

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНЫЙ ЖУРНАЛ

3 · 2005

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О.О. ЦУРКАЙ, 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.Н. ГЕОРГІСВСЬКИЙ**, 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. ДІХТЯРЬОВ**, д-р фармац. наук, **С.М. ДРОГОВОЗ**, д-р мед. наук, **В.А. ЗАГОРІЙ**, д-р фармац. наук, професор, **Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, академік АТК України, **Р.С. КОРИНЮК**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **В.П. КУХАР**, д-р хім. наук, академік НАН України, **В.І. 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**, канд. фармац. наук, **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. ВЕТЮТНЕВА, д-р фармац. наук, **Д.С. ВОЛОХ**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **О.І. ГРИЗОДУБ**, д-р фармац. наук, **О.П. ГУДЗЕНКО**, д-р фармац. наук, **М.О. КАЗАРІНОВ**, д-р фармац. наук, **Т.Г. КАЛИНЮК**, д-р фармац. наук, **Т.В. КОВАЛЬЧУК**, канд. фармац. наук, **Ф.А. КОНІЄВ**, д-р фармац. наук, **О.П. ЛАЗАРЄВ**, д-р біол. наук, **А.П. ЛЕБЕДЯ**, 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 № 3

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНІЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ–ЧЕРВЕНЬ

2005 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Мищук З.М., Лисак Г.М. Оцінка рівнів інтеграції маркетингових комунікацій фармацевтичних підприємств України.	3
Громовик В.П. Дослідження етапів становлення вітчизняної фармацевтичної логістики.	8
Повідомлення ІI.	17
Гала Л.О., Волох Д.С., Бутко Л.А. Фармацевтичний ринок безрецептурних знеболювальних засобів в Україні.	17

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

Заліська О.М. Аналіз та розробка навчальних програм з фармакоекономіки відповідно до Болонського процесу.	21
Пономаренко М.С., Огороднік В.В., Сабо Янош, Краснянська Т.М. Необхідність оптимізації традиційних педагогічних і психологічних аспектів фармацевтичного навчання спеціалістів протягом усього періоду їх трудової діяльності.	25

Кращі традиції становлення фармацевтичної освіти

Терещук С.І., Терещук Т.О., Слабий М.В., Хомин Я.В., Чухрай І.Л. Роль особистостей в історичному розвитку фармацевтичного факультету у місті Львові.	31
---	----

З ДОСВІДУ РОБОТИ

Руденко В.В. Комунальне підприємство «Фармація» міста Києва: підсумки діяльності і плани на майбутнє.	38
--	----

З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ РЕСПУБЛІКИ БІЛОРУСЬ

Годовальников Г.В. Наукові й організаційні основи оцінки ефективності, безпечності та якості лікарських засобів у Республіці Білорусь.	41
---	----

ЮВІЛЕЙ

Професору Олексію Павловичу Вікторову — 60 років.	47
--	----

ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Жернокльов В.М., Бабич П.М., Тисячна О.В. Порівняльна оцінка придатності методів визначення мікробіологічної чистоти для нестерильних лікарських засобів.	49
Сур С.В., Зволінська Н.М., Пилипенко І.В., Чікалова С.О. Дослідження таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму для виявлення на фармацевтичному ринку України фальсифікованих лікарських засобів.	62

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Журахівська Л.Р., Комаровська-Порохнявець О.З., Марінцова Н.Г., Новіков В.П., Губицька І.І., Степанюк Г.І., Шеремета Р.О., Тендітна О.М., Макончук Д.Ю., Лисун В.М. Синтез, гостра токсичність, протигіпоксична та протиішемічна активність нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохіону.	67
Братенко М.К., Чорноус В.О., Панімарчук О.І., Вовк Н.В., Бурденюк І.П. Синтез і протимікробна активність N-[(4-піразоліл)метил]бензолсульфамідів.	73





Iсаев С.Г., Павлій О.І., Бевз Н.Ю., Єрьоміна З.Г., Друговіна В.В., Березнякова Н.Л. Синтез, будова та біологічна активність заміщених 9-гідразино-5-нітроакридину	76
Верста О.М., Гуцюляк Б.М., Дзюбак С.Т., Кініна О.С. Протимікробна активність 4-феніл-9-гідразинових похідних четвертинних солей 3,4-диметилхінолінію	80
Малиновська С.А., Гладух Є.В., Зайцев О.І. Технологічні аспекти розробки таблеток ела-гової кислоти.	83
Фурса М.С., Марсов М.Г., Соленнікова С.М., Горохова Т.А., Белоногова В.Д. Рентгенофлуо-ресцентний аналіз елементного складу плодів журавлини болотної.	86
Загорій В.А., Гриценко О.М., Тодорова В.І., Буцька В.Є. Сучасний стан дослідження чин-ників тиреотропної дії лікарської рослинної сировини для створення нових лікарських за-собів.	90
Кузнецова В.Ю., Кисличенко В.С. Вивчення полісахаридного та елементного складу ви-чавок винограду культурного.	95
Бобрик М.І., Кириченко Д.В., Резніченко В.М. Діагностична роль кольорової еходопплеро-графії у процесі лікування автоімунних захворювань щитоподібної залози.	98

Do vіdoma autorіv!

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

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, 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 «Укросцбанд», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал».

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

Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 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 Т.К. Семенюк. Коректор В.С.Дубок

Здано до набору 16.05.2005. Підписано до друку 07.06.2005. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,4. Зам. 5-947.

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.

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1:339.13

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

Національний фармацевтичний університет

ОЦІНКА РІВНІВ ІНТЕГРАЦІЇ МАРКЕТИНГОВИХ КОМУНІКАЦІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ УКРАЇНИ

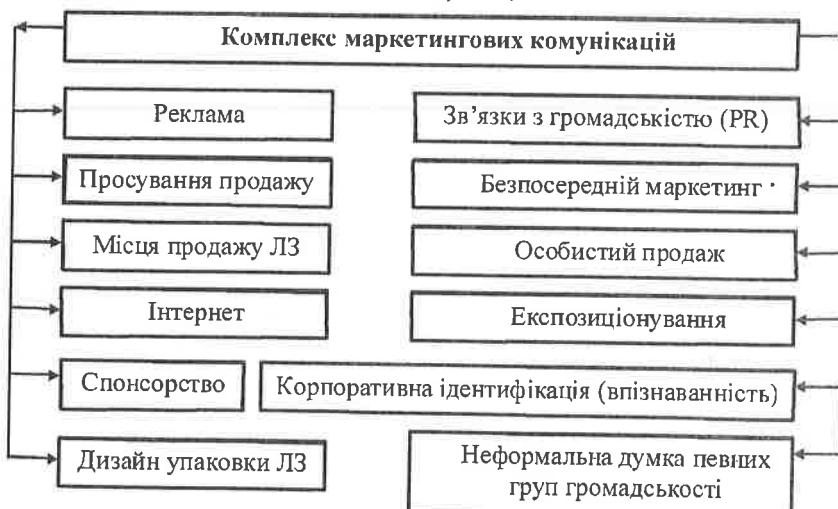
Ключові слова: фармацевтичний ринок, фармацевтичне підприємство, комплекс маркетингових комунікацій, інтегровані маркетингові комунікації

В діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) України для утримання певної частки ринку недостатньо мати якісне виробництво, привабливий дизайн упаковки лікарських засобів (ЛЗ), раціональну цінову політику та розвинену дистрибуторську мережу. Для досягнення відповідної мети ФП необхідно додатково поінформувати про особливості певного ЛЗ максимальну кількість споживачів та сформувати їх наміри придбати саме цей препарат. Тому нині поряд з вирішеннем завдань модернізації виробництва згідно з вимогами GMP та забезпечення відповідності всіх виробничих та комунікативних процесів Європейським стандартам якості практичною проблемою для ФП є підвищення ефективності маркетингової діяльності. За сучасних умов розвитку конкуренції запорукою ринкового успіху ЛЗ є здійснення ФП відповідного комплексу маркетингових комунікацій.

Поінформування, формування прихильності та лояльності споживачів до ЛЗ — саме такі орієнтири доцільні сьогодні для програм маркетингових комунікацій вітчизняних ФП. Водночас сучасні маркетологи мають можливість широкого вибору маркетингових інструментів для проведення досліджень та просування товару на ринок [1]. Так, склад сучасного комплексу маркетингових комунікацій передбачає 12 комунікативних інструментів [3, 10], які ФП мають узгоджувати з іншими складовими маркетингового набору (продукт, ціна, ринок) (схема 1).

Схема 1

Складові комплексу маркетингових комунікацій ФП



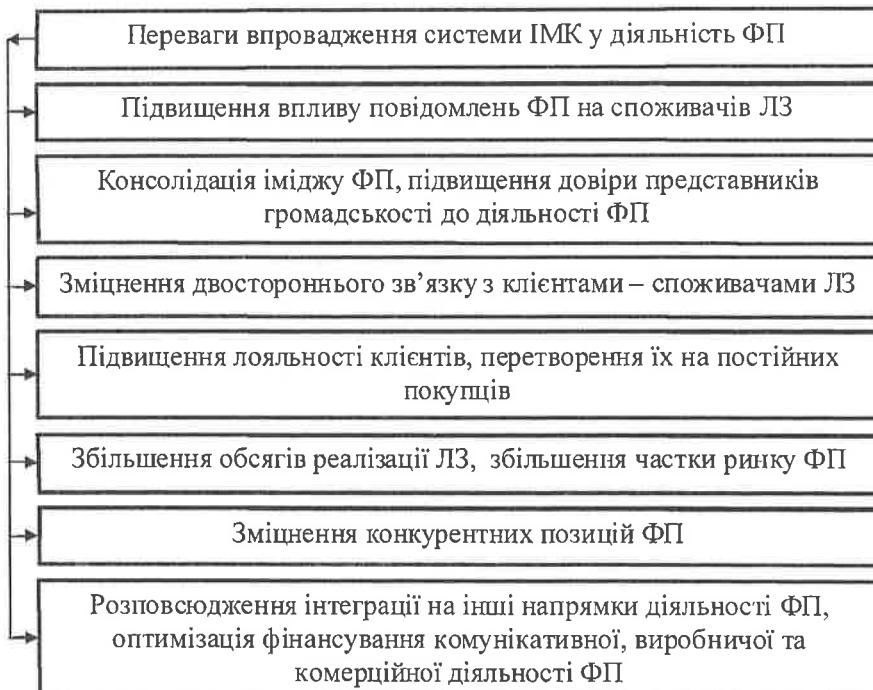
Наявність широкого вибору маркетингових інструментів та значних технічних можливостей комунікативної політики спричиняють недостатній рівень узгодженості комунікативних повідомлень з концепцією діяльності ФП, що негативно відбувається на їх ефективності. Тому існує потреба відповідної координації будь-яких маркетингових повідомлень ФП. Ефективним рішенням проблеми узгодженості та координації усіх комунікацій підприємства виступає стратегія інтегрованих маркетингових комунікацій (ІМК).

Інтегровані маркетингові комунікації (лат. integrare — створювати ціле шляхом з'єднання його окремих частин) — це комплекс, який передбачає стратегічний аналіз, вибір, реалізацію, синергізм та контроль усіх елементів маркетингових комунікацій підприємства, що здійснюються в межах єдиної корпоративної стратегії [2, 3].

Розроблення та здійснення ІМК, які зрештою нададуть підприємству стратегічних переваг, потребує значних витрат часу, моральних та фізичних зусиль відповідальних осіб. У зв'язку з цим на підставі аналізу теорії та досвіду з ІМК провідних компаній світового рівня [4—9] нами обґрунтовані стратегічні переваги використання ІМК, усвідомлення яких допоможе впровадженню ІМК у діяльність вітчизняних ФП (схема 2).

Ураховуючи вищепередне, нами було проведено дослідження, мета якого — оцінювання рівнів інтеграції маркетингових комунікацій вітчизняних ФП з наступним розробленням програми щодо підвищення загального рівня їх інтеграції. Так, за допомогою спеціально розробленої анкети було оцінено рівні інтеграції комунікацій вітчизняних хіміко-фармацевтичних заводів (ХФЗ) становим на 2003—2004 рр. Експертами виступили керівники різних рівнів управління, які в балах оцінили ознаки рівнів інтеграції комунікацій своїх підприємств (табл. 1). Після статистичної обробки було виведено середню оцінку кожного рівня інтеграції та середній показник загальної інтеграції, притаманний комунікаціям ХФЗ (табл. 2).

Схема 2
Стратегічні переваги використання ІМК у фармації



Таблиця 1

Характеристика рівнів інтеграції маркетингових комунікацій ФП

Рівні інтеграції маркетингових комунікацій ФП

Рівень вертикальної інтеграції: узгодженість цілей комунікацій з маркетинговими та загальними цілями ФП

Рівень горизонтальної інтеграції: узгодженість діяльності ФП щодо здійснення маркетингових комунікацій з іншими сферами діяльності: виробництвом, кадровою політикою та ін.

Рівень інтеграції маркетингового набору: узгодженість комплексу маркетингу ФП (продукт, ціна, ринок, просування) з комунікативними повідомленнями підприємства

Рівень інтеграції комунікативного набору: повнота та узгодженість використання ФП 12 комунікативних інструментів для допомоги споживачу на кожному етапі процесу здійснення купівлі ЛЗ

Рівень інтеграції творчого дизайну: узгодженість ідеї творчого дизайну та методів просування ЛЗ з обраним варіантом їх позиціонування

Рівень внутрішньої/зовнішньої інтеграції: узгодженість роботи внутрішніх підрозділів ФП та зовнішніх організацій у реалізації стратегій діяльності підприємства

Рівень фінансової інтеграції: ефективність та оптимальність використання бюджету комунікативної політики ФП

Таблиця 2

Результати оцінки рівнів інтеграції комунікацій ХФЗ України

Рівень інтеграції маркетингових комунікацій ХФЗ	Оцінка рівня, бали									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Вертикальна інтеграція										
Горизонтальна інтеграція										
Інтеграція маркетингового набору										
Інтеграція комунікативного набору										
Інтеграція творчого дизайну										
Внутрішня/зовнішня інтеграція										
Фінансова інтеграція										
Середній показник інтеграції:										7,4

Отже, найбільшого підвищення потребує рівень комунікативного набору (5 та 7 балів) та вертикальна інтеграція цілей діяльності підприємств (6 та 7 балів). Досягти цього ми рекомендуємо шляхом розширення складу вживаних комунікативних інструментів: PR-кампаній щодо просування певних ЛЗ, Р.O.S.-матеріалів для підвищення ефективності мерчандайзингу, упаковки ЛЗ, Інтернету, іміджу, спонсорства, репутації підприємства тощо та забезпечення того, щоб усі комунікативні інструменти несли до громадськості загальну інформацію.

Виконати вищезазначені рекомендації ФП доцільно таким чином: розробити стратегію комунікацій так, щоб цілі планованих комунікацій підприємства співвідносилися з маркетинговими цілями та загальними стратегічними цілями підприємства; оптимально розширити набір комунікативних інструментів та забезпечити тотальну узгодженість усіх рекламних та PR-повідомлень ФП.

Отже, стратегічним завданням ФП є підвищення рівня інтеграції маркетингових комунікацій. У зв'язку з цим нами розроблено програму для підвищення загального рівня інтеграції комунікацій ФП, етапи якої наведено нижче.

1. Проведення ситуаційного аналізу діяльності ФП на поточний період часу за такими напрямками (визначення домінуючих тенденцій):

- показники маркетингової діяльності ФП;
- можливості оптимізації діяльності ФП;
- аналіз складових комплексу маркетингу у взаємозв'язку з маркетинговими комунікаціями ФП;
- сегментація покупців, ринків, ЛЗ тощо на підставі певних чинників (збудового процесу, регіонального розподілення ЛЗ та клієнтів, загальної прибутковості ФП тощо);
- аналіз впливу чинників зовнішнього середовища ФП (zmіни мікро- та макроекономічних показників, політико-соціальних тенденцій тощо).

2. Визначення цілей діяльності ФП:

- визначення місії, мети діяльності ФП, мети маркетингу та маркетингових комунікацій ФП.

3. Розроблення стратегії комунікацій ФП:

- визначення послідовності та кількості етапів стратегії, відповідного набору комунікативних інструментів;
- досягнення чіткого позиціонування всіх комунікативних повідомлень ФП;
- забезпечення інтегрованості комунікацій (визначення чинників, які сприяють та обмежують інтеграцію; пошук засобів максимізації позитивних чинників інтеграції та мінімізації впливу обмежувальних чинників).

4. Визначення тактичних дій ФП у межах відповідних комунікативних стратегій:

- вибір комплексу оптимальних комунікативних інструментів;
- розроблення загального плану здійснення та контролю комунікацій ФП.

5. Опрацювання детального плану застосування певних комунікативних інструментів.

6. Розроблення системи контролю ефективності комунікацій, оцінки інтергації комунікацій та удосконалення комунікативної політики підприємства.

Так, перші три етапи запропонованої програми виступають підґрунтам розроблення загального плану ІМК, заходи останніх трьох етапів відповідають за узгодженість та повну інтегрованість певного плану комунікацій ФП. При цьому стратегічно важливим для ФП є забезпечення трьох основних принципів інтеграції маркетингових комунікацій:

1. Інтеграція комунікативного набору ФП (вибір оптимальних за доцільністю та ефективістю комунікативних інструментів).

2. Інтеграція позиціонування (узгодженість звернень кожного комунікативного інструменту з позиціонуванням певного ЛЗ щодо їх синергічної взаємодії).

3. Інтеграція розробленого плану маркетингових комунікацій (визначення того, на яких рівнях кожного з обраних видів комунікацій звернення ФП впливає на вибір покупців та підвищує швидкість прийняття відповідного рішення про купівлю ЛЗ).

При здійсненні програм щодо підвищення рівня інтеграції маркетингових комунікацій представникам ФП необхідно ретельно проаналізувати чинники, які сприяють та обмежують інтеграцію комунікацій на їх підприємстві (табл. 3).

Таким чином, ІМК сприяють раціональноті, узгодженості та оптимальності комунікативної діяльності ФП, що є запорукою ефективних відносин з представниками різних громадських груп та комерційного успіху діяльності підприємства. Тому стратегічним завданням сучасних ФП є підвищення інтегрованості корпоративних комунікацій шляхом розроблення певних стра-

Таблиця 3

Чинники щодо забезпечення інтеграції маркетингових комунікацій ФП

Чинники	
сприятливі	обмежувальні
Впливовість інтеграції на бюджет маркетингових комунікацій ФП	Внутрішній опір будь-яким корпоративним змінам
Необхідність диференціації засобів масової інформації у роботі ФП	Застарілі системи планування діяльності ФП
Зміцнення міжнародних комунікацій	Автократичний контроль комунікацій ФП
Розвиток електронних комунікацій	Залучення зовнішніх агенцій, які надають окремі послуги щодо розробки комунікацій
Підвищення професійної підготовки маркетологів	Відсутність пропозицій від фахівців ФП щодо інтеграції комунікацій
Зростання можливостей комп'ютерних систем	Негативний корпоративний мікроклімат
Зменшення ефективності прямої масової реклами	Обмеженість відповідних початкових інвестицій

тегій, напрямків тактичних дій, методів їх контролю, оцінки ефективності та їх адекватного й оперативного коригування та вдосконалення.

Висновки

1. Запропоновано нове вирішення наукової проблеми, що сприяє підвищенню ефективності ринкової діяльності ФП на основі забезпечення інтегрованості маркетингових комунікацій. Науковим завданням є обґрунтування та розроблення стратегії діяльності вітчизняних ФП, яка вирішена на основі підвищення ступеня інтеграції маркетингових комунікацій.

2. На основі експертного анкетування фахівців оцінено окремі та середній рівень загальної інтеграції маркетингових комунікацій вітчизняних ХФЗ та визначено напрямки діяльності, які потребують першочергового вдосконалення: підвищення рівня комунікативного набору (5 та 7 балів) та вертикальної інтеграції цілей діяльності ФП (6 та 7 балів). Рекомендовано підвищити відповідні рівні інтеграції шляхом розширення складу вживаних комунікативних інструментів та забезпечення узгодженості всіх рекламних та PR-звернень підприємств.

3. Проаналізовано чинники, які сприяють та заважають здійсненню інтеграції маркетингових комунікацій на підприємстві. Запропоновано програму підвищення рівнів інтеграції комунікацій ФП.

1. Голова А. // Маркетинг и реклама. — 2002. — № 5–6. — С. 23–26.
2. Росситер Д., Перси Л. Реклама и продвижение товаров. — СПб.: Питер, 2002 . — 656 с. — (Сер. «Маркетинг для профессионалов»).
3. Смит П., Бэрри К., Пимфурд А. Коммуникации стратегического маркетинга: Учеб. пособие: Пер. с англ. / Под ред. проф. Л.Ф.Никулина. — М.: ЮНИТИ—Диана, 2001. — 415 с.
4. Jakson D. // Chemical Weekly. — 1993. — № 152. — Р. 24–31.
5. Käferer J.N. Strategic Brand Management: New Approaches to Creating and Evaluating Brand Equity. — London: Kogan Page, 1982. — 342 p.
6. Keegan W.J. Multinational Marketing — Management. — 5th ed.: Upper Sadle River. — New Jersey: Prentice Hall, 1995. — 581 p.
7. Rangan K. V., Moriarty R.T., Swartz G.S. // J. of Marketing. — 1992. — № 10. — Р. 72–82.
8. Reish M.S. // Chemical and Engineering News. — 1994. — № 2. — Р. 8.
9. Ronnerberg F., Ruhl M. Theorie der Public Relations. — Ein Entwurf. — Opladen: Westdeutscher Verlag, 1992. — 359 p.
10. <http://www.pr.com.ua>

Надійшла до редакції 23.12.2004.

З.Н.Мнушко, Г.Н.Лисак

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ИНТЕГРАЦИИ МАРКЕТИНГОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ УКРАИНЫ

Ключевые слова: фармацевтический рынок, фармацевтическое предприятие, комплекс маркетинговых коммуникаций, интегрированные маркетинговые коммуникации

Обоснованы стратегические преимущества интегрированности маркетинговых коммуникаций в деятельности фармацевтических предприятий Украины. Изучены уровни интеграции маркетинговых коммуникаций отечественных химико-фармацевтических заводов, оценен средний уровень их общей интеграции. Разработана программа повышения уровней интеграции маркетинговых коммуникаций.

Z.M.Mnushko, G.M.Lysak

THE ESTIMATION OF LEVELS OF INTEGRATION OF THE MARKETING COMMUNICATIONS OF THE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF UKRAIN

SUMMARY

The strategic advantages of integration of the marketing communications in activity of the pharmaceutical enterprises of Ukraine are proved. The levels of integration marketing communications of domestic chemical-pharmaceutical factories are investigated, the average level of their general integration is appreciated. The program of increase of levels of integration marketing communications is developed.

УДК 615.014:658.7

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

Одеський державний медичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТАПІВ СТАНОВЛЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЛОГІСТИКИ

ПОВІДОМЛЕННЯ II

Характерні риси вітчизняної фармацевтичної галузі на етапі значних техніко-технологічних змін логістики (1980—1985 рр.)

Період дослідження характеризувався нерівномірною поставкою медичною промисловістю низки препаратів і недоліками у визначенні потреби в них на плановий рік [18]. При цьому потреба в ліках задовольнялася лише на 57 % [7]. Частка імпортних препаратів у загальних ресурсах медикаментів становила понад 35 % [54]. Тому при моделюванні попиту на ліки виходили з ситуації «помірного» дефіциту. Під останнім розуміли такий процес, коли кількість відмовлень (за обсягом замовленого препарату або в натуральному виразі поданих замовлень) не перевищує 40 % [50].

Були неподінокими випадки, коли питанням організації правильного зберігання лікарських засобів і своєчасної реалізації препаратів з обмеженими термінами придатності приділялося недостатньо уваги, внаслідок чого на великі суми списувалися непридатні препарати [51].

У багатьох лікувально-профілактичних закладах був відсутній контроль за станом лікарського забезпечення хворих. У результаті в ряді випадків хворі не одержували в повному обсязі призначеного лікування. Їх родичі інколи ви-

мушені були самі купувати для них ліки. Недбале використання бюджетних коштів, виділених на безоплатне лікування стаціонарних хворих, призводило до створення в лікувально-профілактичних закладах надлишків медикаментів, які тривалий час не використовувались, псувались і викидалися. Часто в аптеках мали місце необґрунтовані відмовлення амбулаторним хворим у ліках, які були в достатніх кількостях в самій аптеці або на аптечних складах. Останні працювали не завжди ритмічно [7].

Проте були і позитивні сторони функціонування фармацевтичної служби. Так, серед напрямків розвитку медичної та мікробіологічної промисловості виділяли [2]:

— фармацевтичний, перед яким поставало завдання повного забезпечення потреби населення і лікувально-профілактичних закладів у сучасних препаратах;

— продовольчий, який повинен був підвищувати біологічну цінність харчових продуктів шляхом збагачення їх вітамінами, незамінними амінокислотами та іншими біологічно активними речовинами, здійснювати випуск продуктів харчування на основі біотехнологічних процесів та організації промислового виробництва харчового білка;

— сільськогосподарський, який мав забезпечувати зниження витрат і підвищення ефективності праці у вирішенні вузлових проблем кормового виробництва, збільшення продуктивності тваринництва і рослинництва;

— екологічний, перед яким ставилося завдання впровадження високо-ефективних мікробіологічних засобів утилізації відходів промисловості і розробки замкнутих біотехнологічних виробництв.

Аналітичним шляхом була обґрунтована необхідність удосконалення управління лікарським забезпеченням на основі ЕОМ, яке мало проводитися в нижчезазначених трьох взаємопов'язаних напрямах [26].

1. Розробка системи моделей розвитку фармації, яка б реалізувала послідовно методи економічного прогнозування, оптимального планування і програмно-цільового управління.

2. Створення інтегральної бази даних фармацевтичної інформації.

3. Автоматизація прогнозно-планових розрахунків у фармації.

Доведена доцільність і нагальність створення об'єднань республіканського та обласного рівнів. Опрацьована методична документація для організаційного оформлення специфічних логістичних структур — республіканського виробничо-наукового об'єднання (комплексу «Фармація») та оптово-виробничих об'єднань обласних (міських) аптекоуправлінь, в які входили аптечні склади, фармацевтичні фабрики і виробничі майстерні.

З цією метою була переглянута номенклатура та обсяги виробництва фармацевтичних фабрик з приведенням їх у повну відповідність з потребами аптек і виключенням дублювання виготовлення в аптеках тих ліків, які вироблялися фармацевтичними фабриками. Була організована відправка продукції фабрик безпосередньо аптекам, мінаючи аптечні склади. Для цього розроблялися графіки кільцевого завозу, узгоджені з графіками основних поставок аптечних складів. Науково-практичне обґрунтування комплексу «Фармація» та оптово-виробничих об'єднань належало проф. Д.С. Волоху (на той час першому заступнику начальника, а згодом начальнику ГАПУ УРСР) [3–5].

Практична реалізація запропонованих логістичних змін виглядала таким чином, що один з фармацевтів приймального відділу аптечного складу здійснював повсякденний зв'язок між складом, фармацевтичною фабрикою і торговим відділом аптечного управління. Він регулював надходження сировини з приймального відділу транзитом на фармацевтичну фабрику, а також розподіляв та

організовував доставку в аптеки за погодженням з торговим відділом готової продукції фармацевтичної фабрики, минаючи аптечний склад [8].

Варто зазначити, що об'єднання виробничої і постачальницької ланки в єдину організаційну систему дало можливість збільшити випуск найпростіших ліків, прискорити доставку їх в аптечну мережу, минаючи склади, економити значні матеріальні ресурси, підвищити продуктивність праці [6].

Проте дослідження показали, що на аптечних складах однієї і тієї ж категорії функціонувала різна кількість відділів. Так, склади І категорії у Київській та Ворошиловградській (нині Луганській) областях складалися з 14, а в містах Харкові та Києві — відповідно з 26 і 24 відділів. На таких складах на кожних два товарних відділи припадало до 1,5 допоміжних. Надмірна структурна розбіжність складів призводила до нераціонального використання кадрів, виробничих площ тощо. Тому важливою проблемою була раціоналізація організаційної структури аптечних складів [1].

Ураховуючи високий рівень дефіциту в лікарському забезпеченні, на деяких аптечних складах організовували відділ розподілу та реалізації медикаментів, в якому здійснювали коректування планових вимог-замовлень за всією номенклатурою з урахуванням встановлених аптекоуправлінням коефіцієнтів для аптек та лікувально-профілактичних закладів і передавали їх для роботи в оперативні відділи. Працівниками відділу здійснювалися перевірки додержання асортиментного мінімуму аптеками за номенклатурою складу, контроль за станом товарних запасів, рухом фармацевтичних товарів, реалізацією препаратів з обмеженим терміном придатності, виявлення дефектури або наднормативних залишків [53].

Аналіз функціонування аптечної служби показав, що існуюча модель управління на рівні області характеризується відсутністю чіткої схеми інформаційних потоків «зверху вниз» і особливо «знизу вверх» і вимагає уніфікації [24]. Тому на період дослідження припадало активне впровадження нової форми удосконалення роботи аптечних закладів — системи управління якістю обслуговування. Цей стандарт фармацевтичного управління, вперше опрацьований у Львівській області [52], поєднував в одне ціле всі сфери діяльності аптечного закладу: підсистему управління якістю обслуговування, підсистему управління якістю праці, підсистему управління якістю постачання, підсистему управління якістю ліків, автоматизовану підсистему вивчення попиту і споживання, соціально-економічні аспекти комплексного управління якістю, інформаційне забезпечення тощо [36, 47].

Важливе значення у підсистемі управління якістю праці мало використання методу бездефектної праці опосередковано через коефіцієнти якості праці [12, 40].

Львівським обласним аптекоуправлінням було розроблено:

- разом з Львівським хіміко-фармацевтичним заводом першу редакцію стандарту, який регламентував спільні заходи, що забезпечували високу якість поставок продукції;
- разом з обласним і міським відділами охорони здоров'я розроблено і впроваджено стандарт підприємства, який регламентував спільну роботу щодо розподілу лікарських засобів, які надходили за фондами;
- разом з викладачами фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту — стандарт, що затверджував організаційно-методичні основи стажування молодих спеціалістів, а із співробітниками кафедри удосконалення провізорів цього навчального закладу розроблено і впроваджено спільний стандарт з проведення конкурсів «Кращий за професією».

Впровадження спільно розроблених стандартів підприємств медичної промисловості, аптекоуправління, закладів охорони здоров'я та навчальних закладів уможливлювало взаємоузгоджену інтегровану роботу при вирішенні спільних завдань. У результаті створювалися передумови формування системи територіально-міжгалузевого управління якістю медичного і медикаментозного обслуговування населення [25].

Ряд досліджень четвертого етапу становлення вітчизняної фармацевтичної логістики було присвячено нормуванню аптечної діяльності. Так, для контролно-аналітичних лабораторій I групи вважалося за необхідне мати дві посади, II групи — півтори, III групи — одну і IV групи — половину посади заступника завідувача [39].

Було показано невідповідність усталеної організаційної структури госпрозрахункових аптек тогочасному змісту їх діяльності і необхідність удосконалення цієї структури. З цією метою було опрацьовано типову організаційну структуру аптек — кількість і склад відділів, згідно з якою для аптек 1-ої групи передбачалось три відділи, для аптек 2—4 груп — два відділи, в аптеках 5—8 груп відділи не передбачались [28]. Було опрацьовано математичну модель і нормативну таблицю, яка дозволяла визначати оптимальну чисельність працівників управлінського персоналу з урахуванням особливостей кожної аптеки [41]. Встановлено, що для аптек I—IV категорій кількість заступників завідувача повинна становити відповідно 6, 4, 3 і 2 [28]. Обґрутовано величину нормативу мінімальної кількості підлеглих, нижче якої організація відділів готових лікарських форм і безрецептурного відпуску недоцільна [30], а також рекомендацію про доцільність відділів запасу залежно від роздрібного обороту власне аптеки і сумарного дрібнооптового обороту та обороту дрібно роздрібної аптечної мережі [17]. Встановлено, що для аптек I категорії в рецептурно-виробничому відділі кількість робочих місць може бути до 3, у відділах безрецептурного продажу і готових лікарських засобів — по 2 і більше з дубльованою розкладкою товарів, що сприяло б прискоренню обслуговування споживачів. Загальна кількість обладнаних місць в аптеках II категорії мала становити до 3—5, в аптеках III категорії — до 2—3, і в аптеках IV категорії — до 2 [44].

В лікарняних і міжлікарняних аптеках 1-ої групи запропоновано організувати чотири відділи: рецептурно-виробничий, стерильних ліків, запасів та інформації, комплектації і відправки, в аптеках 2-ої групи — три відділи: рецептурно-виробничий, запасів та інформації, комплектації та відправки, в аптеках 3-ої і 4-ої груп — два відділи: рецептурно-виробничий, запасів та інформації [11]. Для відділу комплектації та відправки великих міжлікарняних аптек визначена оптимальна штатна чисельність (провізор, два фармацевти, водій-експедитор і санітар-вантажник) та здійснено наділення їх конкретними виробничими функціями, а також запропонований склад приміщень (кімната для здачі вимог, комплектаційна I і II, експедиційна) і схема їх взаємозв'язку [49].

Були також опрацьовані науково обґрунтовані пропозиції щодо складу і розміру площ приміщень для аптек готових лікарських форм і аптек клінік, ураховуючи специфіку виробничого процесу та необхідності зміцнення матеріально-технічної бази [20, 31]. Стосовно номенклатури будівель для міського та сільського будівництва визначені типи і категорії госпрозрахункових аптек у складі 14-и типів лікувально-профілактичних закладів і 4-х типів торгових центрів [43].

Для вирішення таких завдань, як визначення технічного стану аптек, їх інженерного обладнання, будівельної характеристики, забезпеченості виробничими площами, характеристик основних фондів аптек і ступеня їх зносу, обсягу капітального ремонту будівель, рівня технічної оснащеності, ефективності

використання матеріально-технічної бази тощо, розроблялась автоматизована система «Матеріально-технічна база» [32, 33]. З аналогічною метою був опрацьований паспорт аптеки та аптечного складу з урахуванням специфіки їх виробничої діяльності та проведена одночасна суцільна інвентаризація матеріально-технічної бази аптечної мережі країни [37].

Для більш точного визначення забезпечення населення аптеками використовувався показник — умовна аптека (середня за товарообігом аптека за винятком дрібнороздрібної мережі) [45]. До такої близька аптека III категорії, яку можна прийняти за одиницю. У цьому разі коефіцієнт перерахунку аптек і дрібнороздрібних аптечних мереж в умовні аптеки по мережі України становили: для аптек I категорії — 5,86, II категорії — 2,48, IV категорії — 0,58, V категорії — 0,26, VI категорії — 0,12, філіалів аптек — 0,12, аптечних пунктів I групи — 0,09, аптечних пунктів II групи — 0,01, аптечних кіосків — 0,16, аптечних магазинів — 2,73 [46].

Опрацьовано чотири етапи створення блоку наукової інформації фармацевтичних товарів. На першому етапі планувалося розподілення товарів за зонами і місцями зберігання залежно від усього комплексу факторів, які діють на окремі товари у процесі їх зберігання (фізико-хімічні властивості, біологічна активність, пакувальний і тарний матеріал, можливість спільног зберігання тощо). На цьому етапі передбачалося визначення ознак якості товарів у процесі їх зберігання і розробка методик кількісної їх оцінки, а також обґрунтування застосування вибіркового контролю, обсягу вибірки продукції на контроль з урахуванням виду продукції, її кількості і часу зберігання.

На другому етапі передбачалася розробка обладнання місць зберігання залежно від об'єму товару, що зберігається, та організації виробничих процесів.

На третьому етапі планувалося створення єдиних науково обґрунтованих вказівок щодо організації зберігання фармацевтичних товарів і розробка рекомендацій з організації праці при обробці даних товарів, на четвертому — реалізація останніх і перевірка їх ефективності [14].

Визначено чотири основні групи факторів, які впливають на обсяг товарних запасів. До першої групи віднесено фактори, які впливають на споживання ліків: демографічні, показники захворюваності, забезпеченості амбулаторних і стаціонарних хворих медичною допомогою, впровадження в практику нових методів лікування і діагностики, нових лікарських засобів, рівень забезпечення фармацевтичними товарами тощо.

До другої групи належали виробничі фактори, а саме: обсяг, технічний рівень, спеціалізація, розміщення, сезонність і ритмічність виробництва, ритмічність поставок в аптечну мережу.

Третя група факторів була пов'язана з організацією доставки товарів у роздрібну мережу: рівень розвитку складського господарства, кількість товаропровідних ланок, віддаленість роздрібної мережі від баз постачання, забезпеченість транспортними шляхами зв'язку і транспортом.

До четвертої групи факторів — факторів обігу фармацевтичних товарів, відносилися: кількість жителів, що обслуговувались однією аптекою, матеріально-технічна база роздрібної мережі, її структура, обсяг і структура товарообігу, питома вага готових лікарських засобів, рівень інформаційної роботи з медичним персоналом, впровадження прогресивних форм обслуговування населення [21].

Адекватною для аптек моделлю управління запасами ліків, що надходили в достатніх кількостях, стала модель, що вміщувала два рівні запасів — мінімальний і максимальний — та фіксовану періодичність замовлення (подання вимог) [16].

Запропоновано метод прискореного прийому рецептів на ліки індивідуального виготовлення. Його запровадженню пересували такі заходи:

— встановлення на прилавку рецептурно-виробничого відділу двох погодинних картотек із зазначенням «на сьогодні» і «на завтра» для розміщення в них оформленіх квитанцій і корінців з рецептурного журналу.

— вирізання квитанції разом з корінцем з квитанційного журналу. Надрізали їх так, щоб на квитанції був позначений один номер, а на корінці два;

— зазначення на вирізаних квитанціях і корінцях номера аптеки, дати і часу виготовлення ліків;

— оформлення квитанції з корінцями, виходячи із зазначеного часу виготовлення, розміщення її в погодинній картотеці, причому на кожну годину закладали певну кількість квитанцій відповідно до продуктивності праці і кількості працюючих провізорів (фармацевтів).

Щоб замовити лікарську форму, хворому достатньо було взяти з погодинної картотеки квитанцію з корінцями, відірвати корінець (з двома номерками), наклеїти на рецепт (на рецепті вказати номер телефону робочий і домашній, а при відсутності телефону — адресу) і покласти у зазначене на прилавку місце для рецептів (позначене червоною стрілкою). Квитанцію хворий повинен був взяти з собою і подати при отриманні ліків, коли здійснювалася їх оплата.

Згідно із запропонованим методом на оформлення рецепта витрачався мінімальний період часу — щонайбільше 1—1,5 хв. При цьому зазначене вище оформлення рецептів могло виконуватися власне хворими, а також провізорами з прийому рецептів і відпуску ліків, оскільки погодинні картотеки, встановлені на прилавку, були наскрізними. Таксування рецептів, оформлення журналів та інших документів виконувалося за відсутності хворого у спокійній обстановці, що скорочувало кількість помилок. Час на прийом рецептів і пе-ребування хворого в аптекі скорочувався в 5—10 разів. Відпадала необхідність контролю за касиром, бо звірка чеків з вартістю рецепта проходила під час відпуску лікарської форми [22, 23].

Упроваджувався кабінетний метод обслуговування, згідно з яким провізор в окремому приміщенні перевіряв рецепт, таксував і повідомляв хворому час виготовлення, проставляючи на рецепті олівцем, що відповідав кольору жетона для отримання лікарської форми, номер жетона. Замовник оплачував у касі вартість ліків. Після оплати рецепт залишалися в касі, звідки вони періодично вилучаються для виготовлення. Кабінетний метод дозволив довести витрати часу на виконання основних функцій щодо прийому рецептів, контролю і відпуску ліків до 87 % [9]. Цей метод був доцільний для рецептурно-виробничих відділів аптек II—IV груп. В аптеках I групи він міг впроваджуватися за умови, що питома вага готових лікарських форм становила не менше 90 % [42].

Було також запропоновано чековий метод оформлення замовлень на виготовлення ліків за рецептами. Для цього провізор (фармацевт) рецептурно-виробничого відділу аптеки після таксування рецепта й оплати касиру вартості замовленої лікарської форми присвоював прийнятому замовленню номер касового чека. Номер чека при цьому підкresлювали кольоровим олівцем або кульковою ручкою (відповідно до сигнальних кольорів і прийнятих правил оформлення ліків, що виготовлялися в аптеках), а чек передавали замовнику ліків. На рецепті проставлявся номер чека, який у подальшому при виготовленні ліків переносили на упаковку. Додатково номери чеків реєстрували у графі розподілу навантаження на фармацевтів аптеки [10].

Для оцінки соціально-економічної ефективності функціонування систем обслуговування в аптеках запропонований один з принципів логістики — мінімум сумарних втрат часу відвідувачем [15].

Змодельовано процес серійного виробництва стерильних розчинів в умовах аптеки. За основу було взято графічну модель операцій, що дало можливість розглянути виробничий процес як певне число послідовних, паралельних або послідовно-паралельних операцій. Усі операції були згруповані в чотири стадії, що відрізнялися між собою характером завдань та виробничими функціями персоналу аптек:

1-а стадія — операції підготовки приміщень і апаратури до процесу виробництва;

2-а стадія — операції підготовки посуду і допоміжних матеріалів;

3-я стадія — операції основного етапу виробництва;

4-а стадія — операції одержання і контролю якості розчинника.

Кожну операцію виробничого процесу було поділено на трудові прийоми. Наприклад, підготовку корків для укупорювання флаконів було розглянуто за схемою: миття → промивання → кип'ятіння → промивання → стерилізація → промивання.

Оскільки для основного етапу виробництва стерильних розчинів характерно послідовне сполучення операцій, одним з основних завдань організації було своєчасне і повне його матеріальне забезпечення. Це дало можливість відобразити процес виробництва стерильних розчинів як двоступеневу систему: перший ступінь — операції основного етапу виробництва, другий — елементи матеріального забезпечення, які спрямовані на конкретні операції [35]. Для оптимізації другого ступеня процесу обґрунтована доцільність розробки нових нормативів технічного та господарського оснащення приміщень аптек, зв'язаних з виробництвом стерильних розчинів [13].

Був опрацьований тижневий графік виготовлення ін'єкційних розчинів посерійним методом, а також щоденний погодинний графік, де зарезервований час для термінового виготовлення необхідних розчинів. Розроблений графік дозволяє усунути одночасне виготовлення розчинів різних назв або однієї назви, або різних концентрацій. Внаслідок цього на 30 % скоротилися витрати робочого часу фармацевтів при фільтрації, фасовці, укупорці і контролі розчинів, а також за рахунок раціональнішого використання стерилізаторів [38].

Показано, що для виконання завдань організації постачання, тимчасового зберігання ліків, інформаційної роботи в лікувально-профілактичних закладах, що не мали власної аптеки і були прикріплени на постачання до міжлікарняної аптеки, доцільно організовувати аптечні розподільчі пункти. При цьому в цих пунктах першої і другої групи (до 100 ліжок і від 100 до 300 ліжок) повинна працювати старша медична сестра, в пунктах третьої і четвертої групи (від 300 до 500 ліжок і понад 500 ліжок у лікарні) — фармацевтичний фахівець [27].

Виявлено, що одним автомобілем в одну поїздку орієнтовно перевозилося 316 назв лікарських засобів загальним об'ємом 14,1 м³. При цьому ліки були різними за фізико-хімічними і фармакологічними властивостями. Радіус перевезення досягав 1000—1500 км, що обумовлювало вплив температури довкілля. Тому був запропонований спеціалізований автомобіль, який згідно з технічним проектом базувався на шасі ГАЗ-52, мав ізотермічний кузов типу «фургон». Останній мав задню двостулкову і бічну праву одностулкову двері. У кузові був запроектований відсік для термолабільних ліків, який розташовувався у передній частині фургона. Необхідний температурний режим у кузові створювався внаслідок термоізоляційної прокладки і додатково обладнаного примусового охолодження. Для утеплення кузова в холодну пору року був передбачений спеціальний обігрівач. У фургоні, зокрема у відсіку термолабільних ліків, для їх укладання передбачалися закриті стелажі. Фіксування скляніх балонів здійснювалося шляхом кріplення їх до стінок фургона [29].

Запропонований пересувний аптечний кіоск, що базувався на шасі автомобіля ГАЗ-66. Площа кузова становила 10 м², внутрішня висота його забезпечувала пересування персоналу в повний зріст. У кіоску передбачалося два відсіки: для зберігання і продажу лікарських засобів та для персоналу. Обслуговування відвідувачів відбувалося всередині кіоску, де могли знаходитися одночасно 2–3 особи. Відсік для зберігання ліків був відокремлений вітриною.

У кіоску були створені оптимальні умови для правильного зберігання лікарських засобів. Усе обладнання та укладка надійно встановлені і закріплені з урахуванням руху автомобіля. В кіоску також були створені умови для перебування персоналу протягом тривалого періоду часу (два тижні та більше). У приміщенні для персоналу було спальне місце, тумба для спальної білизни і особистих речей, яку можна використовувати як стіл та умивальник. Кіоск обладнувався спеціальною системою підтримки постійної температури повітря всередині кузова незалежно від коливання зовнішньої температури [21].

Для підвищення ефективності інформаційного забезпечення спеціалістів шляхом збільшення повноти інформації, що надається, зменшення термінів інформаційного обслуговування, усунення дублювання у процесі збирання, обробки та відпуску інформації споживачам опрацьовувалася галузева автоматизована інформаційно-пошукова система «Лікарські засоби» [48]. Запропонований метод побудови баз даних, що вміщував «все про препарат» для лікарів, провізорів-інформаторів, провізорів контролально-аналітичних лабораторій, аптек, а також наукових працівників [34].

Розроблені та впроваджені методологічні, організаційні та інформаційні принципи створення довідкової системи постачальницько-збудової інформації про ліки в адміністративному центрі на підставі автоматизованого обліку руху медикаментів [19].

Висновок

Результати аналітичного огляду показали, що четвертий етап становлення фармацевтичної логістики був характерним для вітчизняної фармації такими основними рисами:

- науково-методичним обґрунтуванням та практичною реалізацією специфічних логістичних структур — Республіканського виробничо-наукового об'єднання та оптово-виробничих об'єднань обласних (міських) аптеокупралінь;
- раціоналізацією організаційної структури аптечних складів;
- активним впровадженням комплексної системи управління якістю лікарського обслуговування;
- розробкою типових організаційних структур, обґрунтуванням пропозицій щодо складу і розміру площ приміщень, а також оптимальної чисельності працівників для різних аптечних закладів;
- опрацюванням чотирьох етапів створення блоку наукової інформації про фармацевтичну продукцію;
- визначенням чотирьох основних груп факторів, які характеризують обсяг товарних запасів; здійсненням управління запасами ліків, що надходять у достатніх кількостях, на підставі моделі, яка вміщувала два рівні запасів та фіксовану періодичність замовлення;
- удосконаленням відпуску ліків індивідуального виготовлення шляхом упровадження методу прискореного прийому рецептів, кабінетного методу обслуговування, чекового методу оформлення замовлень;
- моделюванням процесу серійного виробництва стерильних розчинів в умовах аптеки, що дало можливість розглянути його як певну кількість послідовних, паралельних або послідовно-паралельних операцій;

— опрацьованням тижневого і щоденного погодинного графіка виготовлення ін'єкційних розчинів посерйним методом та обґрунтуванням доцільності організації аптечних розподільчих пунктів у лікувально-профілактичних закладах, що не мали власних аптек;

— пропозицією щодо використання спеціалізованого автомобіля для транспортування ліків, а також пересувного аптечного кіоска з оптимальними умовами для правильного зберігання лікарських засобів.

1. Близнюк В.П. // Фармац. журн. — 1983. — № 4. — С. 3—6.
2. Быков В.А. // Хим.-фармац. журн. — 1986. — № 11. — С. 1285—1289.
3. Волох Д.С. // Фармац. журн. — 1983. — № 2. — С. 3—9.
4. Волох Д.С. // Там же. — 1983. — № 6. — С. 51—54.
5. Волох Д.С. // Фармация. — 1985. — № 4. — С. 5—8.
6. Волох Д.С., Толочко В.М. // Фармац. журн. — 1985. — № 5. — С. 68—70.
7. Всесоюзна нарада аптечників працівників і пленуму Всесоюзного наукового товариства фармацевтів «Про дальше поліпшення лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів у світлі рішень квітневого (1985 р.) Пленуму ЦК КПРС // Там же. — 1985. — № 5. — С. 8—20.
8. Головко Д.С., Папоротний В.Ф. // Там же. — 1985. — № 4. — С. 6—7.
9. Гореньков В.Ф., Швед Я.Н., Сернер Я.А. и др. // Фармация. — 1983. — № 1. — С. 36—38.
10. Гореньков В.Ф., Швед Я.Н., Сернер Я.А. // Там же. — 1984. — № 6. — С. 75—76.
11. Даденко Л.В. // Там же. — 1981. — № 4. — С. 10—13.
12. Дикун Д.В. // Фармац. журн. — 1982. — № 1. — С. 62—64.
13. Дикун Д.В. // Там же. — 1985. — № 4. — С. 61—63.
14. Єгоров В.О. // Там же. — 1982. — № 1. — С. 65—67.
15. Жарков Л.В. // Фармация. — 1984. — № 4. — С. 49—51.
16. Жарков Л.В. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 19—21.
17. Жарков Л.В., Панченко Е.И., Павленко А.П. // Там же. — 1980. — № 4. — С. 4—6.
18. Ірхін В.А. // Фармац. журн. — 1980. — № 3. — С. 26—28.
19. Кобзар Л.В. // Там же. — 1984. — № 3. — С. 23—25.
20. Кочетова Л.П., Волошин М.Е. // Фармация. — 1980. — № 2. — С. 12—15.
21. Кочетова М.И., Грибоедова А.В. // Там же. — 1983. — № 4. — С. 39—41.
22. Криків В.І., Шарахова Е.Ф. // Там же. — 1983. — № 5. — С. 18—21.
23. Кучмій В.П. // Там же. — 1980. — № 6. — С. 44—46.
24. Лукашевич Д.Е. // Фармац. журн. — 1980. — № 2. — С. 19—20.
25. Лукашевич Д.Е. // Там же. — 1982. — № 6. — С. 31—33.
26. Немченко А.С. // Там же. — 1985. — № 3. — С. 76—77.
27. Олейник Г.А., Панченко Е.И., Бобріова Л.М. // Фармация. — 1984. — № 6. — С. 5—9.
28. Панченко Е.И., Жарков Л.В. // Там же. — 1980. — № 1. — С. 7—12; 43—44.
29. Панченко Е.И., Кочетова М.И., Курашова Н.А. // Там же. — 1981. — № 5. — С. 49—52.
30. Панченко Е.И., Павленко А.П., Жарков Л.В. // Там же. — 1980. — № 3. — С. 13—14.
31. Панченко Е.И., Толочко В.М. // Там же. — 1980. — № 1. — С. 7—12.
32. Панченко Е.И., Узденников А.Н., Бояновская Л.В. и др. // Там же. — 1983. — № 2. — С. 28—32.
33. Панченко Е.И., Узденников А.Н., Бояновская Л.В. // Там же. — 1984. — № 1. — С. 4—8.
34. Парновский Б.Л., Маслова Л.И., Ковалчук Г.П. // Там же. — 1982. — № 4. — С. 13—16.
35. Піняжко Р.М., Дикун Д.В. // Фармац. журн. — 1984. — № 3. — С. 57—60.
36. Постановлення ЦК КПСС «О дальнейшем улучшении идеологической, политico-воспитательной работы» — в жизнь // Фармация. — 1980. — № 1. — С. 1—6.
37. Ряжкина Л.П., Панченко Е.И., Бобріова Л.М. // Там же. — 1985. — № 6. — С. 50—52.
38. Синев Д.С., Жеромская Л.А. // Там же. — 1985. — № 3. — С. 59—60.
39. Скулкова Р.С., Белоусова Л.Н., Ганич Г.Н. // Там же. — 1983. — № 5. — С. 60—61.
40. Скулкова Р.С., Белоусова Л.Н., Качуровская Н.И. и др. // Там же. — 1980. — № 4. — С. 51—53.
41. Скулкова Р.С., Зверева Є.С., Находжаєва А.С. та ін. // Фармац. журн. — 1980. — № 4. — С. 55—59.
42. Скулкова Р.С., Ладигіна Т.А. // Там же. — 1980. — № 6. — С. 49—51.
43. Сливакова Г.М. // Фармация. — 1980. — № 2. — С. 15—19.
44. Сосунов В.И., Браиловская В.А. // Там же. — 1981. — № 1. — С. 54—57.
45. Сосунов В.И., Нагорнова А.Г. // Там же. — 1981. — № 4. — С. 62—64.
46. Сосунов В.И. // Фармац. журн. — 1980. — № 4. — С. 59—63.
47. Тентова А.И., Скулкова Р.С., Белоусова Л.Н. // Фармация. — 1981. — № 5. — С. 1—6.
48. Тентова Т.И., Герчикова Л.Н., Семенова Т.Д. и др. // Там же. — 1982. — № 4. — С. 6—10.
49. Толочко В.М., Бондаренко Л.П., Фокин П.Г. // Там же. — 1981. — № 6. — С. 1—4.
50. Узденников А.Н., Шакиров Т.Г., Лотоцкий В.А. и др. // Там же. — 1984. — № 3. — С. 1—5.
51. Узденіков О.М. // Фармац. журн. — 1983. — № 5. — С. 10—13.
52. Ходосевич Л.Т. // Там же. — 1980. — № 2. — С. 12—13.
53. Цвірук Є.К. // Там же. — 1983. — № 4. — С. 6—7.
54. Шакіров Т.Г. // Там же. — 1984. — № 5. — С. 9—15.

Б.П. Громовик

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТАПОВ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЛОГИСТИКИ

Сообщение II

Характерные черты отечественной фармацевтической отрасли на этапе значительных технико-технологических изменений логистики (1980—1985 гг.)

Представлены результаты детального научно-метрического анализа четвертого этапа развития фармацевтической логистики в Украине.

B.P. Hromovyk

RESEARCH OF STAGES OF DEVELOPMENT PHARMACEUTICAL LOGISTICS

Report II

Characteristics of national pharmaceutical branch at a stage of significant technical and technological changes of logistics (1980—1985)

SUMMARY

The results of the detailed scientific-metric analysis of the fourth stage of development pharmaceutical logistics in Ukraine are submitted.



УДК 614.27:615.11

*Л.О. ГАЛА, канд. фармац. наук, Д.С. ВОЛОХ, д-р фармац. наук, проф.,
Л.А. БУТКО, канд. фармац. наук*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНOK БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Здоров'я людини в сучасному світі розглядається як один із найважливіших чинників соціально-економічного розвитку країни. Сьогодні середньостатистичний споживач щодо власного здоров'я займає активну позицію. Цьому сприяє підвищення загальноосвітнього рівня населення, поліпшення якості і три-валості життя, а також активний розвиток ринку лікарських препаратів. В умовах становлення український фармацевтичний ринок ліків є досить привабливим для виробників інших держав світу, що прагнуть імпортувати значну кількість медикаментів в Україну. Це визначає актуальність вивчення стану забезпечення вітчизняного ринку безрецептурними лікарськими засобами для виявлення можливостей розширення їх асортименту українськими виробниками як за діючими речовинами, так і за формою випуску.

У зв'язку із зростанням в системі охорони здоров'я України ролі самолікування ми дослідили стан забезпечення населення лікарськими засобами, що реалізуються з аптек без рецепта лікаря. Нині з метою самолікування споживачі можуть використовувати ліки, зазначені в «Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек, аптечних пунктів та аптечних кіосків», затвердженному наказом МОЗ України № 233 від 25.07.1997 р. (у редакції наказу МОЗ України № 181 від 21.05.2002 р., зі змінами, визначеними наказами МОЗ України № 211 від 14.05.2003 р. та № 391 від 04.08.2004 р.) (далі — Перелік). Діючий Перелік включає 2650 торговельних назив, тобто частка безрецептурних медикаментів на вітчизняному ринку становить близько 28 %. Про швидкий розвиток в Україні ринку ОТС-пре-

паратів (ліків, що реалізуються без рецептів і призначенні для самостійного лікування) свідчить той факт, що аналогічний попередній Перелік 2002 р. містив 2124 назви ліків, а Перелік 1997 р. включав лише 678 торговельних назв препаратів.

У ході аналізу діючого Переліку безрецептурних препаратів було визнанено, що однією з найпоширеніших фармакологічних груп є група ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів (ННА і НПЗЗ). Обрана для дослідження група ННА і НПЗЗ нараховує 263 торговельні назви, які становлять 9,9 % від усіх ОТС-препаратів на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що кількість безрецептурних ННА і НПЗЗ збільшилася порівняно з Переліком 2002 р. (226 назв) і особливо порівняно з Переліком 1997 р., в якому кількість обраних препаратів становила лише 85 [1]. Крім того, слід зазначити, що в обсязі вітчизняного виробництва група болезаспокійливих, жарознижувальних та протизапальних засобів займає друге місце після препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. У грошовому виразі в 2003 р. було випущено препаратів обраної групи на 199 677 тис. грн., тобто на 14,9 % більше, ніж за попередній рік, що свідчить про актуальність розширення асортименту ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів [4]. У країнах СНД, за найскромнішими оцінками, обсяг продажу аналгетиків досягає 40 % від усіх препаратів фармацевтичного ринку [3]. Важливо, що в усьому світі ОТС-препарати є високоприбутковою складовою фармацевтичного виробництва і збуту, адже переведення одного рецептурного препарату в категорію ОТС приносить іноземній фармацевтичній компанії близько 150 млн. доларів прибутку щорічно за рахунок значного підвищення обсягів продажу [5].

Можна дискутувати про користь або шкоду самолікування, про можливість миттєвого вдаваного благополуччя, яке маскує реальне захворювання, а також про побічні ефекти, що мають розповсюджені безрецептурні аналгетики, проте вони визначають легкий і доступний спосіб керування болем, а ефективність самостійного прийому аналгетиків доводить саме життя.

Ми дослідили сучасний стан вітчизняного фармацевтичного ринку безрецептурних ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів. У результаті проведеного аналізу встановлено, що номенклатура ННА і НПЗЗ відповідно до діючого Переліку (263 торговельні назви препаратів) містить 17 найменувань активних фармацевтичних субстанцій (табл. 1), а також п'ять їх комбінацій між собою (табл. 2). При цьому вітчизняною промисловістю налагоджено випуск лікарських засобів обраної фармакологічної групи, до складу яких входить 11 субстанцій, а іноземні препарати містять майже повний перелік діючих речовин. Частка зареєстрованих лікарських препаратів українського виробництва відносно імпортних становить 31,2 % проти 68,8 %. Слід зауважити, що в Переліку безрецептурних препаратів 1997 р. частка вітчизняних ліків становила 26,4 %, це свідчить про позитивні тенденції у розвитку виробництва безрецептурних препаратів груп ННА і НПЗЗ українською фармацевтичною промисловістю [1].

У ході дослідження було виявлено, що на фармацевтичному ринку України відсутні вітчизняні розчинні лікарські форми ібупрофену, м'які форми німесуліду, піроксикаму і фенілбутазону, таблетки рофекоксибу, внаслідок чого на ринку країни збільшується частка імпортної продукції. Зазначене відкриває нові перспективи як для іноземних фірм у плані постачання, так і для українських виробників щодо можливостей розширення асортименту лікарських препаратів та їх лікарських форм. До речі, слід зазначити, що серед імпортних препаратів відсутній аналог амізону, який має різnobічну фармакологічну дію і користується широким попитом населення.

До складу більшості безрецептурних аналгетиків поряд з аспірином або парацетамолом входять кофеїн, вітаміни та інші речовини. Як свідчать клінічні

Таблиця 1

Перелік безрецептурних ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів

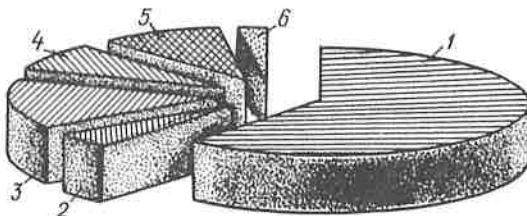
Міжнародна непатентована назва	Лікарська форма	Фірми-виробники	
		вітчизняні	іноземні
Амізон	таблетки	2	—
Диклофенак	гель	6	14
Ібупрофен	таблетки	2	13
	гель, крем	1	5
	роздрібний розчин per os	—	1
Індометацин	гель, мазь	2	4
Кетопрофен	гель, крем	1	2
Кислота ацетилсаліцилова	таблетки	15	16
Кислота мефенамова	«	1	—
	капсули	—	1
Метамізол натрій	таблетки	5	12
Напроксен	«	—	1
Німесулід	трансдермальний гель	—	1
Парацетамол	таблетки	16	41
	капсули	3	7
	роздрібний розчин per os	3	18
	супозиторії	2	4
	порошок per os	3	22
Піроксикам	гель, мазь, крем	—	3
Фенілбутазон	мазь	—	1
Рофекоксіб	таблетки	—	2
Усього:		62	168

Таблиця 2

Комбінації безрецептурних ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів

Міжнародна непатентована назва	Лікарська форма	Виробники	
		вітчизняні	іноземні
Кислота ацетилсаліцилова + парацетамол	таблетки	17	6
Парацетамол + ібупрофен	«	—	3
Парацетамол + німесулід	«	—	1
Парацетамол + пропіфеназон	«	2	3
Метамізол натрій + амінофеназон	«	1	—
Усього:		20	13

дослідження, додавання цих активних субстанцій підвищує ефективність основних компонентів комбінованих препаратів. У середньому ефективність знеболювальних лікарських засобів, що містять кофеїн, у 1,41 раза вище за препарати, до складу яких кофеїн не входить. Отже, можна зробити висновок щодо перспективності створення нових комбінованих лікарських засобів, до складу яких входили б як ненаркотичні аналгетики, так і препарати інших фармакологічних груп. Застосування комбінованих медикаментів дозволяє зменшити дозу діючих речовин в одній дозі будь-якої лікарської форми, забезпечити комплексну дію за рахунок комбінації ліків, зменшити кількість



Розподіл безрецептурних ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів за формою випуску:

1 — таблетки, 60,4 %, 2 — капсули, 4,2 %, 3 — гель, крем, мазь, 15,2 %, 4 — розчин рег ос, 8,4 %, 5 — порошок рег ос, 9,5 %, 6 — супозиторії, 2,3 %

прийомів ліків на добу в разі потенціювання дії компонентів, знизити їх негативний вплив на організм.

Що ж до аналізу форм випуску обраної групи препаратів, то більшу половину з них займає таблетована форма, значно меншу частину — капсули і супозиторії, а аерозольні форми взагалі відсутні (рис.). Проте слід зазначити, що лікарські форми, які в меншій кількості представлені на фармацевтичному ринку, є сучасними і перспективними. Адже ректальні

форми практично не мають побічних дій, які притаманні НПЗЗ при пероральному прийомі, а швидкість їх дії майже рівноцінна парентеральному введенню. Капсульовані форми також зменшують кількість побічних дій, мають високу біодоступність, стабільність, коригуючу здатність і надають можливість мікро-капсуляції, що збільшує термін дії ліків.

Освоєння випуску нових лікарських засобів вітчизняними виробниками вимагає значних затрат. Україна першою з країн СНД створила умови для впровадження принципів Належної виробничої практики і почала сертифікацію на відповідність цим стандартам. Також працює система фармаконагляду, яка визнана однією з найкращих в СНД. В Україні розроблено нормативно-правову базу щодо реєстрації та контролю лікарських засобів на відповідність вимогам державних і міжнародних стандартів. Усе це є передумовою для успішного експорту ліків за кордон. А експорт, особливо в країни Європи, — це суттєве джерело прибутку [2]. Тому українським підприємствам необхідно освоювати новий асортимент, що збільшить шанси виходу нашої держави на міжнародний ринок. Адже подальше зміцнення позицій вітчизняних виробників на фармацевтичному ринку України, перспективи їх виходу на зарубіжні ринки багато в чому залежать від їх здатності розробляти і впроваджувати у виробництво конкурентоспроможну продукцію на рівні світових стандартів.

Висновки

1. Проведене дослідження свідчить про стрімкий розвиток вітчизняного безрецептурного ринку лікарських засобів (2650 торговельних назв).
2. Більш детальне вивчення групи ненаркотичних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів (263 назви, або 9,9 % усіх ОТС-препаратів) дозволило виявити переваги іноземних фірм-виробників щодо номенклатури і форми випуску цих лікарських засобів.
3. Отримані результати дають підставу зробити висновок, що вітчизняним підприємствам слід не дублювати препарати, а необхідно звернути увагу на розвиток номенклатури препаратів як за складом, так і за формуєю випуску. Це приведе до поліпшення забезпечення споживачів лікарськими засобами, особливо верств населення з низькою платоспроможністю, і відкриє нові перспективи для експорту препаратів з України.

1. Гала Л.О. Розробка основних принципів та підходів до безрецептурного відпуску лікарських засобів населенню в Україні: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2002. — 19 с.
2. Закотей М. // Провизор. — 2003. — № 8. — С. 3—5.
3. Степанюк В. // Фармаскоп. — 2003. — № 8. — С. 18—23.
4. Фармация в цифрах // Провизор. — 2004. — № 6. — С. 9—11.
5. Черних В.П. // Клін. фармація. — 2001. — № 4. — С. 3—7.

Надійшла до редакції 10.01.2005.

Л.А.Гала, Д.С.Волох, Л.А.Бутко

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

В результате проведенного исследования в Украине выявлена тенденция ежегодного увеличения номенклатуры безрецептурного рынка лекарственных препаратов. На примере ненаркотических аналгетиков и нестероидных противовоспалительных средств рассмотрены возможности по расширению их ассортимента для отечественных производителей.

L.O.Gala, D.S.Voloh, L.A.Butko

THE PHARMACEUTICAL MARKET OF NON-PRESCRIBED ANAESTHETIC IN UKRAINE

SUMMARY

Every year tendency of increasing nomenclature is elicited by development of non-prescribed medicine. Opportunity of extention variety of medicines for Ukrainian industry are considered by the examples of non-narcotic analgetics and non-steroidal antiinflamation remedies.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ

УДК 615:33(07.07)

О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

АНАЛІЗ ТА РОЗРОБКА НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМ З ФАРМАКОЕКОНОМІКИ ВІДПОВІДНО ДО БОЛОНСЬКОГО ПРОЦЕСУ

Європейські тенденції інтеграції супроводжуються процесом формування єдиного наукового та освітнього простору з розробкою єдиних критеріїв та стандартів під назвою «Болонський процес». Головна його мета — консолідація науки й освіти для підвищення конкурентоспроможності європейської системи освіти у світі. Провідними рисами європейської вищої освіти є якість, конкурентоспроможність вищих навчальних закладів Європи, взаємна довіра держав, сумісність структури освіти та кваліфікацій на до- і післядипломному рівнях, мобільність студентів, привабливість освіти [1, 3].

Аналіз даних в Інтернеті показав, що фармацевтичні школи, коледжі, факультети готують фахівців у 53 країнах світу. Найбільша кількість фармацевтичних освітніх закладів діє у США — загалом 86 шкіл, коледжів та факультетів, де готують фармацевтів. В Європі найбільша кількість фармацевтичних освітніх закладів діє у Великобританії — 20 фармацевтичних шкіл та факультетів, у Німеччині — 16, Франції — 9, Польщі — 3, Болгарії, Чехії, Угорщині, Румунії — по 1, в Австралії — 11, Японії — 8 фармацевтичних факультетів [6]. Багато європейських навчальних закладів включені у Болонський процес.

В Україні відповідно до Наказу МОЗ № 148 від 22.03.2004 р. «Про заходи щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої медичної та фармацевтичної освіти» передбачено структурування навчальних програм з дисциплін на модулі та визначення обсягу навчального навантаження студентів у кредитах, розробка рейтингової багатобальної шкали оцінювання успішності студентів відповідно до існуючої в країнах ЄС [1, 2].

Вченими Національного фармацевтичного університету розроблений «Проект Концепції реформування системи фармацевтичної освіти в Україні та приведення її у відповідність до вимог Болонської декларації», який передбачає введення двоступеневої освіти: бакалавр — підготовка за програмою єдиного бакалаврату (четирирічне навчання) для спеціальностей «фармація», «клінічна фармація» і «технологія парфумерно-косметичних засобів», та магістр — два роки навчання з відповідних спеціальностей з впровадженням кредитно-модульної організації навчального процесу студентів.

Європейська система трансферу кредитів і оцінок (ECTS), яка об'єднує 145 закладів вищої освіти в Європейському Союзі, передбачає використання кредитів як одиниць виміру трудомісткості навчального навантаження [1–3]. Кредит включає лекції, практичні заняття і самостійну роботу студента. При цьому головне, що за рік студент вивчає 60 кредитів або 30 кредитів у семестр. Перехід на кредитно-модульну систему навчання дозволяє стимулювати активну навчальну і творчу діяльність студента, бо лише від нього залежить кінцевий результат — засвоєння навчальної програми та її оцінка викладачами. Екзаменаційні сесії у системі ECTS не передбачені, а шкала оцінок — тільки рейтингова [1, 2]. Конвертація кількості балів з дисципліни в оцінки за шкалами ECTS та чотирибалльною (традиційною) проводиться таким чином:

Оцінка ECTS	Оцінка за чотирибалльною шкалою
A	«5»
B, C	«4»
D, E	«3»
FX, F	«2»

Оцінка з дисципліни FX, F («2») виставляється студентам, яким не зараховано хоча б один модуль з дисципліни після завершення її вивчення.

Ми проаналізували, які організаційно-економічні та професійно орієнтовані дисципліни, зокрема, фармацевтичне управління, доказова фармація та клінічна фармація, фармацевтична опіка, включені у навчальні плани бакалаврів фармації у Канаді. Так, в Університеті Маннітоба на фармацевтичному факультеті готують бакалаврів фармації, термін навчання — чотири роки, при цьому вивчаються такі дисципліни: у другий рік навчання — клінічна фармація — 3 кредити, фармацевтика (організація фармацевтичної допомоги) — 1 кредит, третій рік — клінічна фармація — 9 кредитів, фармацевтика — 3 кредити, четвертий рік — клінічна фармація — 6 кредитів, фармацевтичне управління — 3 кредити, як елективні курси — 3 кредити — фармацевтична політика в охороні здоров'я. Шорічний прийом становить 50 студентів [5]. В Університеті Саскачевань навчання бакалавра фармації проводиться протягом чотирьох років: у перший рік — введення у фармацію та систему медичної допомоги — 2 кредити, у другий рік — фармацевтична опіка — 5 кредитів, практика, що базується на доказах та методи досліджень — 2 кредити, у третій рік — менеджмент у фармації — 3 кредити, доказова практика — 2 кредити, фармацевтична опіка — 2 кредити, четвертий рік — фармацевтична опіка — 2 кредити [4, 5].

Більш детально ми проаналізували навчальну програму підготовки провізорів у Чехії в Університеті Чарльза, який входить у систему ECTS. На його фармацевтичному факультеті (місто Градец Кралове) проводиться п'ятирічне навчання за програмою магістра фармації [4]. На 3-му курсі (6-й семестр) студенти на кафедрі соціальної та клінічної фармації вивчають теоретичні основи економічних оцінок в охороні здоров'я, методи економіки, які використовуються у фармації (0,5 кредиту), під час навчання на 4-му курсі при вивчені соціальної фармації (3 кредити) розглядається роль і значення лікарських засобів для

суспільства з позиції їх ефективності і витрат, основи фармакоепідеміології, фармакоінформатики, методи фармакоекономічного аналізу лікарських засобів та аналізу їх споживання. На 5-му курсі під час вивчення дисципліни «економіка і менеджмент у фармацевтичній практиці» розглядаються економічні аспекти впливу лікарських засобів на суспільство [3]. Таким чином, при підготовці магістра фармації у Чехії, починаючи з 3-го курсу, питання фармакоекономіки, економічної оцінки ліків включені у навчальний план магістра фармації.

Фармакоекономіка (Pharmacoeconomics) — це сучасна наука, яка займається вивченням ефективності, безпечності медичних технологій (лікарських засобів), їх впливу на якість життя з метою раціонального використання коштів у системі охорони здоров'я на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги для найкращого задоволення потреб хворого і суспільства в цілому. Це відповідає положенням «Державної програми забезпечення населення лікарськими засобами на 2004—2010 рр.» (затвердженої Постановою Кабінету Міністрів України № 1162 від 25.07.2003 р.), де регламентовано вимоги до забезпечення населення ефективними, безпечною, якісними та економічно доступними лікарськими засобами. Фармакоекономіка розвивається під егідою ВООЗ та Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень, інтенсивно публікуються результати методів фармакоекономічного аналізу «вартість—ефективність», «мінімізація вартості», «вартість—користь», «вартість—вигода», «вартість захворювання».

Отже, можна констатувати, що ознайомлення з основами фармакоекономіки у закордонних університетах проводиться на етапі додипломної підготовки. Оволодіння знаннями з методології фармакоекономічного аналізу, оволодіння відповідними навичками відбувається за програмами магістра фармації і у системі післядипломної освіти: при проходженні курсів підвищення кваліфікації і при виконанні програми доктора філософії.

Нами розроблені навчальні програми з фармакоекономіки відповідно до нових навчальних планів для студентів — магістрів зі спеціальностей «фармація» (3 кредити) та «клінічна фармація» (6 кредитів). Навчальні програми структуровані на модулі, змістові модулі, теми у відповідності з вимогами «Рекомендацій щодо розроблення навчальних програм навчальних дисциплін» (наказ МОЗ України № 492 від 12.10.2004 р.).

Фармакоекономіка як навчальна дисципліна

— базується на вивченні студентами фармакології, клінічної фармакології, клінічної біохімії, основ клінічної медицини, фармакотерапії та фармакокінетики, інтегрується з організацією та економікою фармації, менеджментом і маркетингом у фармації;

— закладає основи вивчення студентами доказової медицини та фармації, державної системи лікарського забезпечення, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування умінь застосовувати знання з фармакоекономіки у процесі подальшого навчання та в професійній діяльності;

— створює базу для раціонального використання лікарських засобів, забезпечення якості життя, закладає основи здорового способу життя та профілактики захворювань.

У процесі вивчення фармакоекономіки на основі теоретичного матеріалу, отриманого з клінічної фармакології, фізіології, патологічної фізіології, фармакокінетики, вдосконалюються знання з раціонального використання лікарських засобів за даними доказової медицини та фармації для лікування поширеніх захворювань з урахуванням фінансових витрат. Для цього застосовують традиційний формат лекцій, проте основний акцент перенесений на набуття навичок студентом при вирішенні ситуаційних завдань щодо вибору схем фармакотерапії захворювань. Студент навчається розпізнавати, досліджу-

вати і вирішувати проблеми, пов'язані з використанням альтернативних медичних технологій (лікарських засобів), повинен набути вміння самостійно вивчати схеми фармакотерапії, оцінити призначенну схему лікування залежно від показників «витрати—ефективність», «витрати—користь», «витрати—вигода», виявiti шляхи оптимізації фармацевтичного забезпечення, а також оволодіти методами фармацеекономічної оцінки схем профілактики, лікування для вибору і рекомендації найбільш ефективного, безпечного та економічно доступного лікарського засобу при створенні формуллярів для раціонального використання ресурсів у системі охорони здоров'я як для хворого, так і для суспільства в цілому.

Клінічний провізор як учасник системи охорони здоров'я виконує у суспільстві функцію терапевтичного консультанта. Він здатний застосовувати знання, навички (кваліфікацію) для оптимального терапевтичного та економічно обґрунтованого використання лікарського засобу. Реформування вищої фармацевтичної освіти відповідно до вимог Болонської декларації сприятиме інтеграції вітчизняної системи освіти і науки в європейський простір.

Висновок

Аналіз навчальних планів підготовки провізорів в Європі показав принципи викладання фармацеекономіки у системі вищої фармацевтичної освіти. Розроблено нові навчальні програми з дисципліни «фармацеекономіка» за кредитно-модульною системою для підготовки магістрів фармації за спеціальністю «фармація», «клінічна фармація».

1. Булах І.Є., Волосовець О.П., Вороненко Ю.П. та ін. Система управління якістю медичної освіти в Україні. — Дніпропетровськ: Арт-прес, 2003. — 211 с.
2. Журавський В.С., Згуровський М.З. Болонський процес: головні принципи входження в Європейський простір вищої освіти: Наук.-метод. видання. — К.: Політехніка, 2003. — 195 с.
3. <http://www.cuni.cz/erasmus.en>
4. <http://www.faf.cuni.cz/>
5. www.Pharmacy-Nutrition.usask.ca
6. www.pharm.org.

Надійшла до редакції 04.04.2005.

O.H.Залиская

АНАЛИЗ И РАЗРАБОТКА УЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ПО ФАРМАКОЭКОНОМИКЕ СООТВЕТСТВЕННО БОЛОНСКОМУ ПРОЦЕССУ

Проведен анализ обучения студентов в европейских учебных высших заведениях с акцентом на преподавании фармацеекономики в кредитно-модульной системе. Нами разработаны учебные программы обучения по фармацеекономике для провизоров и клинических провизоров в Украине соответственно с положениями Болонского процесса.

O.M.Zaliska

THE ANALYSIS AND DEVELOPMENT OF CURRICULUMS ON PHARMACOECONOMICS ACCORDINGLY TO BOLOGNA PROCESS

SUMMARY

The analysis of training of students in the European higher education with accent on teaching pharmacoeconomics in credit – modular system carried out. We develop curriculums of preparation on pharmacoeconomics for pharmacists and clinical pharmacists in Ukraine according to Bologna process.

М. С. ПНОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., В. В. ОГОРОДНИК, канд. фармац. наук, ЯНОШ СЛБО, канд. економ. наук, Т. М. КРАСНЯНСЬКА, провізор

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика,
Представництво заводу «Гедеон Ріхтер» в Україні*

НЕОБХІДНІСТЬ ОПТИМІЗАЦІЇ ТРАДИЦІЙНИХ ПЕДАГОГІЧНИХ І ПСИХОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО НАВЧАННЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ПРОТЯГОМ УСЬОГО ПЕРІОДУ ЇХ ТРУДОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Професія провізора і фармацевта є однією з найдавніших на землі. За час свого існування вона зазнала ряд змін, зумовлених науково-технічним прогресом, потребами суспільства, виникненням нових захворювань, періодичним загостренням або загасанням давно відомих недуг.

Фармацевтична діяльність пов'язана з виконанням фахівцями багатьох відповідальних і дуже конкретних функцій, тісно пов'язаних зі здоров'ям та життям людини [5]. Це пояснюється тим, що зазначена діяльність «...охоплює такі напрямки, як пошук, дослідження, створення лікарських засобів (ЛЗ) і препаратів, їхній аналіз, стандартизацію, реєстрацію, виробництво, контроль якості, збереження, інформацію, постачання та реалізацію населенню, а також керівництво фармацевтичними підприємствами, установами та їхніми структурними підрозділами» [19].

Фармацевтичними працівниками проводиться величезна робота, пов'язана з пошуком нових, більш ефективних засобів та форм медикаментозного забезпечення населення. Відбуваються великі зміни і у сфері організаційних процесів [15, 16, 37, 48].

Проблема підвищення якості фармацевтичної діяльності і надання фармацевтичних послуг актуальна для всіх країн, у т.ч. і для високорозвинених з уже сформованими ринковими відносинами. Для вирішення цієї проблеми широко використовується практика державного регулювання фармацевтичної діяльності через відповідні нормативно-правові акти [2, 3, 17, 39].

В Україні ці процеси набувають особливої актуальності, оскільки нині реорганізуються і створюються нові структури, зазнає змін правова база, створюються нові нормативно-розпорядчі документи, що регламентують діяльність фармацевтичних установ, закладів, підприємств, виробляються стандарти фармацевтичного керування, фармацевтичної термінології [5, 11, 15, 16, 27, 39, 42]. Україна взяла курс на інтеграцію у світове співтовариство, а це вимагає трансформування системи охорони здоров'я і системи лікарського забезпечення, починаючи з пошуків нових лікарських засобів, їх одержання, випробування, виробництва, аналізу, пакування, транспортування, продажу, тобто всього того, що є об'єктами логістики фармацевтичного бізнесу. Інтеграція у світову систему також пов'язана з необхідністю переходу на додержання у виробництві ліків правил і принципів GMP, GCP і т.д., [2, 17, 22, 41].

Перші правила GMP були прийняті 30 років тому в колишньому СРСР, проте вони так і не прижилися в країні. На думку українських вчених, на це були дуже вагомі причини, насамперед ідеологічні й економічні, причому основними, очевидно, були розходження у світогляді і підходах до вирішення цілої низки проблем, пов'язаних з оборотом ліків [40, 41]. Отже, перехід України на принципи GMP, який дозволить забезпечити країну високоякісним фармацевтичним продуктом і інтегруватися у світовий фармацевтичний ринок, лишається актуальним і на сьогодні [17, 41].

Проте впровадження стандартів GMP неможливо здійснити без створення системи належної документації, що є одним з основних завдань у фармації [2]. До того ж високі вимоги до всіх етапів обороту ліків різко збільшать потребу у висококваліфікованих кадрах і науковому потенціалі [1].

Впровадження цих заходів вимагає величезних нових знань, потік яких хоч і великий, але часто є розрізненим і фрагментарним. Опановувати ці знання доводиться здебільшого самостійно, але необхідність цього очевидна.

Старше покоління через відсутність у програмах вузів або зовсім не вивчало цілий ряд напрямків, що з'явились останнім часом у фармацевтичній галузі, або вивчало лише деякі питання та й то в недостатньому обсязі. А тим часом сьогодення вимагає поглиблених знань з логістики фармацевтичного бізнесу та з об'єктів логістики, що підтверджується в численних публікаціях [27]. Безумовним досягненням є факт створення у фармацевтичних вузах кафедр, де викладаються нові напрямки у фармації — питання маркетингу, менеджменту тощо.

Вагомий внесок у справу впровадження фармацевтичної логістики зроблений вітчизняним вченим і педагогом Б.П.Громовиком [10, 11, 13, 14], яким доведена необхідність включення її у програми вузів як однієї з профільних дисциплін організаційно-економічного характеру, досліджуваних за освітніми програмами напрямку «фармація».

Широкого вивчення, розуміння і детального аналізу вимагає фармакоекономіка. Перші стандарти фармакоекономічного аналізу були розроблені і впроваджені в Австралії та Канаді, де у фармакологічні довідники та підручники включаються тільки ті лікарські засоби і методики лікування, що базуються на фармакоекономіческих дослідженнях. Однак у багатьох країнах ці дослідження носять рекомендаційний характер, а в Японії фармакоекономічний аналіз проводиться тільки для нових препаратів. Уесь спектр таких досліджень докладно висвітлений у публікації О.П.Півень [36].

Використання фармакоекономічного аналізу в Україні передбачено наказом МОЗ України № 502 від 30.10.2003 р. при перегляді Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів при створенні Державного формулля лікарських засобів в Україні, починаючи з 2005 року.

О.М.Заліська [23, 24] запропонувала і розпочала системні дослідження з фармакоекономіки в Україні, сприяла впровадженню викладання даної дисципліни у фармацевтичних навчальних закладах України III—IV рівнів акредитації. Це стало вагомим внеском у фармацевтичну науку, педагогіку і практику.

З огляду на актуальність проблеми, що розглядається, методологія проведення фармакоекономічних досліджень знайшла відображення в публікаціях, завдяки яким у медичних працівників з'явилися можливість вибору оптимальної терапії з точки зору фармакоекономічного аналізу [30].

З'являються нові напрямки у фармацевтичній науці. За умов науково-технічного прогресу і сучасних досягнень біології та медицини створюється така ситуація, при якій людство почало відчувати потребу по-новому осмислити правила використання нових технологій і продуктів медичного призначення, харчування, збереження біологічної розмаїтості живої природи і здоров'я людини. Навантаження на екологію і людину стають усе більшими і справляють усе більший негативний вплив на саму природу і на людину, що перебувають у постійній взаємодії. Тому актуальним стає не тільки етика, як складова частина медицини, але і біоетика, тобто наука, що визначає моральні норми, вимоги та принципи, які забезпечують здоров'я людини і суспільства в цілому; вивчає суперечності між інтересами людей, а також їхніх співтовариств у сфері здоров'я і досягненнями біології, медицини та фармації, що можуть прямо або побічно заподіяти шкоду здоров'ю та якості життя [7, 9, 12, 28, 34]. Виявля-

ються нові види впливу навколошнього середовища на людину і людини на навколошнє середовище.

Етика і деонтологія завжди були в контексті розвитку медицини та фармації. Безумовно, цінними є окрім публікації на цю тему. Всі вони можуть бути використані в системі самоосвіти, яка, проте, ніким не контролюється. На нашу думку, кращим варіантом було б створення повноцінного курсу етики і деонтології для студентів та слухачів курсів підвищення кваліфікації, а також підручників та відповідних нормативних документів з цього питання [37].

Останнім часом значно більше уваги стали приділяти такому напрямку, як фармацевтичне право, що трактується досить широко й охоплює всі правові норми фармацевтичної діяльності [4, 33, 43–47]. Об'єктами цього напрямку в науці та практиці повинні стати всі етапи розробки і створення нових препаратів на ранніх стадіях, потім на стадії апробації, клінічних випробувань, дозволу (або заборони) для медичного застосування, розробки нормативної документації, виробництва і продажу. Добре відомо, що чимало препаратів поряд з лікувальною дією можуть заподіяти шкоду здоров'ю, а в ряді випадків навіть стати джерелом для одержання з них наркотичних речовин.

У рамках фармацевтичного права, на думку ряду авторів і на наш погляд, повинні вирішуватися і питання функціонування фармацевтичних підприємств різних видів і форм діяльності та власності. Крім того, вкрай необхідним є удосконалення правової основи, яка б могла більш чітко забезпечити права, обов'язки і відповідальність усіх сторін, що беруть участь у навчанні та використанні фахівців і наділенні їх відповідними повноваженнями. Через відсутність або недосконалість правової бази в ряді випадків людина не завжди може відстояти свої права як фахівця або як споживача.

Отже, актуальність і необхідність викладання законодавства на додипломному етапі підготовки провізорів та фармацевтів очевидна. Заслуговує схвалення те, що в нові навчальні плани підготовки фахівців-провізорів у вищих навчальних закладах III–IV рівня акредитації України включено «Фармацевтичне законодавство».

На етапі післядипломної освіти також широко практикуються лекції, практичні та семінарські заняття. Докладна інформація щодо цього викладена у статті О.Б.Блавацької [4].

Молоді фахівці приходять на фармацевтичні підприємства, озброєні комплексом знань, отриманих у вузі. Працюючи з наставниками, вони одержують від них додаткові знання з багатого досвіду старшого покоління і самі, у свою чергу, стають джерелом нових знань для інших фахівців.

Якість фармацевтичної діяльності досить об'єктивно характеризується багатоаспектною інформацією, одержуваною в ході навчання і всього трудового шляху працівника, що неможливо без постійного навчання, нагромадження інформації, оволодіння новими знаннями, уявленнями про свою професійну діяльність. Специфічна галузь знань, якою є фармація, накладає на фармацевтичних працівників величезну відповідальність за їх діяльність у сфері забезпечення здоров'я людини та якості життя.

Обсяг інформації у фармацевтичній сфері діяльності настільки великий, що утримати її просто неможливо. Тому на допомогу фармацевтичному працівникові завжди приходили і приходять книги, підручники, довідники та інша друкована інформація, вербалні спілкування, що, правда, буває не завжди ефективним. Поява нових засобів, а саме комп'ютерних інформаційних технологій та програм, дала можливість одержання і збереження необмеженої кількості інформації, тиражування і майже миттєвої доставки її у будь-яку точку планети. Все це вимагає від практичних працівників, науковців та студентів оволодіння технікою роботи на комп'ютерах, використання Інтернету та ін. [6, 8, 18, 20, 29, 31, 35].

Створенню конкурентоспроможної фармацевтичної інформаційної мережі присвячені дослідження Ж.В.Мироненкової та О.А.Васнєцової [32]. Фармацевтичні інформаційні мережі видають конкретну, необхідну споживачам інформацію і надають дистанційні інформаційні послуги користувачам щодо пошуку, збирання, обробки, нагромадження, збереження, і поширення фармацевтичної інформації. Усе це збільшує швидкість і забезпечує максимальне наближення, повноту і комфорт експлуатації фармацевтичної інформаційної мережі користувачем.

У даний час існує путівник, в якому містяться дані про електронні бібліотеки в Інтернеті. Ці бібліотеки містять повнотекстові електронні версії наукових журналів та інших баз даних, енциклопедій, довідників. Умови доступу до них найрізноманітніші. Наприклад, медична інформаційна мережа ВООЗ як критерій доступу бере валовий національний продукт (ВНП) на душу населення: якщо ВНП на душу населення становить менше 1000 доларів США, доступ до вищезазначених бібліотек безкоштовний, якщо він становить від 1000 до 3000 доларів США, то плата становитиме 1000 доларів у рік на одну установу. На доступ до електронних бібліотек можуть претендувати державні університети, дослідні інститути, вищі навчальні заклади (медицина, фармація, супільна охорона здоров'я та ін.), клініки при медичних вузах, державні лікувально-профілактичні заклади та національні медичні бібліотеки. Користуватися ними можуть усі співробітники даних установ і студенти навчальних закладів. Багато учасників проекту (власники інформації) надають вільний безкоштовний доступ до електронних бібліотек, проте потрібно мати на увазі обмеженість ресурсів кожного з власників інформації [26].

Найважливішим фактором, що формує якість фармацевтичної діяльності, є якість самих лікарських засобів, ступінь дотримання аптечними закладами і фармацевтичними підприємствами ліцензійних вимог і умов, а також рівень професійних знань фахівців, що займаються фармацевтичною діяльністю [21, 22, 25, 35].

Усе це вимагає від працівників фармацевтичної галузі адаптації до нових умов, а також постійного поповнення своїх знань даними не тільки про лікарські засоби, але і про нові напрямки в науці та практиці.

Багатьма авторами підкреслювалася необхідність постійного навчання і самовдосконалення фармацевтичних працівників, а також поповнення знань за рахунок одержання іншої вищої освіти або поглиблення знань, деталізації і диференціації їх в одній раз і назавжди обраній спеціальності — фармациї.

На сьогоднішній день обмежити свої знання тільки тим рівнем, що був отриманий у вузі багато років тому, неможливо. На наш погляд, кожен фахівець повинен готувати себе до того, що його знання необхідно буде поповнювати, відновлювати, а іноді і в іншій інтерпретації, ніж отримані раніше. Це стосується і нових поглядів на виникнення захворювань, виявлення їх збудників, появи нових препаратів, а також відкриття інших властивостей уже відомих препаратів, зняття ряду препаратів з ужитку у зв'язку з виявленням негативних наслідків при їх застосуванні, про що раніше не було відомо, маючи ефективністю, недостатньою комплаентністю або іншими факторами. Таким чином, проблема фармацевтичної освіти на рубежі століть знову набула світової актуальності й одержала інтенсивний розвиток. Цьому сприяли численні фактори, що визначають сучасний стан лікарської допомоги в різних країнах, зокрема, розширився асортимент ЛЗ і обмін ними в міжнародному масштабі, зросли витрати на лікарську допомогу, загострилася проблема раціонального використання ЛЗ, виникли серйозні труднощі, пов'язані з фальсифікацією ліків [38].

ВООЗ визначила роль провізора у семи напрямках діяльності («фармацевт 7-ми зірок»), що розглядається як обов'язковий мінімум для нього, зокрема,

професійні обов'язки: відпуск ЛЗ, керування, навчання та якісні характеристики: рівень знань, комунікабельність, лідерство, здатність до удосконалювання знань. Це вимагає подальшого розвитку принципу безперервності у професійній освіті, особливо на післядипломному рівні [1].

У більшості економічно розвинених країн багаторівнева система підготовки фахівців визнається пріоритетною. Вважається, що навчання може бути різноманітним, але зміст професійних знань повинен цілком відповісти якісним та кількісним запитам сучасного фармацевтичного ринку. Безперервність навчання фармацевтичних кадрів забезпечується післядипломною підготовкою, систематичним удосконалюванням знань і практичних навичок фахівців на курсах підвищення кваліфікації (удосконалення) і на робочих місяцях, періодичною атестацією фармацевтичних кадрів.

Сучасні методи навчання і поповнення знань мають найрізноманітніші форми, однією з яких є дистанційне навчання, особливо з появою тенденції глобалізації єдиного світового простору за допомогою сучасних інформаційних і комунікаційних технологій. Застосування дистанційних методів навчання за допомогою Інтернету дає можливість підвищувати кваліфікацію в системі післядипломної освіти без відриву від робочого місця, не виїжджуючи в навчальні заклади, і у зручний для фахівця час — *online*.

Докладна інформація про дистанційне навчання в медицині та фармації, його великий потенціал, позитивні моменти, поєднання самостійної роботи з одержанням знань класичним шляхом представлена у відповідних публікаціях [19, 32].

Висновок

Показано, що для здійснення всієї трудової, наукової, педагогічної і практичної діяльності фармацевтичних працівників, яка іноді триває десятки років, базових знань, отриманих у вузах, недостатньо. Необхідне постійне їх поповнення з урахуванням усіх змін, що відбуваються в суспільстві, науці, техніці, державному устрої.

1. Арзамасцев А.П., Битерякова А.М. // Фармация. — 2002. — № 1. — С. 33—36.
2. Багирова Л. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 11, 12.
3. Блавацька О.Б. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 39—46.
4. Блавацька О.Б. // Там же. — 2004. — № 6. — С. 35—39.
5. Ветютнєва Н.О. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 5. — С. 51—54.
6. Ветютнєва Н.О., Федорова Л.О., Дяченко С.О. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 26—31.
7. Вековшиніна С.В., Кулініченко В.Л., Коваленко Н.В. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 5. — С. 93—96.
8. Грицай А. // Все о бухгалтерском учете. — 2001. — № 31(577). — С. 37—41.
9. Гриценко О.М., Кулініченко В.Л., Тернова О.М. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 46—51.
10. Громовик Б.П. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 34—41.
11. Громовик Б.П. Логістичні технології у фармації: Метод. рекомендації. — Львів, 2001. — 24 с.
12. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2001. — № 4. — С. 15—27.
13. Громовик Б.П. // Там же. — 2002. — № 1. — С. 8—19.
14. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 18—22; № 2. — С. 8—16.
15. Громовик Б.П. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 18—28.
16. Громовик Б.П., Калиньюк Т.Г., Парновський Б.Л. та ін. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 9—14.
17. Директива Ради ЄС 91/356/ТTC «Про встановлення основних принципів і правил Належної виробничої практики лікарських засобів для людини».
18. Долженко М.Н., Роберт Бендер // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — Вип. 13, Кн. 1. — К., 2004. — С. 505—509.
19. Економічний огляд. — Кишинів, 1998. — № 13. — С. 36—37.
20. Ентопі Д'емануель // Фармац. журн. — 2001. — № 2. — С. 48—53.
21. Загорій В.А., Пономаренко М.С., Огороднік В.В. та ін. // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. — Вип. 13, Кн. 1. — К., 2004. — С. 509—523.
22. Загорій В.А. // Фармация. — 1998. — № 6. — С. 33—34.
23. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 8—13.
24. Заліська О.М., Мудрак І.М. // Там же. — 2004. — № 4. — С. 4—8.

25. Зіменковський А., Сятина В. // Ліки України. — 2003. — № 7–8. — С. 57–59.
26. Ібрагимова І.Р. // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5. — С. 11–16.
27. Кидонь Вікторія // Щотижневик «Аптека». — 2001. — № 25. — С. 16; — № 47. — С. 13.
28. Кундієв Ю., Резніков О. // Вісн. фармакології та фармації. — 2004. — № 4. — С. 2–4.
29. Лабушевська Л. // Там же. — 2001. — № 12. — С. 59–63.
30. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Т.Ю. // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 5/31. — IX–X. — С. 59–72.
31. Минцер О.П. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 83–89.
32. Мироненкова Ж.В., Васнецова О.А. // Фармация. — 2004. — № 4. — С. 24–26.
33. Морозов А., Степаненко А., Чернецька Л. // Ліки України. — 2004. — № 6. — С. 80–84.
34. Наказ № 224 від 02.10.2001 р. «Про затвердження порядку збирання, сортування, транспортування, переробки та утилізації використаної тари (упакування)». Міністерство економіки та з питань Європейської інтеграції України.
35. Паршина Н.І., Ветютнєва Н.О., Дащенко С.О. // Фармац. журн. — 2003. — № 6. — С. 3–7.
36. Півень О.П. // Там же. — 2002. — № 6. — С. 3–7.
37. Пономаренко М.С., Огороднік В.В., Янош Сабо // Там же. — 2004. — № 1. — С. 28–31; — № 6. — С. 19–23.
38. Скулкова Р.С., Сафиуллин Р.С., Яркаєва Ф.Ф. и др. // Фармация. — 2003. — № 1. — С. 3–6.
39. Слабий М.В. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 23–26.
40. Стефанов А., Чумак В., Мешковский А. // Ліки України. — 2004. — № 5. — С. 103–104; № 6. — С. 74–79.
41. Стефанов А., Чумак В., Бухтиарова Т. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 81–83.
42. Цуркан О.О., Цуркан Т.С. // Фармац. журн. — 2004. — № 1. — С. 57–60.
43. Шаповалов В., Абросимов А., Шаповалова В. // Ліки України. — 2003. — № 7–8. — С. 60.
44. Шаповалов В.В., Вишар Г.М., Шаповалова В.О. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 43–49.
45. Шаповалов В., Гильятій С., Шаповалова В. та ін. // Ліки України. — 2004. — № 4. — С. 83–85.
46. Шаповалов В., Данилюк О., Шаповалова В. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 87–89.
47. Шаповалов В., Шаповалова В., Гутеров О. та ін. // Вісн. фармакології та фармації. — 2004. — № 2. — С. 58–60; — № 7. — С. 66.
48. Янош Сабо, Огороднік В.В., Пономаренко Т.М. та ін. // Фармац. журн. — 2003. — № 4. — С. 14–17.

Надійшла до редакції 28.02.2005.

Н.С.Пономаренко, В.В.Огородник, Янош Сабо, Т.Н.Краснянская

НЕОБХОДИМОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ТРАДИЦИОННЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ ВСЕГО ПЕРИОДА ИХ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

За время многовекового существования фармацевтическая деятельность претерпела ряд изменений, обогатилась новыми направлениями, развитие ее продолжается и будет прогрессировать. Поэтому очевидной стала корректировка учебных планов, включающих новые направления, и необходимость пополнения знаний специалистов даже с большим стажем работы на протяжении всего периода их трудовой, научной и практической деятельности.

M.S.Ponomarenko, V.V.Ogorodnik, Janos Szabo, T.M.Krasnyanska

NECESSITY OF OPTIMIZATION OF TRADITIONAL PEDAGOGICAL ANDPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF PHARMACEUTICAL TRAINING OF THE ADULTS DURING ALL LIFE

SUMMARY

During the centuries-old existence the pharmaceutical activity has undergone a number(line) of changes, the new directions have appeared, the development her(it) proceeds and will progress. Therefore the updating of the educational plans including new directions and necessity of updating of knowledge of the experts even with the large experience of work during all life, labour, scientific and practical activity became obvious.

Кращі традиції становлення фармацевтичної освіти

УДК 61(061)+615:37|(477.83)(09)(092)

*С.І.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук, доц., Т.О.ТЕРЕЩУК, канд. фармац. наук,
М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц., Я.В.ХОМИН, провізор,
І.Л.ЧУХРАЙ, асистент*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РОЛЬ ОСОБИСТОСТЕЙ В ІСТОРИЧНОМУ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ У МІСТІ ЛЬВОВІ

Вища медична освіта у Львові нараховує більш як двохсотрічну історію. Урочисте відкриття у Львові університету з чотирма факультетами (богословським, філософським, юридичним та медичним) відбулося 16 листопада 1784 р. Саме з цього дня відраховує свій вік Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького [3, 15].

Фармацевтичні університетські навчальні структури — відділення, відділ та факультет — започаткували свою діяльність тільки у XIX ст. У середні віки фармацевтична освіта на території Галичини була невід'ємною частиною діяльності цехів та братств, тобто набуття фаху здійснювалося шляхом практичного навчання в аптекі. 8 листопада 1853 р. імператор Франц Йосиф I підписав патент (указ) про заснування у Львівському університеті при філософському факультеті фармацевтичного відділення [10]. Цим указом було доручено викладати природничі науки для фармацевтів професорам філософського факультету, а медичні — викладачам медико-хірургічного відділення. Слухачів на фармацевтичне відділення приймав декан філософського факультету [11].

Регулярні заняття з фармації розпочалися 1 жовтня 1854 р. Ці заняття проводились як окремо для слухачів фармацевтичного відділення, так і спільно для слухачів фармацевтичного відділення і слухачів філософії або медико-хірургічного відділення. Проводили їх, в основному, викладачі філософського факультету, а також професор з історії розвитку фармацевтичної освіти медико-хірургічного відділення І.Гавранека, який викладав фармакогнозію. Слухачі фармації були надзвичайними слухачами, бо, окрім обов'язкових предметів, академічна влада рекомендувала їм відвідувати й інші заняття природничого напрямку на філософському факультеті. Після прослуховування лекцій та зарахування практичних і семінарських занять з обов'язкових предметів студенти складали екзамени: 1-й курс — з мінералогії, зоології, ботаніки, фізики, 2-й курс — з фармакогнозії та хімії (загальної та фармацевтичної). У 1872 р. на посаду надзвичайного (тимчасового) професора із загальної та фармацевтичної хімії було призначено учня відомого хіміка Кекуле* — Броніслава Радзішевського. У квітні 1880 р. на посаду доцента з фармакогнозії був обраний доктор філософії магістр фармації М.Дунін-Вонсович.

З початком Першої світової війни заняття в університеті були тимчасово припинені. А з 1920 р. навчальний процес на фармацевтичному відділенні університету відбувався вже за дворічною навчальною програмою. У 1925 р. фармацевтичне відділення було ліквідовано, проте у 1930 р. завдяки зусиллям галицьких фармацевтичних організацій було відновлено фармацевтичний відділ при медичному факультеті університету з чотиричною навчальною програ-

*Фрідріх Август фон Страдоніц (1829—1896 рр.) — професор університетів в Генті (Бельгія) та Бонні (Німеччина), співавтор теорії будови органічних сполук.

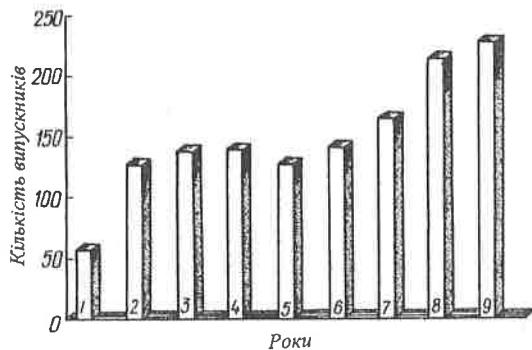


Рис. 1. Діаграма щодо кількісного складу фармацевтів, підготовлених у Львові у 1856—1938 рр.:
 1 — 1856—1866, 2 — 1867—1877, 3 — 1878—1887, 4 — 1888—1898,
 5 — 1899—1909, 6 — 1910—1913, 7 — 1914—1921, 8 — 1922—1925,
 9 — 1934—1938 рр.

мою [8]. На основі вивчення та систематизації численних розрізнених даних нами встановлено, що у період діяльності фармацевтичного відділення при філософському факультеті (1853—1925 рр.) та фармацевтичного відділу при медичному факультеті (1930—1939 рр.) у Львівському університеті було підготовано близько 1300 фармацевтів з вищою освітою (рис. 1). Як видно з наведених даних, тільки за п'ять років (з 1934 до 1938 року), дипломи фармацевта отримали близько 240 осіб.

У січні 1940 р. фармацевтичний відділ Львівського університету був реорганізований у фармацевтичний факультет медичного інституту [12]. Після Другої світової війни процес відновлення інституту здійснювався дуже швидко. 15 серпня 1944 р. було оголошено набір студентів на всі курси, і вже 1 жовтня 1944 р. студенти лікувального та фармацевтичного факультетів розпочали навчальний рік [14].

У післявоєнний час на фармацевтичному факультеті значно інтенсифікувалась як навчальна, так і наукова робота. Так, колектив кафедри фармакології під керівництвом проф. Т.А.Петровського почав працювати над проблемою фармакології органів шлунково-кишкового тракту, впливу ряду лікарських речовин на функцію печінки і підшлункової залози при різних патологічних станах. На кафедрі фармацевтичної хімії (зав. кафедри проф. М.М.Туркевич) розпочалась робота з синтезу нових препаратів. Було одержано ряд препаратів вісмуту, з яких препарат «Пентабісмол», протисифілітичний засіб, розчинний у воді, був схвалений Фармакологічним комітетом Міністерства охорони здоров'я СРСР і дозволений до виробництва [1]. На кафедрі фармакогнозії (зав. кафедри проф. Т.Ф. Вільчинський) проводилися роботи з акліматизації лікарських рослин теплого клімату (лавровиця та ін.), селекціонувалися лікарські рослини з більшою кількістю діючих речовин. Під керівництвом проф. Т.В.Козія на курсі з ботаніки вивчався склад підґрунтя лугів Прикарпаття, Львівської області. Слухачі курсу мали можливість ознайомитися з рідкісною колекцією зразків лікарської рослинної сировини тропічного і субтропічного походження та зон помірного клімату, зібрану співробітниками кафедри за ініціативою проф. Т.Ф.Вільчинського. Колективом кафедри технології лікарських форм і галенових препаратів (зав. кафедри доц. Ю.А.Карпенко) розроблялись нові форми лікарських речовин, були апробовані нові мазеві основи. Важливі для судово-хімічного аналізу результати були отримані на кафедрі судової хімії. Під керівництвом проф. В.П.Крамаренка започатковано новий науковий напрямок дослідження алкалоїдів і інших речовин у біологічному матеріалі [14].

Нині до складу фармацевтичного факультету входять 11 кафедр: біохімії; біофізики; загальної, біонеорганічної та фізколідної хімії; клінічної фармації; фармакотерапії та медичної стандартизації; організації та економіки фармації; технології ліків і біофармації; токсикологічної та аналітичної хімії; українознавства; фармакогнозії і ботаніки; фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії; філософії та економіки. На факультеті працює понад 130 викладачів, з них 76 % мають вчений ступінь доктора або кандидата наук. Для викладання деяких дисциплін застосовуються викладачі з кафедр інших факультетів. З двох основних наукових спеціальностей фармацевтичних наук — «технологія ліків та організація фармацевтичної справи», «фармацевтична хімія і фармакогнозія» —

на факультеті існує аспірантура, а з другої спеціальності — докторантура. Упродовж тривалого часу на факультеті функціонує спеціалізована Вчена Рада. На даний час вона має право розглядасти дисертації на здобуття вченого ступеня кандидата і доктора фармацевтичних наук за обома спеціальностями [6].

Підготовка фахівців на фармацевтичному факультеті здійснюється за спеціальністю «фармація», яка ліцензована, атестована й акредитована за IV рівнем з обсягом прийому 150 осіб. На факультеті навчається майже 650 студентів, серед яких більше як 90 іноземців; з 1998 р. функціонує англомовне відділення. З 2001 р. здійснюється підготовка фахівців за спеціальністю «клінічна фармація».

За опрацьованими в Архіві Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького особовими справами [9] нами встановлено, що обов'язки декана фармацевтичного факультету від 1939 до 2005 р. виконували 11 працівників, серед яких найдовше (по 14 років) — проф. В.П.Крамаренко і проф. Т.Г.Калиньюк (рис. 2).

Для характеристики діяльності фармацевтичного факультету з підготовки висококваліфікованих кадрів з 1946 р. нами опрацьовані щорічні накази по Львівському медичному інституту (університету) про випуски спеціалістів-провізорів. Так, уже в 1949 р. кількість випускників становила 160 осіб. Великі випуски (понад 200 осіб) відзначено у подальші роки (рис. 3).

У Львівському медичному інституті здавна було нагромаджено великий досвід проведення навчального процесу за заочною формою навчання. У жовтні 1959 р. при Львівському державному медичному інституті було відкрито заочний фармацевтичний факультет, який працював до 1970 р. За цей період підготовлено велику когорту висококваліфікованих спеціалістів (рис. 4).

Як видно з даних, наведених на рис. 4, у 1964—1970 роках велика кількість студентів була підготовлена на заочному відділенні — усього 793 випускники. На очному відділенні у ці ж роки було 730 випускників.

Заочна форма навчання провізорів у Львові була відновлена тільки у 1997 році.

На наступному етапі роботи в Архіві ЛНУ ім. Данила Галицького нами було опрацьовано історичні довідки про співробітників чотирьох випускаючих ка-

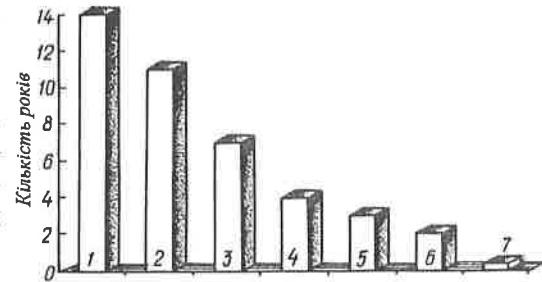


Рис. 2. Діаграма тривалості виконання обов'язків декана фармацевтичного факультету з 1939 до 2005 рр.:

1 — В.П.Крамаренко і Т.Г.Калиньюк, 2 — В.А.Музиченко, 3 — Б.С.Зіменковський, 4 — В.Т.Позднякова, 5 — Т.Ф.Вільчинський, Я.Парнас і С.С.Кирилюк, 6 — Ю.О.Карпенко і Ю.О.Романоп, 7 — Р.Б.Лесик

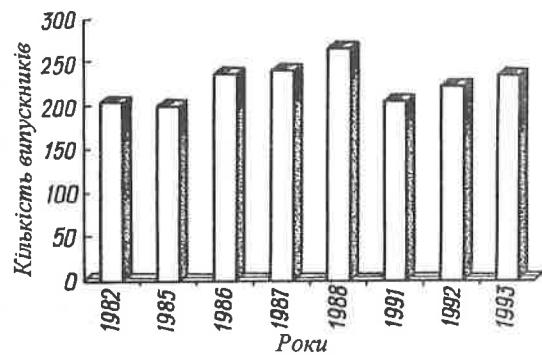


Рис. 3. Діаграма хронології кількісного складу випускників фармацевтичного факультету

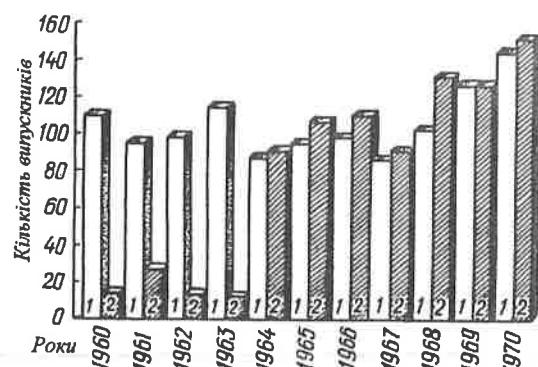


Рис. 4. Діаграма динаміки кількості випускників фармацевтичного факультету очної і заочної форм навчання 1960—1970 рр.:

1 — очний, 2 — заочний

федр фармацевтичного факультету, а саме: організації та економіки фармації, фармацевтичної хімії, технології ліків та фармакогнозії. За особовими справами завідувачів цих кафедр описано їх основні життєві етапи. Узагальнення отриманих даних наведено на рис. 5.

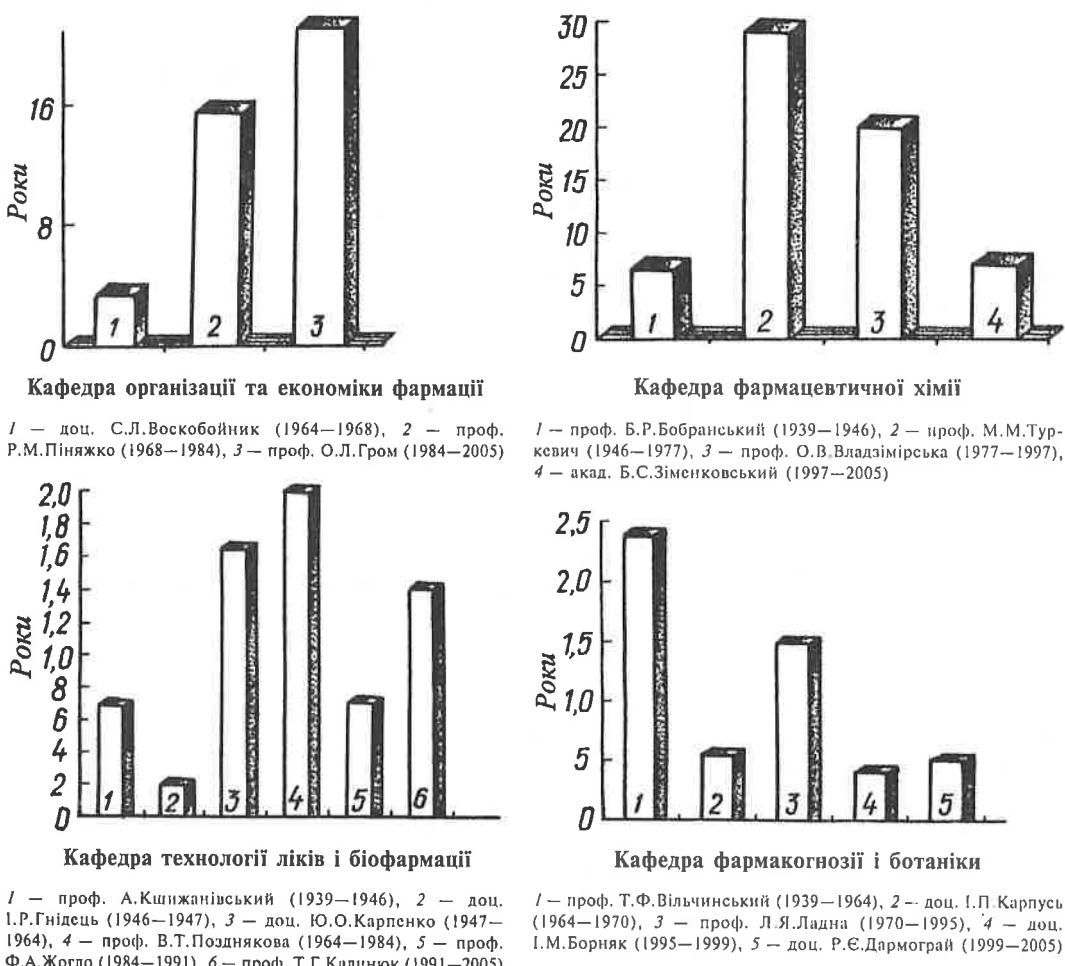


Рис. 5. Діаграми тривалості виконання обов'язків завідувачів кафедрами

Як видно з рис. 5, у післявоєнний час і до сьогодні обов'язки завідувача кафедри організації та економіки фармації виконували три особи, кафедри фармацевтичної хімії — чотири, кафедри технології ліків — шість, кафедри фармакогнозії — п'ять осіб.

На завершальному етапі роботи ми поставили собі за мету опрацювати особові справи співробітників чотирьох профільних кафедр фармацевтичного факультету, які станом на 2005 рік вже не працюють, але зробили великий внесок у діяльність інституту (університету). Результати роботи наведено в таблиці.

Як самостійний підрозділ кафедра організації фармацевтичної справи була організована 19 вересня 1964 р. Виконуючим обов'язки завідувача кафедри було призначено доцента С.Л. Воскобойник, а асистентами — А.С. Мацяк, Н.І. Сінгалевич та П.Д. Кураш. Становлення і розвиток кафедри тісно пов'язані з професором Р.М. Піняжком, який очолив кафедру в лютому 1968 р. За час керівництва кафедрою (до червня 1983 р.) Роману Михайловичу вдалося створити авторитетний колектив однодумців і профільну кафедру, яка займала провідні місця у навчально-методичній та науковій роботі одніменних кафедр Москви, Ленінграда, Курська, Рязані, П'ятигорська, Тбілісі, Алма-Ати, Єревана, Кишинева, Києва, Харкова, Запоріжжя.

На жаль, у червні 1983 р. невблаганна смерть зупинила серце істинного патріота фармації, вчителя, шановного професора Р.М.Піняжка. З 1983 р. керівництво кафедрою прийняв доцент О.Л.Гром [2]. Нами встановлено, що за аналізований період (від 1964 р.) значний внесок у розвиток кафедри внесли 12 осіб (табл.).

Результати аналізу особових справ співробітників фармацевтичного факультету

Кафедра	Кількість співробітників	Інформація про працівників, що		
		проживають		відійшли у вічність
		у Львові	поза Львовом	
ОЕФ	13	О.Л.Гром	О.М.Ривак	Р.М.Піняжко
		П.Д.Кураш	Б.П.Громовик	С.Л.Воскобойник
		Б.Л.Парновський		О.С.Мацяк
		А.М.Новикович		Л.С.Крилов
		І.Т.Корчинський		Д.В.Дикун
		Н.І.Сінгалевич		
Фармацевтичної хімії	18	О.В.Владзімірська	Г.Я.Шкляревський	Б.Р.Бобранський
		Б.С.Зіменковський	В.І.Гнідець	М.М.Туркевич
		Л.Я.Ладна		В.Г.Зубенко
		О.Ф.Лимар		М.П.Макуха
		Л.М.Венгринович		О.П.Мельничук
		М.М.Лозюк		М.П.Яворський
		Л.І.Ткачук		О.Й.Бесядецька
		І.М.Борняк		
		В.Й.Якубич		
Технології ліків	22	Т.Г.Калинюк	В.О.Головкін	А.Кшижанівський
		І.М.Дзядик	Т.М.Вельгош	І.Р.Гнідець
		А.В.Знаєвська	В.П.Попович	Ю.О.Карпенко
		С.С.Хмелевська	Е.В.Тарасова	В.Т.Позднякова
		Є.В.Бокшан	Л.В.Борзаковська	Ф.А.Жогло
		Л.Є.Зарума		А.А.Комісарчук
		Х.Л.Панчиняк		А.П.Ревяцька
				Н.О.Нечипоренко
				Г.І.Росла
				М.Г.Чаплинська
Фармакогнозії	19	І.П.Карпусь	Б.М.Зузук	Т.Ф.Вільчинський
		Л.Я.Ладна		П.Д.Мельничук
		І.М.Борняк		В.Д.Будзик
		Р.Є.Дармограй		С.Р.Гурт
		І.Ф.Лукасевич		М.М.Семенова
		В.О.Антонюк		О.Т.Слуха
		І.Д.Калашніков		Т.Д.Беч
		О.Г.Демків		І.М.Балущак
		Г.В.Крамаренко		
		А.Г.Локатир		

Станом на 1 січня 2005 р. у штаті кафедри навчально-методичну та науково-рботу проводять 12 викладачів. На кафедрі викладаються дисципліни: організація та економіка фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, медичне та фармацевтичне товарознавство, історія медицини та фармації, правове регулювання діяльності фармацевтичних підприємств, аналіз фінансово-господарської діяльності аптек, міжнародний маркетинг у фармації, охорона праці у фармації, фармацевтична етика та деонтологія, спеціалізація «Регулювання діяльності фармацевтичних підприємств».

Фармацевтична хімія є однією з найважливіших дисциплін у системі підготовки спеціалістів з фармації. Викладання фармацевтичної хімії за часів австро-угорського періоду (1784—1918) проводилось на філософському, а за часів польського періоду (1918—1939) — на медичному факультетах Львівського університету.

У 1932 р. при фармацевтичному відділі був відкритий заклад фармацевтичної хімії, керівником якого було призначено доцента Богуслава Бобранського, який керував кафедрою до 1946 р. У 1946 р. він виїхав до Польщі, а кафедру очолив заслужений винахідник України, доктор технічних і фармацевтичних наук, професор Микола Михайлович Туркевич. Він був автором понад 500 друкованих наукових праць у галузі тіазолідинів і 1,3-тiazанів, методів їх синтезу і хімічних перетворень, п'яти монографій та двох підручників з фармацевтичної хімії. Проф. М.М.Туркевич створив наукову школу, з якої вийшло 20 докторів та понад 75 кандидатів фармацевтичних, хімічних, біологічних та медичних наук [1].

Гідним продовжувачем започаткованих наукових досліджень на фармацевтичному факультеті стала професор Олена Василівна Владізімірська, яка у 1977 р. очолила кафедру. Вона є автором понад 400 друкованих праць і підручника з фармацевтичної хімії, одержала 36 авторських свідоцтв, підготувала 18 кандидатів наук.

У вересні 1997 р. кафедра фармацевтичної хімії була об'єднана з кафедрою з органічної та біоорганічної хімії. Завідуючим нової кафедри було призначено Бориса Семеновича Зіменковського, доктора фармацевтичних наук, професора, ректора ЛНМУ ім. Данила Галицького. Академік Б.С.Зіменковський одержав 78 авторських свідоцтв на винаходи (без права публікації); впровадив новий антидепресивний препарат, новий радіопротектор, нові стимулятори росту для сільського господарства [4].

За аналізований період (від 1946 р.) значний внесок у розвиток кафедри внесли 18 її співробітників (табл.).

Станом на 1 січня 2005 р. у штаті кафедри навчально-методичну та наукову рботу проводять 11 викладачів. На кафедрі викладаються дисципліни: фармацевтична хімія, стандартизація фармацевтичної продукції, комп'ютерні технології у фармації, медична хімія, інноватика та захист інтелектуальної власності, спеціалізації на теми: контроль якості лікарських засобів та створення і впровадження нових лікарських засобів.

Основним завданням кафедри технології ліків і біофармації є підготовка висококваліфікованих спеціалістів, здатних працювати в умовах належної аптечної практики та належної виробничої практики. Кафедра була заснована як заклад технології ліків лише у 1932 р. при фармацевтичному відділі. Керівником закладу у 1932—1939 рр. був магістр фармації Альфред Кшижанівський. 1 січня 1940 р. заклад технології ліків був реорганізований у кафедру технології лікарських форм і галенових препаратів фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту. Свого часу кафедрою завідували І.Р.Гнідець, Ю.О.Карпенко, В.Т.Позднякова, Ф.А.Жогло. У 1991 р. кафедра технології ліків була реорганізована у дві кафедри — аптечної технології ліків

та заводської технології ліків. Першу кафедру очолив професор Тимофій Григорович Калинюк, другу — професор Федір Андрійович Жогло. Однак зміни навчальних планів та програм зумовили об'єднання у 1997 р. двох кафедр в одну — кафедру технології ліків і біофармації, яку очолив проф. Т.Г. Калинюк [7]. Нами встановлено, що за аналізований період (від 1939 р.) значний внесок у розвиток кафедри зробили 22 співпрацівника (табл.).

Станом на 1 січня 2005 р. у штаті кафедри навчально-методичну та наукову роботу проводять 12 викладачів. На кафедрі викладаються дисципліни: аптечна технологія ліків, технологія лікарських засобів (клінічна фармація), фармакокінетика, загальна фармакокінетика (клінічна фармація), технологія косметичних засобів, технологія лікарських препаратів промислового виробництва, біофармація, новітні технології у фармації, ветеринарні препарати, спеціалізації «Виробництво та застосування косметичних засобів» і «Технологія гомеопатичних препаратів».

На кафедрі фармакогнозії основним аспектом підготовки до професійної діяльності провізора є теоретична підготовка та оволодіння практичними навичками роботи з лікарською рослинною сировиною та розробки і створення нових рослинних препаратів. Викладання фармакогнозії розпочалось у 1855 р. У 1892 р. була створена перша фармацевтична кафедра — кафедра фармакогнозії. У 1930 р. заклад фармакогнозії і ботаніки при фармацевтичному відділі очолив д-р Тадеуш Вільчинський (1888—1981 рр.). 1 січня 1940 р. заклад був перетворений у кафедру фармакогнозії ЛДМІ. Як уже згадувалося, за роки керівництва кафедрою (1929—1964 рр.) проф. Т.Ф. Вільчинський створив унікальну колекцію лікарських рослин. Разом з тим було зібрано рідкісну колекцію зразків лікарської рослинної сировини тропічного і субтропічного походження і кліматичних зон помірного клімату. У 1970 р. кафедру очолила проф. Л.Я. Ладна-Роговська. З її приходом на кафедрі активізувалася робота в напрямку дослідження хімічного складу лікарської сировини. На жаль, за станом здоров'я Любов Яківна змушена була піти на пенсію. Тому у 1995 р. на посаду завідувача кафедри було затверджено доцента І.М. Борняка. З 1 липня 1999 р. завідувачем кафедри фармакогнозії і ботаніки було призначено доцента Р.Є. Дармограя [5]. Нами встановлено, що за аналізований період (від 1939 р.) значний внесок у розвиток кафедри зробили 19 осіб (табл.).

Станом на 1 січня 2005 р. у штаті кафедри навчально-методичну та наукову роботу проводять 12 викладачів. На кафедрі викладаються дисципліни: фармакогнозія, ресурсознавство лікарських рослин, лікарські рослини світової медицини, спеціалізація, медична ботаніка, ботаніка.

Висновки

1. Формування системи фармацевтичної освіти на території міста Львова пов'язано з діяльністю фармацевтичного відділення при філософському факультеті Львівського університету, фармацевтичного відділу при медичному факультеті університету та фармацевтичного факультету медичного інституту (університету).

2. На основі вивчення особових справ опрацьовані інформаційні блоки про основні життєві етапи деканів, завідувачів та співробітників чотирьох профільних кафедр фармацевтичного факультету, які працювали з 1946 до 2004 року.

1. Владзімірська О.В. Микола Туркевич (бібліографічний покажчик). — Львів, 1992. — 57 с.
2. Гром О.Л., Новикович А.М., Терещук С.І. та ін. // Фармац. журн. — 1994. — № 1. — С. 69—71.
3. Зіменковський Б.С. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького: Довідник 2004. — Львів: Наутілус, 2004. — С. 4—20.
4. Зіменковський Б.С. // Там же. — С. 286—288.
5. Дармограй Р.Є. // Там же. — С. 280—285.
6. Калинюк Т.Г. // Там же. — С. 247—254.

7. Калинук Т.Г. // Там же. — С. 271—274.
8. Калинук Т.Г. // Фармац. журн. — 1994. — № 1. — С. 6—9.
9. Особові справи з архіву Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького.
10. Терещук Т.О. Історичні аспекти розвитку фармацевтичного законодавства й освіти, становлення суспільно-професійних організацій у західноукраїнських землях: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Львів, 1997. — 22 с.
11. Терещук Т.О., Калинук Т.Г., Экерт Л. Сравнительная характеристика учебных планов фармацевтического образования во Львове до 1939 года // III Съезд Фармац. общества Молдовы: Тез. докл. — Кишинев, 1993. — С. 88—89.
12. Сягня М.Л. Історія фармації: Навчальний посібник для вищих навчальних закладів. — Львів, 2002. — С. 208—212.
13. Шапиро И.Я. Из истории медицинского образования в западных областях Украины и на Буковине. — Львов, 1956. — 62 с.
14. Шапиро И.Я. Очерки по истории Львовского медицинского института. — Львов, 1959. — 227 с.
15. Alma Mater. Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. — Львів, 2004. — № 11(188). — 8 с.

Надійшла до редакції 25.03.2005.

С.И.Терещук, Т.О.Терещук, М.В.Слабый, Я.В.Хомин, И.Л.Чухрай

РОЛЬ ЛИЧНОСТЕЙ В ИСТОРИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА В ГОРОДЕ ЛЬВОВЕ

Обобщены данные об историческом развитии высшего фармацевтического образования во Львове в XIX—XXI ст. и подготовлены информационные блоки об основных жизненных этапах деканов и сотрудников четырех профильных кафедр фармацевтического факультета.

S.I.Tereshchuk, T.O.Tereshchuk, M.V.Slabiy, J.V.Homyn, I.L.Chukhraj

ROLE OF THE PERSONALITIES IN HISTORICAL DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL FACULTY IN LVIV

SUMMARY

The data on historical development of higher pharmaceutical education in Lviv in XIX—XXI are generalized and the information blocks about the basic vital stages of the doyens and employees of four main departments of pharmaceutical faculty are processed.

Considerable technical and technological changes of logistic

З ДОСВІДУ РОБОТИ

УДК 614.27

В.В.РУДЕНКО, канд. фармац. наук

*Комунальне підприємство «Фармація» Київської міської
державної адміністрації*

КОМУНАЛЬНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ФАРМАЦІЯ» МІСТА КІЄВА: ПІДСУМКИ ДІЯЛЬНОСТІ І ПЛАНИ НА МАЙБУТНЄ

У Комунальному підприємстві (КП) «Фармація» Києва стало доброю традицією підбивати підсумки роботи за участь вчених фармацевтичної галузі, представників місцевих заводів — виробників фармацевтичної продукції, медичних працівників. Високу оцінку проведений колективом КП «Фармація» роботі по забезпеченням населення столиці лікарськими засобами та виробами медичного призначення дали представники МОЗ України, Київської міської

© В.В.Руденко, 2005

державної адміністрації, Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів у місті Києві, які брали участь у роботі колегії КП «Фармація».

У звітній доповіді генеральний директор КП «Фармація» глибоко висвітлив стратегічні напрямки розвитку комунального аптечного сектора столиці щодо роботи за Європейськими стандартами, які полягають у впровадженні системи забезпечення якості ліків та гармонізації відповідної нормативно-правової бази із законодавством Європейської Співдружності.

Загальна ситуація, що склалася в КП «Фармація» протягом останніх років, свідчить про подальше закріплення надбань, досягнутих підприємством у по-передні роки, підвищення результативності проведених реформ і перетворень, спрямованих на забезпечення сталого збалансованого розвитку комунальної аптечної служби Києва.

Для КП «Фармація» 2004 рік став продовженням реформ, розпочатих ще в 2003 році, коли міською владою було прийнято рішення про реорганізацію підприємства, спрямовану на підвищення результативності фінансово-господарської діяльності, більш ефективне управління та використання комунальної власності. Результати діяльності підприємства у 2004 році підтвердили економічну обґрунтованість такого кроку.

Порівняно з 2003 роком товарооборот КП «Фармація» у 2004 р. збільшився на 12 %. Продуктивність праці одного співробітника становила майже 100 тис. грн. проти 83 тис. грн. у 2003 р., що свідчить про ефективне використання підприємством трудових ресурсів.

Діяльність КП «Фармація» в столиці проходить за умов жорсткої конкуренції. Щоб не тільки забезпечити існування, а й успішно працювати за таких умов, необхідно постійно вдосконалювати організацію роботи. Консолідація зусиль колективів аптек комунальної власності, формування єдиної аптечної мережі сприяли збереженню аптек у конкурентному середовищі і подальшому їх розвитку. Значна сума коштів у 2004 р. була виділена на поліпшення матеріально-технічної бази підприємства, ремонт та оформлення приміщень аптек. В місті відкривалися аптечні пункти та аптечні кіоски, у багатьох аптеках змінився дизайн приміщень, зберігається та розвивається мережа гомеопатичних аптек. До речі, в 2005 р. виповнюється 170 років з дня відкриття в Києві першої гомеопатичної аптеки.

Поряд з цим, освюються нові для українського фармацевтичного ринку форми організації аптечної справи: в 2004 р. відкрилися чотири мініфарммаркети, які функціонують як аптечні заклади для відвідувачів, зацікавлених у придбанні не тільки лікарських засобів, а і широкого спектра продукції для ведення здорового способу життя.

Для розширення послуг, що надаються аптечними закладами, розпочата реалізація продукції аптечного асортименту за дисконтними картками, що дає можливість придбати її зі знижкою. У рамках виконання програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в аптеках безоплатно проводиться вимірювання артеріального тиску тим, хто цього потребує.

Протягом кількох років КП «Фармація» впроваджує комп'ютерне ведення товарообігу з використанням сканувальних пристроїв для зчитування штрих-кодів, обліку касових операцій, обміну діловою документацією, доступу до Інтернету. В локальну комп'ютерну мережу входять майже всі підрозділи підприємства, в т.ч. складські приміщення.

До сьогодні в аптеках КП «Фармація» збережено одну з найбільш давніх і традиційних аптечних послуг — виготовлення лікарських засобів за рецептами лікарів. Виготовлені лікарські форми за індивідуальними прописами, складні ліки за рецептами лікарів, доза яких прораховується для кожного конкретного

хвого, як правило, замінити на лікарські засоби заводського виробництва неможливо. Такі лікарські засоби користуються значним попитом, є найбільш доступними за ціною, підтримують високу довіру населення до аптеки, особливо у пенсіонерів і сімей з низьким матеріальним достатком.

Багато років КП «Фармація» задіяне у виконанні медико-соціальних програм, які діють у столиці і спрямовані на підтримку громадян, у т. ч. соціально незахищених верств населення. Аптеки виконують завдання щодо гарантованого якісного забезпечення лікарськими засобами пільгових категорій населення. Протягом року відпущені лікарських засобів за 1,1 млн. пільгових рецептів. Для забезпечення населення з ендокринними захворюваннями спеціалізовані аптеки відпускали за безоплатними рецептами інсулінові препарати, гормони росту, шприци, голки, засоби самоконтролю, закуплені централізовано за бюджетні кошти.

Як переможець тендерів КП «Фармація» відповідно до укладених договорів здійснює забезпечення лікувальних закладів столиці лікарськими засобами та виробами медичного призначення.

Завдяки проведенню реформуванню аптеки в Києві перестали бути тільки місцем передачі медикаментів населенню. Сучасна ринкова ситуація докорінно змінила роль фармацевтичного працівника, який в даний час займає ключову позицію в розвитку системи фармацевтичної опіки. Головне — це знання, досвід персоналу, якість інформації та послуг, які надає аптека. У світлі сучасних положень належної аптечної практики фармацевтичний сектор не може розвиватися без впровадження концепції постійно діючих освітньо-інформаційних програм для фахівців. Практично кожен 20-й працівник підприємства проходить навчання у спеціалізованих вузах, підготовку на курсах підвищення кваліфікації.

У КП «Фармація» розпочато новий учебовий проект, головним завданням якого є впровадження концепції постійної фармацевтичної освіти і надання працівникам аптек сучасної наукової інформації, формування у них системних знань і логічного фармакологічного мислення. Навчальна програма забезпечує швидке і максимально ефективне впровадження мерчандайзингової розробки і підвищення ефективності роботи провізорів та фармацевтів. Включення в лекційний матеріал фармакологічної характеристики окремої групи препаратів: класифікацію, номенклатуру, механізм дії, фармакологічні ефекти, показання до призначення, забезпечує об'єднання великого обсягу інформації і вчить фармакологічній логіці. На систематичних проблемно-інформаційних лекціях роз'яснюються нові схеми лікування, переваги і недоліки терапії різних патологій, обговорюються клінічні та фармакоекономічні ефекти порівняно з традиційною терапією. В обов'язкову програму включено курс лекцій з фармацевтичної опіки.

Серед лекторів наукові співробітники Київської медичної академії після-дипломної освіти ім. П.Л.Шупика та Київського національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, кандидати медичних, фармацевтичних та біологічних наук, заслужені лікарі України, директори фармацевтичних заводів, маркетологи, психологи.

Досвід роботи за новим учебовим проектом переконливо довів, що навчання є незамінним засобом для поліпшення колективної корпоративної роботи.

У подальшому КП «Фармація» Київської міської державної адміністрації планує продовжувати роботу з удосконалення управління підприємством, модернізації матеріально-технічної бази аптек та їх структурних підрозділів по забезпеченням державних гарантій у медикаментозному забезпеченні населення.

B.B.Rуденко

КОММУНАЛЬНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ФАРМАЦИЯ» ГОРОДА КИЕВА: ИТОГИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПЛАНЫ НА БУДУЩЕЕ

Приведены данные о результатах проведенных реформ и преобразований в коммунальном аптечном секторе Киева, направленных на обеспечение постоянного сбалансированного развития коммунальной аптечной службы столицы Украины.

V.V.Rudenko

THE MUNICIPAL ENTERPRISE «PHARMACY» OF KIEV: RESULTS OF ACTIVITY AND PLANS FOR FUTURE

SUMMARY

The data on results of the carried out(spent) reforms and transformations in municipal chemist's sector of Kiev directed on maintenance of the constant balanced development of a municipal chemist's service of capital of Ukraine are given.

З ДОСВІДУ РОБОТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ РЕСПУБЛІКИ БІЛОРУСЬ

15—18 лютого 2005 р. у Києві відбувся Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес. На секції «Політика в галузі лікарських засобів, контроль якості ліків» виступив кандидат фармацевтичних наук Г.В.Годовальников з доповіддю про оцінку ефективності, безпечності та якості лікарських засобів у Республіці Білорусь.

Редакція сподівається, що опублікована нижче доповідь Г.В.Годовальникова буде цікавою для наших читачів.



УДК 614.27

Г.В.ГОДОВАЛЬНИКОВ, канд. фармац. наук

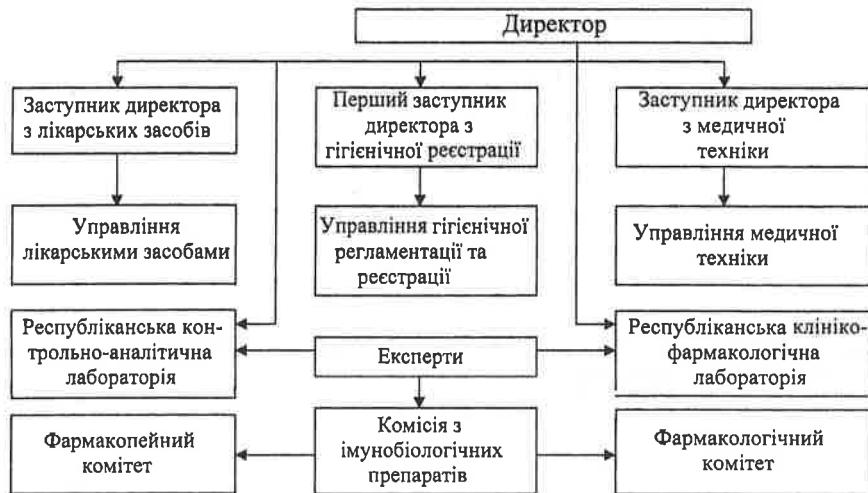
Республіканське унітарне підприємство
«Центр експертиз і випробувань в охороні здоров'я»

НАУКОВІ Й ОРГАНІЗАЦІЙНІ ОСНОВИ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ, БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У РЕСПУБЛІЦІ БІЛОРУСЬ

Лікарські засоби є особливою продукцією, яка може заподіяти шкоду здоров'ю людини при порушенні правил її створення, випробування, виробництва, зберігання, реалізації та застосування. Тому вимагається введення жорсткої, навіть жорстко регламентованої, державної системи контролю як щодо лікарських засобів та засобів, які потенційно можуть заподіяти шкоду здоров'ю

людини, зокрема БАДів, імунобіологічних препаратів, виробів медичного призначення і медичної техніки, так і підприємств, установ та організацій, задіяних у процесі їх обігу. Отже, контролюватися повинні всі стадії просування ліків — від їх створення до споживання хворою людиною, тобто слід створити комплексну державну систему забезпечення ефективності, безпеки та якості лікарських засобів.

Структура РУП «Центр експертиз та випробувань в охороні здоров'я»



Для забезпечення державних гарантій одержання населенням ефективних, безпечних та якісних лікарських засобів у Республіці Білорусь створена єдина контрольно-дозвільна система їх допуску до промислового виробництва і медичного застосування, а також контролю за їх обігом на території країни. На сьогодні функції цієї системи виконують Міністерство охорони здоров'я як орган, що приймає рішення, і Республіканське унітарне підприємство «Центр експертиз та випробувань в охороні здоров'я» (РУП ЦЕВОЗ), що здійснює підготовку проектів рішень з цих питань. Структура Центру дозволяє комплексно вирішувати вищезазначені питання в рамках єдиного підходу і єдиних принципів роботи.

Основні напрямки діяльності РУП ЦЕВОЗ по створенню умов, що забезпечують ефективність, безпечність та якість лікарських засобів, наведені нижче.

Розробка нормативних документів

Основні документи, розроблені останнім часом:

- закон Республіки Білорусь «Про охорону здоров'я» в редакції 2001 р.;
- три постанови Ради Міністрів про затвердження положень про порядок обігу лікарських засобів і про порядок їх реєстрації, реєстрації фармацевтичних субстанцій та застосування у виняткових випадках незареєстрованих ліків;
- порядок проведення акредитації лікувально-профілактичних закладів на право проведення клінічних випробувань лікарських засобів та атестації спеціалістів;
- правила проведення клінічних випробувань лікарських засобів (відповідно GCP);
- порядок попереднього погодження реклами лікарських засобів та фармацевтичної діяльності в засобах масової інформації;
- положення про порядок обліку й узагальнення побічних реакцій, спричинених лікарськими засобами;
- положення про Комітет з етики;
- положення про порядок проведення досліджень щодо визначення еквівалентності лікарських засобів;

- ОСТ Білорусі про порядок розробки, погодження і затвердження фармакопсійних статей;
- вимоги до документації щодо лікарських засобів, які подаються для реєстрації або перереєстрації;
- порядок видачі дозволів на завезення лікарських засобів, наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів;
- порядок відкриття аптек, аптечних пунктів, кіосків та складів, а також порядок ліцензування фармацевтичної діяльності;
- правила належного виробництва лікарських засобів (відповідно GMP).

Контроль за додержанням правил проведення випробувань лікарських засобів на тваринах і людях

З 1992 р. у Білорусі розпочато проведення клінічних випробувань лікарських засобів на людях. На сьогодні виконані або знаходяться на стадії завершення 302 таких випробування, у т.ч. по 34-х препаратах. Починаючи з 1999 р., проводяться біоеквівалентні випробування. Крім того, по десяти препаратах лікувально-профілактичні заклади брали участь у багатоцентрових випробуваннях, які виконувалися відразу в декількох країнах. Періодично співробітники Центру проводять перевірки додержання правил проведення клінічних випробувань в лікувально-профілактичних закладах. Заборонено публікацію в наукових журналах статей про проведені випробування лікарських засобів, якщо вони проводились без додержання правил GCP. За запитом ВАКу готуються Висновки по дисертаційних роботах стосовно того, чи виконувалися зазначені правила. Бувають відмови і по статтях, і по дисертаціях. Усіма цими питаннями займається Республіканська клініко-фармацевтична лабораторія.

Акредитація лікувально-профілактичних закладів на право проведення клінічних випробувань ліків та атестація спеціалістів, що займаються їх виконанням

На сьогодні в Республіці Білорусь акредитація провідних лікувально-профілактичних закладів практично закінчена. На право проведення клінічних випробувань лікарських засобів акредитовано 39 лікувально-профілактичних закладів. Такий дозвіл вписується в ліцензію установи і є офіційним дозволом на проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Крім того, в РУП ЦЕВОЗ регулярно проводяться семінари з навчання спеціалістів правил проведення клінічних випробувань лікарських засобів. Уже проведено 13 таких семінарів, на яких пройшли навчання 185 спеціалістів. Також відбувся один семінар разом з ВООЗ для 30 слухачів.

Проведення державної реєстрації лікарських засобів

За станом на 01.01.2005 р. зареєстровано 5810 назв ліків як тих, що виробляються у Білорусі (853 назви), так і тих, що виробляються у країнах СНД (33 %), країнах Балтії (2 %) і Далекого Зарубіжжя (50 %). Усього зареєстровано лікарські засоби з 70 країн світу від 694 підприємств. Серед усіх країн найбільшу кількість лікарських засобів зареєстрували Російська Федерація (1077 назв) та Україна (723 назви). Слід також відмітити, що 139 лікарських засобів було відхилено від державної реєстрації як такі, що не відповідають поставленим до них вимогам. Крім того, знято з реєстрації та заборонено для реєстрації лікарські засоби, які містять фенацетин, амідолірин, терфенадин, а також ті, що одержують з головного мозку великої рогатої худоби.

На стадії реєстрації лікарських засобів введена обов'язкова інспекція нових підприємств по випуску лікарських засобів, які вперше виходять на ринок Білорусі, стосовно відповідності вимогам GMP Республіки Білорусь з метою недопущення реєстрації препаратів, що виробляються без додержання зазначених умов. За останні півтора року було перевірено 30 зарубіжних підприємств,

у т.ч. у Російській Федерації, Україні, Великій Британії, Франції, Індії, Польщі, Бразилії, Чехії та інших країнах.

Проведення стандартизації лікарських засобів

Лише за останніх два роки розглянуто і затверджено 511 фармакопейних статей на лікарські засоби, що виробляються в Білорусі, а також ухвалена нормативна документація з контролю якості всіх зарубіжних лікарських засобів, зареєстрованих у Білорусі. На цій же стадії проводиться відпрацювання відтворюваності методик аналізу ліків. Такій перевірці піддаються як зарубіжні, так і вітчизняні препарати, які вперше виходять на ринок Білорусі.

Облік і аналіз побічних реакцій лікарських засобів

У Білорусі ця робота розпочата з 2000 року. Наказом Міністерства охорони здоров'я затверджена форма інформаційного повідомлення про виявлення таких реакцій. Крім того, до відома медичної та фармацевтичної громадськості періодично доводяться відомості про побічні реакції ліків, вилучення їх з продажу або введення обмежень по застосуванню в інших країнах. Останнім часом у Білорусі здійснюється процедура приєднання до Міжнародної програми ВООЗ щодо моніторингу ліків.

Визначення порядку реєстрації біологічно активних добавок до їжі

Біологічно активні добавки до їжі — це продукти, які містять харчові та(або) біологічно активні речовини (їх концентрати) природного походження або ідентичні їм речовини штучного походження, які призначені для застосування всредедину або введення до складу харчових продуктів для збагачення раціону харчування людини та не є єдиним джерелом їжі або дієтичним харчуванням.

БАДи класифікують на:

— біологічно активні добавки до їжі, застосовувані для збагачення їжі людини, які містять у своєму складі додаткові джерела нутрієнтів: білків, жирів, вуглеводів, харчових волокон;

— біологічно активні добавки до їжі, застосовувані для підтримування у фізіологічних межах функціональної активності організму, які містять у своєму складі біологічно активні речовини, вітаміни, мікроелементи, мінеральні речовини, амінокислоти, живі мікроорганізми і(або) їх метаболіти, що справляють нормалізуюче діяння на склад та біологічну активність мікрофлори травного тракту.

Віднесення БАДів до продуктів харчування або лікарських засобів і встановлення, таким чином, порядку їх реалізації та застосування є особливо важливим, оскільки на ринок країни періодично надходять харчові добавки, які начебто мають унікальні медичні показання, проте при вивчені їх складу це не підтверджується.

Віднесення БАДів до ліків проводиться за двома критеріями:

- наявністю або відсутністю медичних показань до застосування;
- дозою діючої речовини (профілактична або терапевтична).

На території Республіки Білорусь не допускається виробництво і реалізація однокомпонентних біологічно активних добавок до їжі та чайних напоїв, які містять рослини та продукти їх переробки згідно із затвердженим переліком. Не допускається на упаковці та в інструкції по застосуванню біологічно активних добавок до їжі вказівок на медичні показання, а також тверджені про те, що біологічно активні добавки до їжі мають лікувальні властивості.

У даний час діє процедура обов'язкової попередньої експертизи щодо визначення порядку і процедури реєстрації, що дозволяє усувати сумнівні препарати. Крім того, всі БАДи можуть продаватися тільки через аптечні заклади і підприємства. Прийнятий Закон про харчові продукти і в його розвиток постанова Ради Міністрів про порядок виробництва і реалізації БАДів. Ці докумен-

ти поставили їх між ліками та їжею і сформулювали до них спеціальні вимоги, а також критерії віднесення препаратів до ліків, БАДів або харчових добавок.

Контроль якості лікарських засобів

Контроль якості ліків, які пройшли державну акредитацію, здійснюють вісім контрольно-аналітичних лабораторій. Слід відмітити, що кількість виявлених бракованих ліків приблизно однакова за роками (див. табл.).

Найбільшою проблемою нині є стан справ з фальсифікованими ліками. Тому при проведенні перевірок цій проблемі приділяється особлива увага. Розроблено низку технологічних критеріїв, що дозволяють при перевірках виявляти фальсифікати. При здачі на аналіз до лабораторії фірма зобов'язана вказати кількість товару, що надійшов, і додати акт відбору зразків. При необхідності проводиться звірка на місці. Перевіряється кількість одержаного і відпущеного товару, після чого в інших фірмах вона звіряється з документальними даними і фактичною наявністю. Для оформлення дозволів на реалізацію ліків введено голограмічну марку.

Як видно з даних, наведених у табл., як фальсифіковані найбільш часто зустрічаються такі лікарські засоби:

2000 р. — ністатин, таблетки (7), но-шпа, таблетки (5), сумамед, порошок (3), тержинан, вагінальні таблетки (8), трихопол, таблетки (10);

2001 р. — біцептол, таблетки (17), гістак, таблетки (5), ністатин, таблетки (9), трихопол, таблетки (9), есенціале Н, капсули (12), фестал, драже (13), ципролет, таблетки (7);

2002 р. — есенціале Н, капсули (5), мезим, таблетки (8), фестал, драже (8), цистон, таблетки (1), трентал, драже (5);

2003 р. — супрастин, таблетки (1), цефазоліну натрієва сіль для ін'єкцій, порошок для приготування ін'єкційного розчину (1);

2004 р. — аскорбінова кислота, субстанція (1).

Місце інформаційної роботи в контролюно-дозвільній системі

Для зручності в роботі в країні створена і поширюється електронна база даних стосовно зареєстрованих і дозволених до застосування ліків. На початку 2000 р. вперше був виданий Державний реєстр лікарських засобів, дозволених до медичного застосування у Республіці Білорусь, який щороку перевидається. Видаються державні реєстри ліцензій, виданих на медичний та фармацевтичний види діяльності, а також журнал «Новости экспертизы и регистрации», в якому публікуються всі відомості з цих проблем.

Результати проведення контролю якості лікарських засобів за 2000–2004 pp.

Вид контролю	2000 р.			2001 р.			2002 р.			2003 р.			2004 р.			
	передверно серія	забраковано серій	% браку	передверно серій	забраковано серій	% браку	передверно серій	забраковано серій	% браку	передверно серій	забраковано серій	% браку	передверно серій	забраковано серій	% браку	
Фізико-хімічний контроль якості лікарських засобів	25803	284	1,1	2545	398	1,53	21643	307	1,42	22924	157	0,68	20504	225	1,1	
У т.ч. в Республіці Білорусь	8641	26	0,30	9312	27	0,29	8971	77	0,86	9077	13	0,12	9776	32	0,33	
Виявлено фальсифікованих лікарських засобів із загальної кількості забракованих випадків					118			40			2			1		
найд		16			28			17			2			1		

УП ЦЕВОЗ має в Інтернеті свій сайт, в якому розміщена вся інформація про роботу Центру, а також інша інформація щодо окремих напрямків діяльності контролально-дозвільної системи Міністерства охорони здоров'я і реєстрації лікарських засобів та щодо питань їх якості.

Особливе місце займає процедура попереднього погодження всіх рекламних матеріалів для засобів масової інформації щодо фармацевтичної діяльності та обігу ліків, у т.ч. щодо спеціальних продуктів харчування. Заявник звертається у Центр, в якому проводиться експертиза і видається дозвіл на рік на конкретний текст реклами. Без цього публікувати рекламу не дозволяється. Крім того, було виділено інформацію, яка є фармацевтичною і не підлягає погодженню.

У змісті реклами не допускається:

- включення інформації, яка точно не відповідає ухваленій при реєстрації БАДа;
- наявність у рекламі БАДів твердження, що така продукція має лікувальні властивості, якщо це не підтверджено в установленому порядку;
- твердження, що здоров'я споживача реклами може погіршитися в разі відмови від застосування БАДа;
- спрямованість виключно або навмисно на підлітків;
- твердження, що безпечність та ефективність БАДів підтверджується тим фактом, що вони натуральні або що в них відсутній будь-який компонент, небезпечний чи шкідливий;
- посилання на рекомендації вчених, медиків-професіоналів та інших осіб, які внаслідок своєї популярності можуть заохотити до застосування БАДів;
- приведення споживача реклами шляхом опису або детального викладення історії хвороби до помилкового самодіагнозу;
- недоречне використання тривожних або таких, що вводять в оману, наукових термінів, слів, фраз, зображень змін людського тіла, викликаних захворюванням людини або дією БАДів на тіло людини чи його частину, щоб підтвердити їх ефективність;
- включення інформації, яка заоочує до нерозбрільового, непотрібного або надмірного використання БАДів і стверджує, що вітамінні, мінеральні та інші харчові добавки або їх заміна справлять вплив на швидкість і ступінь одужання;
- незазначення, що позбавлення від надлишкової ваги або шкідливих звичок (куріння, споживання алкоголю, наркотиків) залежить насамперед від бажання самої людини;
- включення інформації, яка стверджує або має на увазі, що добре збалансована дієта потребує постійного прийому вітамінних, мінеральних та інших БАДів;
- включення інформації, в якій твердиться або мається на увазі, що БАДи замінюють здорову дієту.

Міжнародне співробітництво та гармонізація вимог до лікарських засобів з іншими країнами

Свого часу були підписані угоди про співробітництво щодо реєстрації, стандартизації та контролю якості лікарських засобів з Управлінням лікарських засобів та харчових продуктів Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення США, Агентством ліків Франції, Міністерствами охорони здоров'я України, Латвії та Росії. Провадиться постійна робота з гармонізації вимог до виробництва, контролю якості, стандартизації та реєстрації лікарських засобів з країнами СНД в рамках роботи Міждержавної комісії з реєстрації, стандартизації і контролю якості лікарських засобів країн-учасниць СНД.

Таким чином, у Республіці Білорусь створена та з урахуванням міжнародного досвіду удосконалюється ефективно діюча контролально-дозвільна система із забезпечення ефективності, безпечності та якості лікарських засобів.



УДК 615.15.92(Віктороп)

ПРОФЕСОРУ ОЛЕКСІЮ ПАВЛОВИЧУ ВІКТОРОВУ — 60 РОКІВ



У травні 2005 року виповнилося 60 років керівнику відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, головному науковому співробітнику-експерту, члену науково-експертної ради Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України, заступнику головного редактора «Фармацевтичного журналу», доктору медичних наук, професору Олексію Павловичу ВІКТОРОВУ.

Олексій Павлович народився 3 травня Переможного 1945 року в місті Києві в родині лікаря-фронтовика. Після закінчення із срібною медаллю середньої школи вступив у 1963 р. на педіатричний факультет Київського медичного інституту, який

закінчив у 1969 р. За активну діяльність в науковому студентському товаристві, зокрема в гуртку на кафедрі фармакології, О.П.Вікторов був рекомендований Вчену Радою інституту на наукову роботу. Післядипломне навчання він пройшов в очній аспірантурі при кафедрі фармакології Київського медичного інституту (1969—1972 рр.) під керівництвом видатного вітчизняного фармаколога і токсиколога, академіка Олександра Ілліча Черкеса, яку закінчив у 1972 р.

Після захисту дисертації на вчений ступінь кандидата медичних наук О.П.Вікторов з 1972 по 1981 рік працював асистентом кафедри фармакології Київського медичного інституту, а з 1982 — доцентом, завідуючим курсом клінічної фармакології. Він вважається одним із засновників цієї учбової та наукової дисципліни як у колишньому СРСР, так і в Україні.

У 1985 р. О.П.Вікторов захистив докторську дисертацію, яка була визнана ВАК СРСР за підсумками 1980—1985 рр. однією з кращих у колишньому СРСР. У 1973—1981 рр. Олексій Павлович був заступником декана, а з 1982 по 1988 рік — деканом по роботі з іноземними студентами Київського медичного інституту. З 1992 по 1993 рік О.П.Вікторов — заступник начальника (завідуючий відділом науки) Головного управління МОЗ України, у 1993—1995 роках — заступник голови Фармакологічного комітету МОЗ України. Одночасно проф. О.П.Вікторов залишався завідуючим курсом клінічної фармакології Національного медичного університету. З 1995 р. по теперішній час Олексій Павлович працює завідуючим відділом клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України. З 1995 по 1999 рік він — керівник Центру побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України, з 1999 по 2002 рік — завідуючий відділом фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України, з 2002 р. і до сьогодні — заступник завідуючого відділом координації та контролю клінічних випробувань лікарських засобів ДФЦ МОЗ України, засновник та керівник науково-практичного напрямку контролю за безпекою ліків при їх медичному застосуванні в Україні. Під керівництвом

проф. О.П.Вікторова захищено три кандидатські дисертації, а дві знаходяться на стадії підготовки. Проф. О.П.Вікторов є одним з фундаторів Фармакологічного комітету МОЗ України (1991—1992 рр.) і лишається одним з найкваліфікованіших та авторитетніших його експертів.

З 1997 по 2000 рік проф. О.П.Вікторов одночасно працював на посаді завідувача курсом клінічної фармакології Київського медичного інституту Української асоціації народної медицини, активно допомагав створенню науково-педагогічного підрозділу в молодому навчальному закладі. Проф. О.П.Вікторов був засновником та протягом семи років (з 1997 по 2004 рік) керівником курсу клінічної фармакології та фармакотерапії у Київському Соломоновому університеті, де викладав студентам медико-інженерного факультету. Крім особистого внеску проф. О.П.Вікторова у створення в Україні клінічної фармакології як учбової дисципліни, під його керівництвом протягом багатьох років проводяться наукові, передреєстраційні та постмаркетингові клініко-фармакологічні дослідження лікарських засобів, зокрема, вперше в Україні впроваджуються фармакокінетичні методи. Він є автором близько 600 наукових праць, у т.ч. більше 30 монографій, підручників, керівництв, більше 20 методичних керівництв з фармакології і з клінічної фармакології та фармакотерапії для викладачів та студентів медичних і фармацевтичних вузів, а також для лікарів різних профілів.

Протягом майже 40 років наукового життя Олексій Павлович вносить суттєвий доробок у розвиток вітчизняної експериментальної педіатричної фармакології, становлення клінічної фармакології, а останнім часом такого важливого її розділу, як вивчення проблем побічної дії ліків. Як організатор він розкрив свій талант при створенні кафедр та курсів клінічної фармакології у вищих медичних та фармацевтичних закладах України та колишнього СРСР, під час організації Фармакологічного комітету МОЗ України, у період керівництва відділом науки МОЗ України, а в останні 10 років — у створенні системи фармакологічного нагляду в Україні.

Проф. О.П.Вікторов — член Президії Асоціації ряду наукових товариств, автор і активний член редакційних колегій багатьох наукових медичних журналів та науково-інформаційних і популярних видань, багаторічний член спеціалізованих наукових Рад в Інституті фармакології та токсикології АМН України та в Інституті кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України. Він не тільки чудовий лектор (в академічному розумінні), але і популяризатор наукових знань. Його численні виступи перед різними аудиторіями мас-медіа завжди привертають велику увагу як слухачів, так і читачів у різних куточках України.

Олексій Павлович добре відомий як чуйна, скромна, толерантна, разом з тим, вимоглива як керівник, щира на професійну та людську допомогу людина, з широким енциклопедичним рівнем знань. Свій ювілей він зустрічає у розквіті творчих та духовних сил, в оточенні учнів, поважаючих його колег, друзів-однодумців, дітей та онуків.

Щиро поздоровляємо Олексія Павловича Вікторова з важливою датою в його житті і бажаємо йому якнайдовше приносити користь людям, Державі та завжди залишатися вірним собі.

*Колектив Відділу клінічної фармакології
з лабораторією функціональної діагностики
Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска*

*Колектив співробітників
Відділу фармакологічного нагляду
ДФЦ МОЗ України*

Редакція «Фармацевтичного журналу»

Учні та друзі

ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УДК 615.015.5.076

**В.М.ЖЕРНОКЛЬОВ, ст. наук. співробітник, П.М.БАБИЧ,
О.В.ТИСЯЧНА, мол. наук. співробітник**

**ДП «Центральна лабораторія з контролю якості лікарських засобів»
МОЗ України, Київ**

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРИДАТНОСТІ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТЫ ДЛЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Завдання мікробіологічного контролю якості нестерильних лікарських засобів полягає у визначені кількісного [6, розд. 2.6.12] та якісного [6, розд. 2.6.13] складу мікрофлори препаратів. З огляду на те, що об'єктами визначення в лікарських препаратах є мікроорганізми, в методах, за допомогою яких проводять дослідження, не повинні застосовуватись умови, що можуть привести до спотворення результатів виявлення бактерій та грибів [6, с. 111, абзац 3, розд. 2.6.12]. На цих вимогах ґрунтуються можливість використання методів та умов, що рекомендуються європейською частиною Державної фармакопеї України (ДФУ) [6].

Особливістю національної частини фармакопеї є рекомендація: «При випробуванні лікарського засобу, нерозчинного у воді і такого, що утворює суспензії (таблетки, порошки та ін.), проводять фільтрацію надосадової рідини або використовують попередню фільтрацію крізь передфільтр, вміщуючи його у фільтраційну установку перед мембраним фільтром».

Як зазначалося в попередніх публікаціях [1, 2], використання методу мембраний фільтрації з передфільтрами для контролю якості нерозчинних препаратів не передбачено жодною фармакопеєю світу.

Теоретично наші сумніви щодо придатності використання передфільтрів для виявлення мікроорганізмів у лікарських засобах (ЛЗ) виникли з огляду на історію їх впровадження. Так, у 1995 р. в російському доповненні до ДФ XI «Изменение № 1 к ГФ XI», а потім в українському Доповненні № 1 до ДФ XI 1997 р. було рекомендовано використання мембраних фільтрів АР 15 з розміром пор від 0,2 до 0,6 мкм як передфільтрів. Зважаючи на розміри мікроорганізмів, зазначені фільтри АР 15, тобто передфільтри, повинні їх затримувати, що призводить до спотворення результатів контролю ЛЗ. З урахуванням цих відомостей було зроблено висновки, що матеріал передфільтрів і сам принцип попередньої фільтрації ЛЗ не був належним чином валідований, та, починаючи з 1999 р., розпочато експериментальні дослідження щодо з'ясування можливості використання передфільтрів для контролю якості нерозчинних лікарських засобів методом мембраний фільтрації.

У 2000 р. Центральною лабораторією було надано до Московського інституту державного контролю якості лікарських засобів результати експериментальних досліджень, що підтверджували непридатність методу мембраний фільтрації з передфільтрами з матеріалів будь-якого типу, на підставі яких в «Изменении № 2 к ГФ XI» від 14.08.2001 р. його було виключено з фармакопейних методів мікробіологічного контролю лікарських засобів. Фармакопейний

комітет Росії, де було впроваджено цей метод, через шість років з легкістю відмовився від його використання, також визнавши непридатність і недоцільність попередньої фільтрації препаратів [4].

На сьогодні Україна — єдина країна в світі, у Фармакопеї якої (в національній частині) рекомендуються метод мембральної фільтрації з передфільтрами [6] та інші відповідні методи попереднього відокремлення нерозчинних часток (ДФУ. — Доповнення № 1 від 01.04.2004), які, з точки зору фахівців Науково-експертного фармакопейного центру (НЕФЦ) України, а саме Лабораторії фармакопейного аналізу (Харків), вважаються придатними для мікробіологічного контролю якості лікарських засобів. Тому мета проведення науково-дослідної роботи щодо порівняльної оцінки методів визначення мікробіологічної чистоти для нестерильних лікарських засобів полягала у визначенні придатності для виявлення мікроорганізмів методу мембральної фільтрації з передфільтрами, затвердженого в національній частині ДФУ [6], порівняно з методами мембральної фільтрації без передфільтрів та прямого поверхневого посіву на чашки Петрі, затвердженими в європейській частині ДФУ, з використанням суспензії тест-мікроорганізмів і нерозчинного лікарського препарату.

Проведення науково-дослідних робіт з вищезазначеної тематики одночасно у двох лабораторіях — Центральній лабораторії з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України (далі Центральна лабораторія) і Лабораторії фармакопейного аналізу Харкова (далі ЛФА) — за участю незалежних експертів: завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, академіка НАН України, професора В.П.Широбокова і доцента кафедри А.І.Якименка, було зумовлено необхідністю узгодження поглядів щодо придатності методу мембральної фільтрації з передфільтрами для контролю якості лікарських засобів [2, 7].

Аналіз результатів проведених досліджень засвідчив, що існування протилежних поглядів обумовлено використанням принципово різних критеріїв оцінки придатності даного методу. Так, при інтерпретації одержаних даних у ЛФА придатність методу мембральної фільтрації з передфільтрами оцінювали відповідно до критерію, наведеного в ДФУ [6, с. 114]: «При використанні методу мембральної фільтрації і методу висівання на чашки результати, одержані при підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності й у відсутності випробовуваного зразка, мають відрізнятися не більше ніж у 5 разів». Проте можливість застосування даного критерію обмежується:

- присутністю при випробовуванні придатності методу (методики) зразка лікарського засобу (ЛЗ);
- порівнянням одержаних результатів експериментальних досліджень із зразком ЛЗ і результатів експериментальних досліджень без зразка ЛЗ у разі застосування одного і того ж методу (або мембральної фільтрації, або прямого посіву на чашки Петрі);
- оцінюванням придатності методу (методики) тільки для визначення загального числа аеробних бактерій та грибів у лікарських засобах [6, розд. 2.6.12] (кількісна оцінка) в тому ЛЗ, у присутності якого він випробовувався, а не для визначення придатності принципу самого методу для виявлення мікроорганізмів.

Таким чином, даний критерій не може бути використаний у дослідженнях щодо придатності методу (методики) без присутності ЛЗ, тобто в експериментах з використанням тільки тест-мікроорганізмів, які проводилися в рамках виконання науково-дослідної роботи.

Цей критерій не дозволяє порівнювати результати, отримані різними методами, наприклад, між мембральною фільтрацією і прямим посівом на чашки Петрі або мембральною фільтрацією з передфільтрами і без передфільтрів, і з цієї причини не відповідає меті проведених досліджень.

У формулюванні наведеного вище критерію зазначається, що відмінність у 5 разів між кількістю клітин тест-мікроорганізмів допускається тільки при порівнянні результатів дослідження того ж самого методу у присутності та відсутності лікарського препарату, а не при порівнянні результатів визначення кількості клітин, одержаних за двома (трьома) різними методами. Таким чином, даний критерій призначений тільки для визначення придатності методу (методики), за яким проводиться контроль того лікарського препарату, у присутності якого він перевіряється [6, с. 111, абзац 5]. Тому при інтерпретації результатів порівняння методів мембральної фільтрації з передфільтрами і без передфільтрів [7, 8] відповідно до даного критерію [6, с. 114] передфільтри виступають як лікарський засіб, для контролю якого оцінюється придатність методу мембральної фільтрації. Отже, завдання, що вирішується за допомогою цього критерію, не відповідає меті проведеної науково-дослідної роботи і унеможливлює правильне оцінювання придатності методу мембральної фільтрації з передфільтрами для виявлення мікроорганізмів.

Передфільтри є додатковою умовою методу мембральної фільтрації, тому, як і будь-яка інша умова проведення мікробіологічних випробовувань лікарських засобів, вони мають відповідати встановленим вимогам [6, с. 111].

Усі умови, що рекомендуються в європейській частині ДФУ: розчини [6, с. 118], інактиватори та їх комплекси [6, с. 121], мембральні фільтри [6, с. 112] тощо, не спотворюють результати виявлення тест-мікроорганізмів, тому методи з їх використанням вважаються альтернативними і дозволяють одержувати однакові, збіжні результати.

Отже, порівняння європейських методів з методом мембральної фільтрації з передфільтрами, затвердженим в ДФУ, дозволяє об'єктивно оцінити можливість його використання для контролю якості нерозчинних лікарських засобів.

Співробітники Центральної лабораторії, ґрунтуючись на вищезазначених вимогах [6, с. 111, абзац 3, розд. 2.6.12.], як критерій оцінки придатності методу мембральної фільтрації з передфільтрами при порівняльному аналізі з методами прямого посіву на чашки Петрі та мембральної фільтрації без передфільтрів [6, с. 112–113] використовували наявність статистично істотних відмінностей між результатами виявлення тест-мікроорганізмів досліджуваними методами. У свою чергу, це дозволяє оцінити придатність для виявлення мікроорганізмів кожного методу зокрема.

Аналогічний підхід до оцінки придатності нового методу було використано в «Інституте государственного контроля качества лекарственных средств» (Москва) при валідації малоглибинного агарового методу [5].

Експериментальна частина

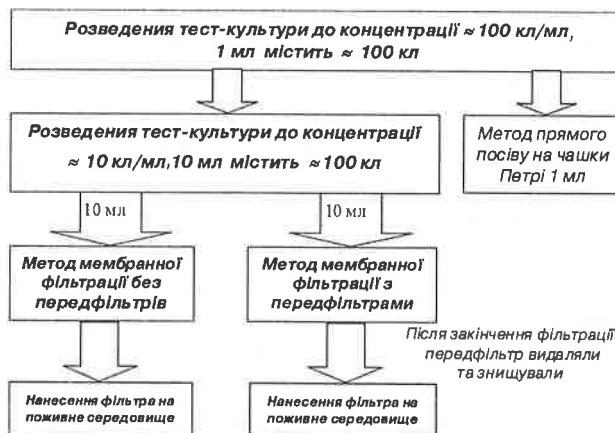
Дослідження проводили на установці для мембральної фільтрації, що складається з вакуумного насоса, колби-приймача, гребінки та фільтротримачів виробництва фірми «Millipore».

Як фільтри використовували целюлозно-нітратні мембральні фільтри MF діаметром 47 мм, розмір пор — 0,45 мкм, каталожні номери — НАЕР 047 А0: Lot H1EN96669 6 мм, НОМН85852, Н9SM72175 3 мм і НAWGO47S1: Lot Н9MM62295, Н1MN02367, як передфільтри — адсорбційні основи, що входять до комплекту мембраних фільтрів виробництва фірми «Millipore».

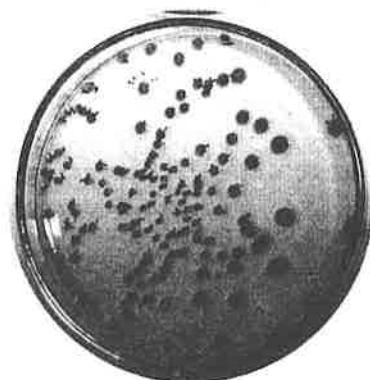
У роботі було використано п'ять музейних тест-штамів мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653 і *Aspergillus niger* IMI 149007, що відповідали вимогам ДФУ. Кожен вид мікроорганізмів вносили окремо на відповідні поживні середовища В і С*. Період і температура інкубації становили відповідно для бактерій 24—48 год при 32—35 °C, а для грибів — 48—72 год при 23—25 °C.

Схема проведення процедури перевірки придатності досліджуваних методів наведена нижче.

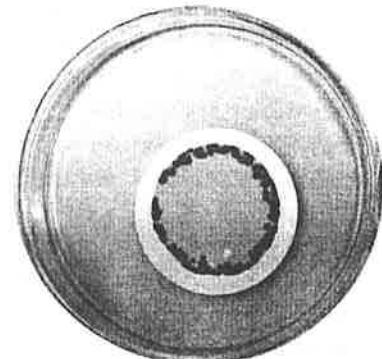
Схема проведення процедури перевірки придатності методів мембрани фільтрації з передфільтрами, мембрани фільтрації без передфільтрів та прямого поверхневого посіву на чашки Петрі з використанням тест-мікробів



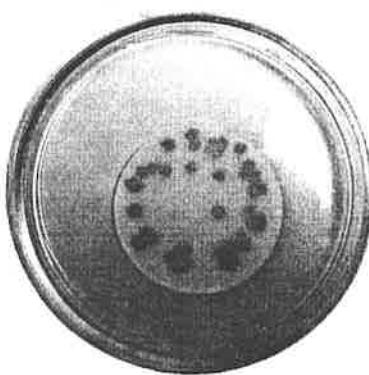
Примітка. При використанні тест-культури *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (рис. 1) додатково проводили посів передфільтрів (рис. 1б), на яких можна було візуально кількісно оцінити ріст колоній бактерій, затриманих на їх поверхнях. Для інших мікроорганізмів точний підрахунок колоній на передфільтрі неможливий.



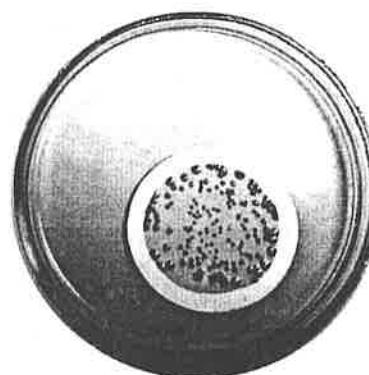
в



а



б



г

Рис. 1. Візуальне підтвердження затримування тест-культури *Staphylococcus aureus* на передфільтрі:
а — кількість КУО тест-культури *Staphylococcus aureus* на фільтрі через передфільтр (точний підрахунок ускладнений);
б — передфільтр з затриманими мікроорганізмами; в — кількість тест-культури *Staphylococcus aureus* — 155 КУО на чашках Петрі (метод прямого поверхневого посіву); г — кількість тест-культури *Staphylococcus aureus* — 143 КУО на фільтрі (метод мембрани фільтрації без передфільтрів)

* Фармакопейні позначення.

Статистична обробка експериментальних даних

Для одержання надійних результатів було проведено три експерименти. Кількість повторних дослідів в одному експерименті (n) дорівнювала 10. Результати обробки даних, отриманих в одному з експериментів, наведено нижче.

Для обробки даних використовували параметричні й непараметричні методи прикладної статистики, а також графоаналітичні методи. Як інструментальний метод використовували статистичний пакет SPSS та електронні таблиці MS Excel. Для наочності опису даних було використано блочну діаграму. Перед вибором відповідного статистичного методу дані піддавали перевірці щодо їхньої відповідності нормальному закону розподілу. З огляду на неможливість детальної перевірки відповідності даних нормальному закону розподілу (для цього вибірка має складатися з більше як сотні спостережень) здійснювалася пе-

Таблиця 1

Результатами розвідувального аналізу вихідних даних

Вид мікроорганізму	Статистичні характеристики	Методи контролю		
		A	B	C
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	Перевірка на нормальність	NORM	NORM	NORM
	Середнє	97	96,6	66,4
	Стандартне відхилення	5,08	4,01	6,47
	Стандартна похибка середнього	1,61	1,27	2,05
	Медіана	96	95,5	65
	Дисперсія вибірки	25,78	16,04	41,82
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Перевірка на нормальність	NO_NORM	NORM	NORM
	Середнє	74,1	74,9	44,4
	Стандартне відхилення	4,72464	4,306326	4,857983
	Стандартна похибка середнього	1,494062	1,36178	1,536229
	Медіана	74	75,5	43
	Дисперсія вибірки	22,32222	18,54444	23,6
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Перевірка на нормальність	NORM	NORM	NORM
	Середнє	103,60	105,40	61,30
	Стандартна похибка середнього	1,96	1,98	2,01
	Медіана	101,50	106,00	62,00
	Стандартне відхилення	6,19	6,28	6,36
	Дисперсія вибірки	38,27	39,38	40,46
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Перевірка на нормальність	NORM	NORM	NO_NORM
	Середнє	123,10	122,80	61,90
	Стандартна похибка середнього	1,68	1,28	1,90
	Медіана	122,50	123,00	62,00
	Стандартне відхилення	5,30	4,05	6,01
	Дисперсія вибірки	28,10	16,40	36,10
<i>Aspergillus niger</i> IMI 149007	Перевірка на нормальність	NORM	NORM	NORM
	Середнє	43,80	41,50	14,40
	Стандартна похибка середнього	1,10	1,28	1,86
	Медіана	42,50	40,50	12,50
	Стандартне відхилення	3,49	4,06	5,87
	Дисперсія вибірки	12,18	16,50	34,49

П р и м і т к а. Методи контролю: А — метод поверхневого посіву на чашки Петрі, В — метод мембраної фільтрації без передфільтрів, С — метод мембраної фільтрації з передфільтрами.

ревірка за допомогою наблизених методів [9, 10]. У разі відповідності даних нормальному закону розподілу застосовували однофакторний дисперсійний аналіз згідно з викладеною в літературі методологією [9], у результаті чого робився висновок про статистичну істотність відмінності порівнюваних методів (або про її відсутність). Якщо в результаті перевірки з'ясовувалося, що не всі дані відповідають нормальному закону розподілу, то для перевірки істотності відмінностей досліджуваних методів застосовували ранговий дисперсійний аналіз. З цією метою використовували вільний від розподілу критерій Фрідмана [3, 9, 11]. У цьому разі обчислення виконували, використовуючи програмний засіб MS Excel відповідно до методології та додаткові програми, реалізовані на VBA (Visual Basic for Application) у середовищі MS Excel [9]. Якщо методи були відмінними, подальше їхнє по-парне порівняння здійснювали за допомогою критеріїв множинних порівнянь (Шеффе — якщо розподіл нормальний, Даннета — якщо розподіл не нормальний). Це робили для запобігання ефекту множинних порівнянь. Результати розвідувального аналізу експериментальних даних наведено в табл. 1 та на рис. 2.

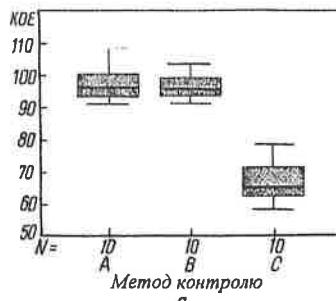
Візуальний аналіз (рис. 2) свідчить про істотні відмінності методів прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів порівняно з методом мембральної фільтрації з передфільтрами. Далі було проведено перевірку відмінностей досліджуваних методів на статистичну істотність для кожної тест-культури зокрема. Оскільки для мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653 та *Aspergillus niger* IMI 149007 всі експериментальні дані підпорядковуються нормальному закону розподілу, для їх подальшої обробки було використано метод однофакторного дисперсійного аналізу (табл. 2).

Як видно з даних, наведених у табл. 2, досягнутий рівень значущості для тестових культур значно менший 0,05, що свідчить про істотність відмінностей між застосовуваними методами. Для з'ясування, які ж саме методи є істотно відмінними, було використано критерій множинних порівнянь за методом Шеффе (табл. 3).

Таблиця 2

Результати однофакторного дисперсійного аналізу для мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus niger* IMI 149007

Джерело варіації	Варіація, SS	Число ступенів свободи, df	Середній квадрат (дисперсія), MS	Значення F-критерію на основі експериментальних даних	p-Значення (досягнутий рівень значущості)	F-критичне
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P						
Між групами	6161,87	2	3080,93	110,5	9,96008E-14	3,354131
Усередині груп	752,8	27	27,88			
Р а з о м:	6914,67	29				
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653						
Між групами	12457,8	2	6228,9	158,2278	1,23E-15	3,354131
Усередині груп	1062,9	27	39,36667			
Р а з о м:	13520,7	29				
<i>Aspergillus niger</i> IMI 149007						
Між групами	5346,867	2	2673,433	126,9704	1,85E-14	3,354131
Усередині груп	568,5	27	21,05556			
Р а з о м:	5915,367	29				



Згідно з наведеними в табл. 3 результатами існують статистично істотні відмінності між методом мембральної фільтрації з передфільтрами і методами прямого посіву на чашки Петрі та мембральної фільтрації без передфільтрів, у той час як між методами прямого посіву на чашки Петрі та мембральної фільтрації без передфільтрів таких відмінностей немає.

Далі за допомогою методу Шеффе досліджувані методи були розподілені на підгрупи (табл. 4).

Таким чином, можна зробити висновок, що для мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus niger* IMI 149007 (табл. 4) методи прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів статистично істотно не відрізняються, у той час як метод мембральної фільтрації з передфільтрами статистично істотно відрізняється від них.

Істотність відмінностей між досліджуваними методами для мікроорганізмів *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Bacillus subtilis* ATCC 6633 перевіряли за допомогою вільного від розподілу критерію Фрідмана, тому що результати, одержані за методами прямого посіву на чашки Петрі та мембральної фільтрації з передфільтрами не узгоджуються з нормальним законом розподілу (табл. 5). Обчислення виконували у MS Excel, користуючись методологією, викладеною у [9].

Згідно з одержаними результатами (табл. 5) між методами прямого посіву на чашки Петрі, мембральної фільтрації без передфільтрів та з передфільтрами існують статистично істотні відмінності. Подальше попарне порівняння цих методів виконували за допомогою критерію Даннета, адаптованого для порівняння сум рангів [4]. Одержані результати наведено в табл. 6.

На підставі одержаних даних (табл. 5, 6) для мікроорганізмів *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Bacillus subtilis* ATCC 6633 методи прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів статистично істотно не відрізняються, у той час як метод мембральної фільтрації з передфільтрами статистично істотно відрізняється від них.

Таким чином, при перевірці придатності методу мембральної фільтрації з передфільтрами порівняно з методом прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів з використанням різних тест-культур були отримані дані, які підтверджують, що результати виявлення мікро-

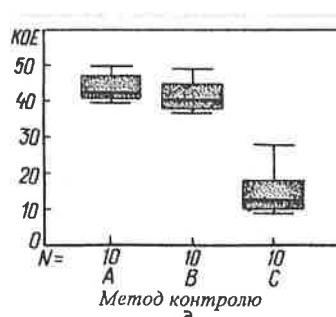
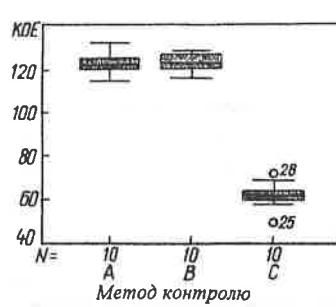
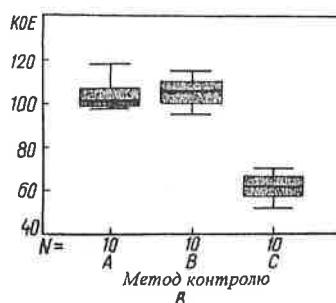
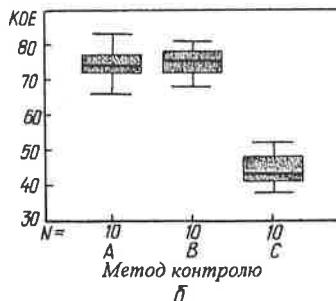


Рис. 2. Блочна діаграма результатів порівняння методів контролю:

1 — прямого посіву на чашки Петрі, 2 — мембральної фільтрації без передфільтрів, 3 — мембральної фільтрації з передфільтрами, а — для мікроорганізму *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P; б — для мікроорганізму *Escherichia coli* ATCC 25922; в — для мікроорганізму *Candida albicans* ATCC 885-653; г — для мікроорганізму *Bacillus subtilis* ATCC 6633; д — для мікроорганізму *Aspergillus niger* IMI 149007

Таблиця 3
Результати множинних порівнянь за методом Шеффе

Парні методи, що порівнюються		Різниця між середніми, I-J	Стандартна похибка	Досягнутий рівень значущості	95 % довірчий інтервал	
I метод	J метод				нижня межа	верхня межа
<i>Staphylococcus aureus ATCC 6538-P</i>						
A	B	0,4000	2,3614	0,986	-5,7161	6,5161
	C	30,6000*	2,3614	0,000	24,4839	36,7161
B	A	-0,4000	2,3614	0,986	-6,5161	5,7161
	C	30,2000*	2,3614	0,000	24,0839	36,3161
C	A	-30,6000*	2,3614	0,000	-36,7161	-24,4839
	B	-30,2000*	2,3614	0,000	-36,3161	-24,0839
<i>Candida albicans ATCC 885-653</i>						
A	B	-1,8000	2,8059	0,815	-9,0675	5,4675
	C	42,3000*	2,8059	0,000	35,0325	49,5675
B	A	1,8000	2,8059	0,815	-5,4675	9,0675
	C	44,1000*	2,8059	0,000	36,8325	51,3675
C	A	-42,3000*	2,8059	0,000	-49,5675	-35,0325
	B	-44,1000*	2,8059	0,000	-51,3675	-36,8325
<i>Aspergillus niger IMI 149007</i>						
A	B	2,3000	2,0521	0,541	-3,0150	7,6150
	C	29,4000*	2,0521	0,000	24,0850	34,7150
B	A	-2,3000	2,0521	0,541	-7,6150	3,0150
	C	27,1000*	2,0521	0,000	21,7850	32,4150
C	A	-29,4000*	2,0521	0,000	-34,7150	-24,0850
	B	-27,1000*	2,0521	0,000	-32,4150	-21,7850

*Різниця середніх значень статистично істотна при рівні значущості 0,05.

Приимка. Позначення методів контролю наведені в табл. 1.

організмів при застосуванні методу мембральної фільтрації з передфільтрами є статистично істотно відмінними від результатів, одержаних при застосуванні методів прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів при рівні значущості 0,05 ($p < 0,05$).

Ураховуючи те, що передфільтри рекомендується використовувати при фільтрації суспензій нерозчинних препаратів [6, с. 114–115], було проведено оцінку придатності методу мембральної фільтрації з передфільтрами для виявлення мікроорганізмів у нерозчинному лікарському засобі, природно контамінованому у процесі виробництва.

Дослідження препарату таблеток «Аміналон», с. 501101, виробництва Борщагівського ХФЗ проводили відповідно до вимог ДФУ. Кількість мікроорганізмів в 1 г таблеток визначали методом мембральної фільтрації з передфільтрами та методом прямого посіву на чашки Петрі, використовуючи розведення препарату 1:100. Після закінчення фільтрації передфільтри вилучали, а фільтри переносили на поверхню щільного поживного середовища В*.

Після закінчення періоду інкубації (48 год) при температурі 35 °С були одержані результати, наведені в табл. 7 і на рис. 3.

При посіві суспензії на чашки в 1 г препарату виявлено 13 850 КУО бактерій. При посіві суспензії методом мембральної фільтрації з передфільтрами в 1 г препарату виявлено близько 900 КУО бактерій.

* Фармакопейні позначення.

Таблиця 4

Результати розподілу методів на підгрупи за методом Шеффе* (середні дані для однорідних підгруп у групах)

Методи контролю**	Однорідні групи, за умови, що $\alpha = 0,05$	
	1 група	2 група
<i>Staphylococcus aureus ATCC 6538-P</i>		
C	66,4000	
B		96,6000
A		97,0000
Значущість	1,000	0,986
<i>Candida albicans ATCC 885-653</i>		
C	61,3000	
B		103,6000
A		105,4000
Значущість	1,000	0,815
<i>Aspergillus niger IMI 149007</i>		
C	14,4000	
B		41,5000
A		43,8000
Значущість	1,000	0,541

*Гармонійний середній розмір вибірки, який дорівнює 10.

**Позначення методів контролю див. табл. 1.

Таблиця 6

Результати множинних порівнянь досліджуваних методів з використанням критерію Даннета при рівні значущості 0,05

Множинні порівняння з використанням критерію Даннета				
метод 1**	метод 2**	Q експ.	Q крит.*	істотність відмінностей
<i>Escherichia coli ATCC 25922</i>				
A	B	0,89443	2,21	не істотні
	C	2,90689	2,21	істотні
B	A	0,89443	2,21	не істотні
	C	3,80132	2,21	істотні
C	A	2,90689	2,21	«
	B	3,80132	2,21	«
<i>Bacillus subtilis ATCC 6633</i>				
A	B	0,22361	2,21	не істотні
	C	3,46591	2,21	істотні
B	A	0,22361	2,21	не істотні
	C	3,24230	2,21	істотні
C	A	3,46591	2,21	«
	B	3,24230	2,21	«

*Значення взято з таблиці, наведеної у [4], і використано згідно з викладеною там методикою.

**Позначення методів контролю див. табл. 1.

Таблиця 5

Значення показників, одержаних із застосуванням критерію Фрідмана

Статистичні показники	Методи контролю*		
	A	B	C
<i>Escherichia coli ATCC 25922</i>			
Сума рангів	23	27	10
Середні ранги	2,3	2,7	1
Число ступенів свободи			2
Статистика критерію Фрідмана			15,8
Досягнутий рівень значущості			0,0004
<i>Bacillus subtilis ATCC 6633</i>			
Сума рангів	25,5	24,5	10
Середні ранги	2,55	2,45	1
Число ступенів свободи			2
Статистика критерію Фрідмана			15,05
Досягнутий рівень значущості			0,0005

*Позначення методів контролю див. табл. 1.

Обговорення результатів

Як уже зазначалося, на підставі проведеного статистичного аналізу було встановлено, що результати, отримані при застосуванні методів прямого посіву на чашки Петрі і мембральної фільтрації без передфільтрів статистично істотно відрізняються від результатів, отриманих при застосуванні методу мембральної фільтрації з передфільтрами при рівні значущості 0,05 ($p < 0,05$) для всіх досліджуваних тест-культур (аналогічний висновок було зроблено за результатами статистичної обробки даних інших експериментів). Особливо очевидно відмінності між цими методами продемонстровані на блочних діаграмах (рис. 2).

Було доведено, що метод прямого посіву на чашки Петрі і метод мембральної фільтрації без передфільтрів дозволяють отримувати однакові, збіжні результати, які статистично істотно не відрізняються, що доводить їх придатність для виявлення мікроорганізмів у лікарських засобах (рис. 2).

На основі результатів аналізу експериментальних даних було встановлено, що метод мембральної фільтрації з передфільтрами порівняно з методом прямого посіву на чашки Петрі і методом мембральної фільтрації без пе-

Таблиця 7

Результати порівняльного випробування на мікробіологічну чистоту таблеток «Аміналон», с.501101, виробництва Борщагівського ХФЗ методами прямого посіву на чашки Петрі та мембральної фільтрації з передфільтрами

№ чашки Петрі	Розведення препарату	Метод прямого посіву на чашки Петрі (КУО в 1 мл)/(КУО на 1 г)	Метод мембральної фільтрації з передфільтрами (КУО в 10 мл)/(КУО на 1 г)	Ступінь відмінності	Похибка визначення КУО при використанні передфільтрів, %
1	1:100	145/14500	≈80*/800	—	—
2	1:100	132/13200	≈100*/1000	—	—
Середнє арифметичне значення кількості колоній мікроорганізмів		138,5/13850	90/900	15,4	94

*Точний підрахунок ускладнено через розташування клітин мікроорганізмів тільки по контуру фільтра й злиття колоній.

передфільтрів призводить до статистично істотних відмінностей у виявленні мікроорганізмів (рис. 2).

На прикладі експерименту з тест-культурою *Staphylococcus aureus* було показано, що передфільтри затримують мікроорганізми і тим самим зумовлюють спотворення результатів визначення кількості бактерій (рис. 1).

Відсоток, який затримували передфільтри, в середньому становив для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P — 32 %, для *Escherichia coli* ATCC 25922 — 41 %, для *Bacillus subtilis* ATCC 6633 — 51 %, для *Candida albicans* ATCC 885-653 — 42 %, для *Aspergillus niger* IMI 149007 — 67 %.

Одержані нами дані повністю узгоджуються з результатами, наведеними у [7], на підставі яких також було зроблено висновок про значний фактор затримки тест-мікроорганізмів передфільтрами (15–30 %).

При перевірці придатності передфільтрів за допомогою нерозчинного препарату «Аміналон», контамінованого в умовах виробництва, було встановлено, що кількість бактерій, виявлених методом мембральної фільтрації з використанням передфільтрів порівняно з методом прямого посіву, який гарантує достовірність результатів, занижена приблизно в 15 разів.

Таким чином, за методом прямого посіву на чашки Петрі вміст бактерій в 1 г препарату перевищує припустиму норму (не більше 1000 КОЕ/г) в 13,9 раза, а за методом мембральної фільтрації з передфільтрами — перебуває в межах норми. Отже, метод мембральної фільтрації з передфільтрами значною мірою спотворює результати визначення мікроорганізмів у нерозчинних лікарських засобах і тим самим призводить до одержання помилково-позитивних результатів, що не дозволяє достовірно оцінити ступінь контамінації препаратів.

Основна причина одержання недостовірних результатів при використанні передфільтрів полягає в тому, що при природній контамінації лікарського засобу мікроорганізми перебувають усередині часточок, до розмірів яких може бути розтертий препарат. Домогтися повного вивільнення мікроорганізмів можна тільки досягши ступеня помолу препарату, рівного їхнім розмірам (від 0,5–1 мкм), а це може пошкодити живу клітину, що є неприпустимим відповідно до вимог мікробіологічних випробовувань ЛЗ.

При використанні передфільтрів відбувається розподіл суспензії на частки нерозчиненого лікарського засобу, затримані на передфільтрі, і суспензійну рідину, що проходить крізь фільтр.

Оскільки передфільтри разом із частками лікарського засобу вилучаються з аналізу, на фільтрі залишаються і відповідно враховуються лише ті мікроорганізми, які містяться в суспензійній рідині, що і призводить до одержання недостовірних занижених результатів (рис. 3г).

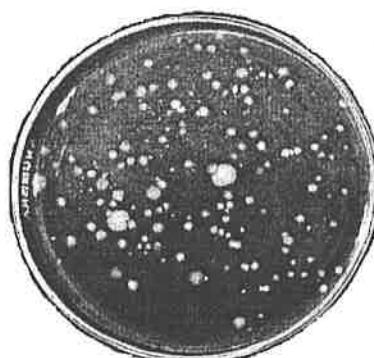
На рис. 3 а, б наведено фрагмент посіву гомогенної суспензії, на якому чітко видно, що численні частки препарату, які потрапили на поживне середовище

довище, оточені зоною росту. Це свідчить про наявність усередині них мікроорганізмів.

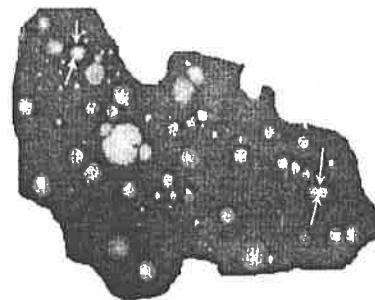
Для того, щоб переконатися, що мікроорганізми були затримані з нерозчинними частками на передфільтрі, останні також поміщали на поверхню живого середовища (рис. 3в). Рясний ріст бактерій у таблетковій масі на передфільтрі переконливо свідчить про те, що більша частина мікроорганізмів, які є у препараті, затримана разом з нерозчинними частками.

Наведені результати аналізу експериментальних даних дозволяють оцінити не тільки непридатність адсорбційних основ, що використовуються як передфільтри, але і непридатність самого принципу попередньої фільтрації, а отже, і будь-якого іншого методу, що припускає розподіл сусpenзії нерозчинних лікарських препаратів.

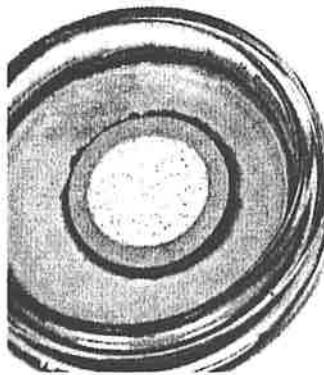
За результатами науково-дослідної роботи на засіданні Вченої Ради Державного фармакологічного центру АМН України (протокол № 2 від 17.03.04) було ухвалено рішення про виключення з ДФУ методу мембральної фільтрації з передфільтрами. Підставою до ухвалення рішення був висновок незалежних експертів: завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, академіка НАН України, професора В.П.Широбокова і доцента кафедри А.І.Якименка, які безпосередньо брали участь в експериментальних дослідженнях та інтерпретації одержаних даних.



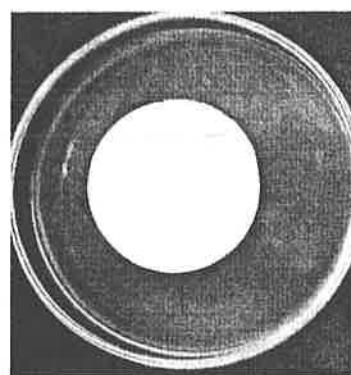
а



б



в



г

Рис. 3. Результати дослідження препарату «Аміналон» (таблетки в розведенні 1:100):
а — методом прямого посіву на чашки Петрі. Кількість КУО, що виросло на чашці, дорівнює 145, тобто, 14 500 КОЕ в 1 г препарату; б — фрагмент фото рис. 3а. Частки препарату, оточені колоніями бактерій, що переважають у них; в — методом мембральної фільтрації з передфільтрами. Ріст мікроорганізмів у таблетковій масі, затриманий на передфільтрі; г — методом мембральної фільтрації з передфільтрами. Кількість КУО, що виросли на фільтрі, дорівнює 80, тобто, 800 КОЕ в 1 г препарату

Висновок експертизи

«1. Згідно з ДФУ при вивчені мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських форм передбачено використання передфільтрів (типу підкладок фірми «Millipore», фільтрувального паперу «Красная лента»), які виступають умовою проведення мікробіологічних досліджень на рівні з розчинниками, нейтралізаторами тощо... Відповідно до вимог Фармакопеї вони не повинні впливати на результати мікробіологічних досліджень (див. ДФУ, розд. 2.6.12. Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів)).

2. Проведений у двох незалежних мікробіологічних центрах аналіз ефективності методів мембраниої фільтрації з передфільтрами представлено у вигляді відповідних звітів.

Під час проведення контрольних досліджень в обох лабораторіях (Центральній лабораторії та Лабораторії фармакопейного аналізу. — Прим. ред.) був присутній експерт, доцент А.І.Якименко. Ретельний розгляд представлених матеріалів і особисті враження доцента А.І.Якименка дозволили прийти до висновку, що використання передфільтрів у ряді випадків спровороює результати і унеможливило об'єктивно оцінити ступінь мікробіологічного забруднення лікарських засобів бактеріями та грибами.

3. За матеріалами Центральної лабораторії контролю якості лікарських засобів МОЗ України використання надосадової рідини після седиментації подрібнених лікарських препаратів у складі зависі не дозволяє отримати достовірні результати і не відповідає європейській частині ДФУ, а тому також потребує виключення з ДФУ.

4. Вважаємо за доцільне виключити з ДФУ (с. 114—115) таке положення: «При випробуванні лікарського засобу, нерозчинного у воді й такого, що утворює суспензії (таблетки, порошки та ін.), проводять фільтрацію надосадової рідини або використовують попередню фільтрацію крізь передфільтр, вміщаючи його у фільтраційну установку перед мембраним фільтром».

5. Наукове обґрунтування ефективного методу визначення мікробної забрудненості нерозчинних лікарських засобів вимагає подальших досліджень.»

Висновки

1. Передфільтри є додатковою умовою методу мембраниої фільтрації і згідно з ДФУ не повинні спровороювати результати виявлення мікроорганізмів.

2. Експериментальним шляхом на базі двох незалежних лабораторій (Центральної лабораторії та Лабораторії фармакопейного аналізу) при оцінюванні придатності методу мембраниої фільтрації з передфільтрами було безсуперечно встановлено наявність фактора затримки ними тест-мікроорганізмів, що призводить до спроворення результатів виявлення цих мікроорганізмів.

3. На підставі доведеної Центральною лабораторією статистично істотної відмінності результатів виявлення тест-мікроорганізмів при використанні передфільтрів від результатів двох інших альтернативних методів — прямого посіву на чашки Петрі та мембраниої фільтрації без передфільтрів, — метод мембраниої фільтрації з передфільтрами визнано непридатним для контролю якості ЛЗ.

4. У разі контролю якості нерозчинних лікарських засобів методом мембраниої фільтрації з передфільтрами значною мірою спровороюються результати визначення мікроорганізмів, що призводить до одержання помилково-позитивних результатів і не дозволяє правильно оцінити ступінь контамінації препаратів.

5. Методи виявлення мікроорганізмів для контролю якості нерозчинних у воді препаратів непридатні, якщо фракція з частками препаратів виключається з подального дослідження.

6. Для досягнення європейських стандартів якості лікарських засобів необхідно робити вирішальні кроки до узгодження вимог та методів, затверджених в Європейській фармакопеї.

1. Варченко В.Г., Герасимчук Т.В., Жернокльов В.М. та ін. // Фармац. журн. — 2002. — № 3. — С. 63—70.
2. Варченко В.Г., Герасимчук Т.В., Жернокльов В.М. та ін. // Вісн. фармакології та фармациї. — 2003. — № 7—8. — С. 39—45.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
4. Государственная фармакопея СССР. — XI изд. — Изменение № 2 от 14.08.2001. (Методы микробиологического контроля лекарственных средств).
5. Гунар О.В. // Хим.-фармац. журн. — 2003. — Т. 37, № 3. — С. 53—56.
6. Державна фармакопея України. — Х., 2001. — 556 с.
7. Жемерова К.Г., Деркач Н.З., Дунай Е.В. и др. // Фармаком. — 2002. — № 4. — С. 22—30.
7. Жемерова К.Г., Дунай Е.В., Шермухамедова О.Г. и др. // Там же. — 2004. — № 2. — С. 9—19.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. — К.: МОРИОН, 2002. — 640 с.
10. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере / Под ред. В.Э.Фирюнова. — М.: ИНФРА-М, 1998. — 528 с.
11. Хеттманспертер Т. Статистические выводы, основанные на рангах. — М.: Финансы и статистика, 1987. — 334 с.

Надійшла до редакції 20.01.2005.

В.Н.Жерноклев, П.Н.Бабич, О.В.Тисячна

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИГОДНОСТИ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ДЛЯ НЕСТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В последнее время особо остро встал вопрос о возможности применения метода мембранный фильтрации с предфильтрами для определения микробиологической чистоты нестерильных лекарственных средств. В связи с этим Центральная лаборатория по анализу качества лекарственных средств МЗ Украины в рамках выполнения договора с Фармакологическим центром АМН Украины (протокол № 12-1 от 01.04.03 г.) успешно выполнила научно-исследовательскую работу касательно сравнительной оценки методов определения микробиологической чистоты для нестерильных лекарственных средств.

Для получения объективных выводов аналогичное исследование было выполнено в Лаборатории фармакопейного анализа Харькова. Для оценки достоверности полученных результатов и правильности их интерпретации в проведении исследований принимали участие независимые эксперты.

На основании экспертного заключения по результатам научно-исследовательской работы на заседании Ученого Совета Государственного фармакологического центра АМН Украины было принято решение об исключении из ГФУ метода мембранный фильтрации с предфильтрами.

V.M.Zhernoklov, P.M.Babich, O.V.Tysiachna

COMPARATIVE ESTIMATE OF MICROBIAL CONTAMINATION METHODS DEFINITIONS VALIDITY FOR NON-STERILITY DRUGS

SUMMARY

A vital issue on possibility of utilization of method of membrane filtration with pre-filter for determination medicines' microbiological contamination has acutely arisen lately. In this connection Central Laboratory for quality of medicines Ukrainian MoH within the limits of agreement (№ 12-1 from 01.04.03) with Pharmacological Centre successfully fulfilled Scientific Research Work «Comparative Assessment for Methods of Microbiological Contamination Determination for Nonsterile Medicines». With the object of more objectivity the same work was conducted by Laboratory of Pharmacopoeial Analysis in Kharkiv.

For checking and general estimation of the results and their correct interpretation independent experts took part in the investigation.

On the session of State Pharmacological Centre of Academy of Medical Science of Ukraine a decision to exclude membrane filtration with pre-filters from State Pharmacopoeia of Ukraine was made on basis of the experts' conclusion.



*С.В. СУР, канд. хім. наук, Н.М. ЗВОЛІНСЬКА, канд. фармац. наук,
І.В. ПИЛИПЕНКО, канд. хім. наук, С.О. ЧІКАЛОВА**

*Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України,
ДП «Науково-експертний фармакопейний центр»*

ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ І ТРИМЕТОПРИМУ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Останнім часом проблема фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) на була актуальності в усіх країнах світу [5], в т.ч. і в Україні [3]. Ця проблема більш виражена у країнах із слабким регулюванням виробництва, імпортування, розповсюдження та продажу ЛЗ і з слабкою законодавчою базою [5].

За різними даними, кількість ФЛЗ деяких груп препаратів на ринках ряду країн Африки перевищувала 50 % [4], у Російській Федерації становила 8–12 % [1], а в США (обсяг ринку яких становить половину всього світового фармацевтичного ринку) викликає турботу збільшення випадків виявлення ФЛЗ з 4–6 у рік у кінці 90-х років ХХ ст. до 20–22 у рік у 2001–2003 роках [4].

Однак оцінка відсотку ФЛЗ на ринку різних країн базувалася в основному не на результатах експериментальних та статистичних досліджень, а на думках фахівців, які можуть бути велими суб'єктивними. Тому ВООЗ в 1999 р. визнала [5], що інформація щодо масштабу проблеми ФЛЗ недостатня, а глобальні дослідження з даної проблеми не проводилися.

Помилкові ж дані щодо кількості ФЛЗ на фармацевтичному ринку (заниженні або завищені) можуть завадити урядам адекватно протидіяти цьому явищу, а населенню бути насторожі або впадати в паніку аж до відмови приймати лікарські засоби взагалі.

У 1999 р. ВООЗ разом з урядами М'янмару та В'єтнаму було проведено дослідження зразків 12 лікарських засобів (в основному антимікробної дії), відібраних у суб'єктів фармацевтичних ринків цих країн для виявлення ФЛЗ та субстандартних ліків [10]. У двох країнах було відібрано 503 зразки. 500 зразків було досліджено щодо ідентичності та вмісту активних інгредієнтів в лабораторіях, які співробітникають з ВООЗ. З них 56 (11 %) не відповідали вимогам специфікацій. Дослідження показали наявність ФЛЗ у М'янмарі. Однак при цих дослідженнях серед зразків, відібраних у В'єтнамі, ФЛЗ не було виявлено.

Було встановлено, що кількість зразків виявленіх субстандартних ліків значно перевищувала кількість ФЛЗ. Дослідження показали, що п'ять зразків ФЛЗ з М'янмару відповідали формальним вимогам специфікації виробників. Це свідчить про те, що лабораторні дослідження самі по собі є недостатніми, щоб зробити висновок, чи є лікарський засіб фальсифікованим. Для цього такі дослідження слід проводити у співпраці з регуляторними органами країн-виробників та виробниками ліків.

У 2003 р. у семи країнах Африки було проведено дослідження якості протималярійних препаратів [7]. Під час дослідження було відібрано і досліджено 120 зразків таблеток хлорхініну, 88 зразків сиропу хлорхініну та 157 зразків комбінованих таблеток сульфадоксину та піреметаміну на відповідність вимо-

* Автори вдячні:

ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» за надання робочих стандартних зразків сульфаметоксазолу і триметоприму та автентичного зразка таблеток Бісептрим-Дарниця 480 № 20;
БАТ «Фармак» за надання автентичного зразка таблеток Бісептол 480 № 20;
БАТ «Київмедпрепарат» за технічну допомогу при підготовці досліджень.

гам специфікацій за вмістом і розчиненням (для таблеток) активних речовин. Було встановлено, що в цих країнах за вмістом активної речовини вимогам специфікацій не відповідало 0—66 % з перевірених зразків сиропу хлорхініну, 20—66 % зразків таблеток хлорхініну та 0—37 % зразків таблеток сульфадоксину та преметаміну. Не витримували тест на розчинення 5—28 % від перевірених зразків таблеток хлорхініну та 75—100 % таблеток сульфадоксину та преметаміну.

В Україні та інших країнах СНД подібні дослідження раніше не проводилися. Тому метою нашої роботи було дослідження зразків таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму, відібраних в аптеках в усіх регіонах України для виявлення ФЛЗ, та спроба оцінити їх частку в загальному обсязі на фармацевтичному ринку. Робота проводилась в рамках плану заходів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ по боротьбі з виробництвом та розповсюдженням ФЛЗ на виконання відповідних постанов уряду та МОЗ України [2].

Вибір об'єкта дослідження (комбінованих таблеток сульфаметоксазолу та триметоприму) був зумовлений їх високою популярністю у населення, широким спектром показань до застосування цього препарату та значним обсягом його продажу в Україні. Крім того, повідомлення про фальсифікацію цього препарату в інших країнах [10] та в Україні, де в 2002—2004 рр. кількість виявленіх фальсифікованих серій цих ліків становила відповідно 5, 2 і 10, свідчили про його привабливість для фальсифікаторів. Тому для оцінки розповсюдження ФЛЗ було важливо вивчити, який відсоток підроблених таблеток одного з препаратів, що найчастіше фальсифікуються, реально знаходиться в мережі роздрібної реалізації ліків в Україні.

Планування дослідження

Державним інспекціям з контролю якості лікарських засобів в АР Крим, областях, містах Києві та Севастополі (далі — територіальним інспекціям) Державною інспекцією з контролю якості лікарських засобів МОЗ (ДІ МОЗ) було поставлено завдання під час планових перевірок аптек у III кв. 2004 р. відібрати зразки таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму різних виробників та провести їх лабораторну перевірку в лабораторіях територіальних інспекцій за деякими показниками АНД та методом ТШХ.

Для уніфікації цієї роботи нами були підготовлені форми звітів по дослідженню для кожного зразка з місцями для внесення первинних даних, одержаних результатів та висновків. Лабораторні дослідження слід було провести за візуальними показниками (опис, упаковка, маркування) та фармако-технологічними тестами (визначення середньої маси, відхилення окремих таблеток від середньої маси та розпадання). Крім того, згідно з рекомендаціями [8] по використанню для виявлення ФЛЗ ТШХ, як мінімум, з двома різними системами рухомої фази територіальним державним інспекціям було запропоновано здійснити ідентифікацію і напівкількісне визначення активних речовин за методиками ТШХ Фармакопеї США [9] та Індійської фармакопеї [6]. Обговорення програми дослідження з керівниками лабораторій територіальних інспекцій було проведено на семінарі 28 липня 2004 р., на якому були роздані інструкції по проведенню досліджень, форми звітів, робочі стандартні зразки сульфаметоксазолу і триметоприму, а також по упаковці автентичних зразків таблеток виробництва ВАТ «Фармак» і ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (для проведення, при необхідності, порівняльних досліджень). Заповнені звіти з результатами досліджень слід було представити в ДІ МОЗ до 15 жовтня 2004 р.

Таблиця 1

Розподіл відібраних зразків таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму по регіонах, кількості аптек і виробників

Регіон	Кількість аптек	Кількість виробників	Кількість досліджених зразків
Вінницька обл.	6	3	8
Волинська обл.	10	4	12
Дніпропетровська обл.	9	3	13
Донецька обл.	28	3	31
Житомирська обл.	7	2	11
Запорізька обл.	14	2	17
Івано-Франківська обл.	10	3	16
Кіровоградська обл.	9	2	11
Київська обл.	11	3	14
м. Київ	16	5	22
Луганська обл.	17	6	20
Львівська обл.	11	2	14
Миколаївська обл.	11	3	12
Одеська обл.	13	4	20
Полтавська обл.	7	4	12
Рівненська обл.	7	2	10
м. Севастополь	7	3	12
Сумська обл.	10	2	10
Тернопільська обл.	7	5	9
Закарпатська обл.	9	4	10
Харківська обл.	13	3	17
Херсонська обл.	6	2	6
Хмельницька обл.	3	3	5
Чернівецька обл.	5	3	8
Чернігівська обл.	11	2	12
Черкаська обл.	6	4	12
Усього:	337		263

Результати та їх обговорення

До зазначеного терміну було одержано звіти від усіх територіальних інспекцій, за винятком інспекції в АР Крим. Територіальна інспекція в Сумській області не проводила дослідження методом ТШХ. Усього в ході виконання програми в 263 аптеках було відібрано та проаналізовано за наявними вище показниками 337 зразків 128 серій препаратів восьми виробників. Інколи досліджувалися по кілька зразків одних і тих же серій, відібраних в різних аптеках та різних регіонах (по кожній серії було досліджено від 1 до 15 зразків).

Кількість зразків із зазначенням їх виробників наведена в табл. 2.

За результатами дослідження були виявлені чотири зразки ФЛЗ:

у Донецькій області — зразок таблеток Біцептолу 480 № 20 с.290301 з маркуванням Паб'яницького фармацевтичного заводу «Польфа», Польща. Зразок не відповідав вимогам АНД за показниками «Опис», «Ідентифікація», «Упаковка», «Маркування». ТШХ дослідження показали відсутність у препараті обох активних інгредієнтів. Значення середньої маси таблеток (0,705 г) зраз-

Таблиця 2

Розподіл відібраних зразків таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму по виробниках

Назва препарату	Назва виробника	Кількість зразків	
		шт.	%
Бісептол 480 № 20	ВАТ «Фармак» (фасований in balk Паб'яницького ФЗ «Польфа»)	172	50,5
Бісептол 480 № 20	Паб'яницький фармацевтичний завод «Польфа», Польща	86	25,5
Бісептрим-Дарниця 480 № 20	ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	23	6,8
Бісептол 120 № 20	Паб'яницький фармацевтичний завод «Польфа», Польща	22	6,5
Гросептол 480 № 20	Гродзинський фармацевтичний завод «Польфа», Польща	16	4,7
Бісептол 120 № 20	ВАТ «Фармак» (фасований in balk Паб'яницького ФЗ «Польфа»)	8	2,4
Суметролім 480 № 20	Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина	7	2,1
Ко-тримоксазол-ЛХФЗ	ВАТ «Луганський ХФЗ»	1	0,3
Брифесептол 480	ЗАТ «Бринцалов-А», Російська Федерація	1	0,3
Орипприм № 100	«Каділа Хелскеа Лтд.», Індія	1	0,3
Усього:		337	

ка ФЛЗ помітно відрізнялось від відповідних значень зразків справжніх препаратів інших серій (0,671—0,681 г);

— у Луганській області — два зразки с.410104 та один зразок с.150604 Бісептолу 480 № 20 з маркуванням Паб'яницького фармацевтичного заводу «Польфа», Польща, не відповідали вимогам АНД за показником «Опис».

Усі інші проаналізовані зразки відповідали вимогам АНД за перевіреними показниками і показали позитивні результати ідентифікації та напівкількісного визначення за допомогою методу ТШХ.

Висновки

Вперше в Україні організовано і проведено дослідження зразків таблеток сульфаметоксазолу і триметоприму, відібраних в аптеках у різних регіонах України, для одержання об'єктивної інформації про кількість фальсифікованих лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Територіальними державними інспекціями з контролю якості лікарських засобів у III кв. 2004 р. в 263 аптеках було відібрано та проаналізовано за візуальними, фармако-технологічними показниками і двома методиками ТШХ Фармакопеї США та Індійської фармакопеї 337 зразків 128 серій препаратів восьми виробників.

За результатами дослідження виявлено чотири зразки фальсифікованих лікарських засобів, тобто 1,2 % від кількості перевірених зразків. Усі вони мали маркування препарату Бісептол 480 таблетки № 20 виробництва Паб'яницького фармацевтичного заводу «Польфа», Польща. Частка ФЛЗ серед досліджених зразків цього виробника становила 4,7 %.

Один зразок с.290301, виявлений у Донецькій області, не відповідав вимогам специфікації за показниками «Опис», «Ідентифікація», «Упаковка», «Маркування». ТШХ дослідження показали відсутність у препараті обох активних інгредієнтів.

Три зразки (два зразки с. 410104 та один зразок с. 150604), виявлені в Луганській області, не відповідали вимогам специфікації за показником «Опис».

1. «Больные» медикаменты // Фармац. вестн. — 2005. — № 6 (369). — С. 6.
2. Постанова Кабінету Міністрів України № 1075 від 17.07.2003 р. «Про затвердження Програми боротьби з виробництвом та розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003—2008 роки» // Вісн. фармакології та фармації. — 2003. — № 9. — С. 50—52.

3. Сур С.В., Пилипенко І.В. // Фармац. Україна. — 2005. — № 1—2. — С. 3—5.
4. Combating Counterfeit Drugs. A Report of the Food and Drug Administration. February 2004 // http://www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/report02_04.html.
5. Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs (WHO/EDM/QSM/99.1). — World Health Organization, Geneva, 1999. — 61 p.
6. Indian Pharmacopoeia. — 2 volumes. — The Controller of Publications: Delhi, 1996. — 1182 p.
7. Ondari C. The Quality of Antimalarials — A Study in Selected African Countries / EDM Research Series № 30 (WHO/EDM/PAR/2003.4). — World Health Organization: Geneva, 2003. — 67 p.
8. Rapid Examination Method against Counterfeit and Substandard Drugs / Japan International Corporation of Welfare Services, Ministry of Health and Welfare. — Japan, Tokyo, 1997. — 94 p.
9. The United States Pharmacopoeia/The National Formulary. USP24/NF19. United States Pharmacopeial Convention Inc., 2001. — 2569 p.
10. Wondemagegnehu E. Counterfeit and Substandard Drugs in Myanmar and Viet Nam — Report of a Study Carried out in Cooperation with the Governments of Myanmar and Viet Nam / EDM Research Series № 29 (WHO/EDM/QSM/99.3). — World Health Organization: Geneva, 1999. — 55 p.

Надійшла до редакції 10.03.2005.

С.В. Сур, Н.Н. Зволинская, І.В. Пилипенко, С.О. Чикалова

ІЗУЧЕННЯ ТАБЛЕТОК СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛА І ТРИМЕТОПРИМА ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ ФАЛЬСИФІЦІРОВАННИХ ЛЕКАРСТВЕННИХ СРЕДСТВ

Впервые организованы и проведены исследования образцов таблеток сульфаметоксазола и триметоприма, отобранных в аптеках в разных регионах Украины, для получения объективной информации о количестве фальсифицированных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины.

Территориальными государственными инспекциями по контролю качества лекарственных средств в III кв. 2004 г. в 263 аптеках было отобрано и проанализировано по визуальным, фармако-технологическим показателям, а также двумя методиками ТСХ (Фармакопеи США и Индийской фармакопеи) 337 образцов 128 серий препаратов восьми производителей.

В результате исследования обнаружено четыре образца фальсифицированных лекарственных средств, т.е. 1,2 % к количеству проверенных образцов. Все они имели маркировку препарата Бисептол 480 таблетки № 20 производства Пабьянитского фармацевтического завода «Польфа», Польша.

Один образец с.290301, обнаруженный в Донецкой области, не соответствовал требованиям спецификации по показателям «Описание», «Идентификация», «Упаковка», «Маркировка». ТСХ показала отсутствие в препарате обоих активных ингредиентов.

Три образца (два — с.410104 и один — с.150604), обнаруженные в Луганской области, не соответствовали требованиям спецификации по показателю «Описание».

S.V.Sur, N.M.Zvolinska, I.V.Pilipenko, S.O.Chikalova

INVESTIGATION OF SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIME TABLETS FOR DETECTING OF CONTERFEITS ON UKRAINIAN MARKET

SUMMARY

First time investigations of sulfamethoxazole and trimethoprim tablets taken from pharmacies in all regions of Ukraine were carried out to obtain objective information about quantity of counterfeit drug on Ukrainian pharmaceutical market.

Local branches of State Inspectorate for Quality Control of Medicines, MoH of Ukraine during 3d qtr. 2004 in 263 pharmacies were taken 337 samples of 128 batches of rugs produced by 8 manufacturers. Mentioned samples were investigated by visual methods, for uniformity of mass, disintegration, and also by two TLC techniques accordingly USP 24 and Indian Ph. 1996.

As a results were found 4 samples of counterfeit drugs, e.g. 1,2 % from investigated ones. All of them were labeled as Biseptol 480 tablets # 20 produced by Pabjanitsky pharmaceutical plant «Polfa», Poland.

One sample batch 290301 found in Donetsk region, failed tests for Description, Identification, Package, Labeling. TLC proved absence of both active ingredients in drug.

Three samples (2 — batch 410104 and 1 — batch 150604), found in Lugansk region, failed tests for Description.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.655.6

Л.Р.ЖУРАХІВСЬКА, асистент, О.З.КОМАРОВСЬКА-ПОРОХНЯВЕЦЬ, асистент,
Н.Г.МАРІНЦОВА, канд. хім. наук, доц., В.П.НОВІКОВ, д-р хім. наук, проф.,
І.І.ГУБИЦЬКА, канд. хім. наук, доц., Г.І.СТЕПАНЮК, д-р мед. наук, проф.,
Р.О.ШЕРЕМЕТА, лікар, О.М.ТЕНДІТНА, д.ю.МАКОНЧУК, В.М.ЛИСУН, лікар

Національний університет «Львівська політехніка»,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

СИНТЕЗ, ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ, ПРОТИГІПОКСИЧНА ТА ПРОТИІШЕМІЧНА АКТИВНОСТІ НОВИХ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Гіпоксичні стани є важливою ланкою патогенезу багатьох захворювань, включаючи ішемію міокарда та головного мозку, які становлять значну частку причин інвалідності та смертності [9, 10]. Тому дослідження шляхів корекції гіпоксичних та ішемічних станів є актуальною проблемою сучасної фармакології. Хоча арсенал речовин з антигіпоксантними властивостями досить широкий, у більшості з них цей ефект є неспецифічним. За даними літератури [12], антигіпоксичний ефект притаманний барбітуратам, нейролептикам, транквілізаторам, ноотропам, антиоксидантам, інгібіторам циклооксигенази, блокаторам кальцієвих каналів тощо.

Однак наявність у цих речовин різноманітних побічних ефектів певною мірою обмежує використання їх у клініці як антигіпоксантів, а специфічні антигіпоксанти, що застосовуються в даний час в лікувальних закладах, є нечисленними і не завжди відповідають запитам практичної медицини. Це свідчить про актуальність пошуку нових речовин з антигіпоксантними та протиішемічними властивостями, придатних для створення більш ефективних та безпечних лікарських засобів із зазначеною дією.

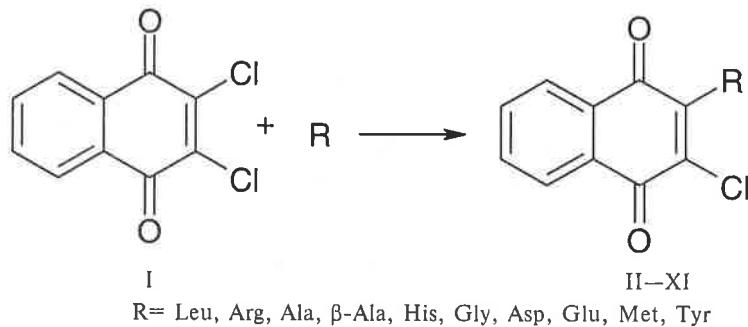
Перспективними у цьому плані є похідні 1,4-нафтохінону, що мають структурну подібність до природних електроноакцепторів. У дослідах, проведених на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету, виявлено речовини цього ряду з антигіпоксичними властивостями. Було встановлено, що антигіпоксичний ефект похідних 1,4-нафтохінону може бути підсиливаний за рахунок включення до його структури амінокислотних залишків [6, 14]. Це стало поштовхом для пошуку серед амінокислотовмісних похідних 1,4-нафтохінону речовин із зазначеною активністю, які могли б слугувати основою для створення нових лікарських засобів, придатних для лікування гіпоксичних та ішемічних станів.

Отже, мета даної роботи — отримати та дослідити токсичність і охарактеризувати антигіпоксичні та протиішемічні властивості нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону на експериментальних моделях відповідних патологічних станів для виявлення речовин, перспективних для поглибленаого вивчення як антигіпоксантів та стимуляторів регіонарного кровотоку.

Матеріали та методи дослідження

Для синтезу амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону як синтон використовували 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон (I), здатний обмінювати достатньо рухливі атоми хлору на різноманітні нуклеофільні реагенти. Як амінокислотні

компоненти було використано лейцин, аргінін, α - та β -аланін, гістидин, гліцин, аспарагінову та глутамінову кислоти, метіонін, тирозин.



Достеменно відомо [5, 7, 8, 11, 13], що у стандартних умовах реакції заміщення атома хлору на нуклеофільний залишок в молекулі дихлорнафтохіону (І) виключно один з атомів хлору підлягає заміщенню на амінний нуклеофільний залишок.

Будову одержаних сполук підтверджено результатами елементного аналізу, ТШХ та спектральними даними. В ІЧ-спектрах амінопохідних 1,4-нафтохіону (ІІ–ІІІ) спостерігаються характерні смуги поглинання валентних коливань хіоїдних карбонільних угруповань і —COOH-фрагменту при 1664–1724 cm^{-1} , в ділянці ~3400 cm^{-1} — смуги валентних коливань NH-групи, що зливаються з розширеною смugoю поглинання гідроксильних угруповань. У ПМР-спектрах зроблені віднесення сигналів протонів відповідають інтегральним інтенсивностям і запропонованій структурі.

Для надання більшої водорозчинності амінокислотним похідним з метою подальшого їх випробування на кардіостимулюючу активність були синтезовані їх калієві солі (ІІІ–XXI).

Синтезовані сполуки (ІІІ–XXI) являють собою кристалічні речовини червоного, коричневого та фіолетового кольорів з металічним відблиском, добре розчинні у воді. Їх будова підтверджена ІЧ-спектрами, в яких присутні смуги поглинання, характерні для хіоїдного фрагменту, вторинної аміногрупи, карбоксильного фрагменту, супряжених подвійних зв'язків, а також перетворенням у вихідні сполуки при підкисленні соляною кислотою.

Гостру токсичність 2-N-R-аміно-3-хлор-1,4-нафтохіонів (ІІІ–XXI) визначено на 165 білих нелінійних миших масою 15–20 г з дотриманням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [4]. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді водних розчинів 1–5 % концентрацій. Кожна доза вивчалася на групі тварин з п'яти особин. Спостереження велися протягом семи днів. Показник LD₅₀ та його довірчий інтервал розраховували за графічним методом Лічфілда-Уілкоксона [1].

Антигіпоксичні властивості сполук вивчали на 182 білих нелінійних шурах масою 115–180 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію. Гостру асфіксію моделювали у наркотизованих тіопенталом (70 мг/кг) шурів шляхом повного перетискування трахеї. Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця (БЕАС). Припиненням БЕАС вважали ізоелектричну лінію на електрокардіограмі (ЕКГ) протягом 1 хв, момент закінчення БЕАС відповідав останньому комплексу QRS, зафіксованому на ЕКГ. Досліджувані сполуки вводили одноразово внутрішньоочеревинно за 45 хв до початку досліду в дозі, що дорівнювала 1/100 від LD₅₀. Результати порівнювали з контрольною групою та стандартним антигіпоксантом емоципіном в терапевтично ефективній дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно, взятій з літератури [2].

Вплив похідних 1,4-нафтохіону на церебральний кровообіг дослідили на моделі гострої ішемії, яку викликали у наркотизованих тіопенталом (70 мг/кг внутрішньоочеревинно) щурів шляхом двобічного перев'язування сонніх артерій. За 45 хв до моделювання гострої ішемії мозку щурам вводили досліджувану сполуку внутрішньоочеревинно з розрахунком 1/20 від її LD₅₀. За прооперованими тваринами спостерігали протягом трьох діб, відмічаючи кількість померлих щурів через 1, 6, 24, 36, 48 та 72 години. Результати порівнювали з контрольною групою та з дією пірацетаму в терапевтично ефективній дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно [3, 16].

Вплив найбільш перспективної для поглиблого вивчення сполуки — калієвої солі 2- α -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохіону (XIV) на кровопостачання головного мозку досліджено на 40 нелінійних щурах-самцях масою 150—200 г, розподілених на чотири групи по десять щурів у кожній, в умовах тіопенталового наркозу (70 мг/кг внутрішньоочеревинно). Об'ємну швидкість мозкового кровотоку (ОШМК) вимірювали в мл/хв за допомогою флюметра (вимірювача швидкості кровотоку) Transonic Animal Research Flowmeters T 106 Series (USA). Для цього периваскулярний датчик Transonic Flowprobe #1RB1854 встановлювали на внутрішню сонну артерію піддослідних тварин. Після визначення фонового показника досліджувані препарати вводили у стегнову вену: сполуку XIV — в дозі 4 мг/кг (близько 1/100 від її LD₅₀), а препарат порівняння кавінтон — в терапевтично ефективній церебропротекторній дозі 5 мг/кг [16]. Динаміку ОШМК на фоні дії сполуки XIV та кавінтону визначали у відсотках відносно початкового показника. Ефективність досліджуваних засобів оцінювали відносно контрольної групи щурів, яким після визначення фонового показника вводили у вену еквівалентний об'єм 0,9 % розчину натрію хлориду.

Цифрові дані обробляли загальноприйнятими методами статистики [1]. Отримані результати наведено в табл. 1—4 та на рис.

Результати та їх обговорення

Дослідження гострої токсичності

Характеризуючи дані гострої токсичності (табл. 1), можна зазначити, що похідні XII, XIV, XV, XVI та XX згідно з класифікацією [15] за величиною показника LD₅₀ можуть бути віднесені до малотоксичних речовин, оскільки їх LD₅₀ знаходиться в межах 225—400 мг/кг. Сполуки XIII, XVII, XVIII, XIX та XXI можуть бути віднесені до низько токсичних речовин, оскільки їх показник LD₅₀ більший 500 мг/кг і знаходиться в межах 540—650 мг/кг.

Дослідження антигіпоксичного ефекту

На моделі гострої асфіксії у щурів встановлено, що переважній більшості досліджуваних похідних 1,4-нафтохіону, як і емоксипіну, притаманна антигіпоксична дія, на що вказувало збільшення тривалості БЕАС відносно контрольної групи тварин (табл. 2).

Найефективнішими виявилися сполуки XIV, XVI та XIX, під впливом яких тривалість БЕАС статистично значуще зросла відносно контрольного показника в середньому відповідно на 60,7, 92,3 та 59 %. Разом з цим, під впливом еталонного антигіпоксанта емоксипіну тривалість БЕАС зросла в середньому на 37 %. Оцінюючи ці дані, можна зробити висновок, що похідні 1,4-нафтохіону, які у своїй структурі містять амінокислотний залишок гістидин, аланін або глута-

Таблиця 1

Гостра токсичність похідних 1,4-нафтохіону при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні мишам

Сполука	LD ₅₀ та її довірчий інтервал, мг/кг
XII	225 (190—268)
XIII	650 (628—682)
XIV	350 (327—386)
XV	345 (322—378)
XVI	400 (368—442)
XVII	540 (525—563)
XVIII	580 (558—624)
XIX	590 (566—628)
XX	300 (284—328)
XXI	650 (627—678)

Таблиця 2

Вплив похідних 1,4-нафтохіону та емоксипіну на тривалість БЕАС щурів в умовах гострой асфіксії, M ± m, n = 7

Сполучка	Доза, мг/кг	Тривалість БЕАС, с	Різниця з контролем, %
Контроль		469,3±44,2	
Емоксипін	10	645,0±54,8*	+37,4
XII	2,25	574,3±36,6	+22,4
XIII	6,5	651,4±38,4*	+38,8
XV	3,45	597,9±29,1*	+27,4
XVI	4,0	754,3±62,9*	+60,7
XVII	5,4	465,0±31,0	-0,9
Контроль		585,0±50,0	
XIV	3,5	1125,6±202,5*	+92,4
XIX	5,9	930±113,6*	+59
XX	3,0	801,4±86,0	+37
XVIII	5,8	670,7±45,9	+14,6
XXI	6,5	645,0±28,3	+10,2

*Статистично вірогідний результат відносно контролю при $p \leq 0,05$.

Таблиця 3

Результати вивчення впливу похідних 1,4-нафтохіону та пірацетаму на летальність щурів з гострою ішемією головного мозку, n = 6–8

Сполучка	Доза, мг/кг	n	Летальність щурів, %					
			1 год	6 год	24 год	36 год	48 год	72 год
Контроль		7	43	71	86	100	100	100
Пірацетам	100	7	0*	0*	57*	100	100	100
XII	11	7	43	57	71	71*	71*	71*
XIII	32,5	7	14*	71	86	86	86	86
XIV	17,5	7	14*	57	57*	57*	57*	71*
XV	17	7	14*	29*	100	100	100	100
XVI	20	7	0*	0*	14*	71*	71*	71*
XVII	27	6	17*	17*	50*	50*	50*	50*
XVIII	29	8	14*	14*	57*	57*	57*	57*
XIX	28,5	7	29	29	29	57*	71*	71*
XX	15	6	17*	33*	67	100	100	100
XXI	32,5	7	29*	43	86	86	86	86

*Статистично вірогідний результат відносно контролю при $p \leq 0,05$.

мінову кислоту, проявляють виразну антигіпоксичну дію, за величиною якої в дозах, що дорівнюють 1/10 їх LD₅₀, не поступаються емоксипіну в дозі 10 мг/кг.

Дослідження протиішемічного ефекту

На моделі гострого порушення мозкового кровообігу, викликаного двобічним перев'язуванням сонних артерій у щурів, встановлено, що амінокислотним похідним 1,4-нафтохіону, подібно до пірацетаму, притаманна протиішемічна дія, яка краще всього проявилась у сполучках (XIV, XVII, XVIII та XIX). Свідченням цьому було зниження показника летальності та відрізначення загибелі тварин (табл. 3).

Так, якщо в контрольній групі 100 % загибелі щурів припадала на 36 год досліду, то на фоні дії вказаних речовин у зазначений період експерименту показник летальності був статистично меншим відповідно на 43, 50, 43 та 43 %. При цьому частина тварин зберігала життєдіяльність навіть на 72 год досліду. Захисна дія пірацетаму за даних умов проявлялась лише в перші 6 год досліду: в цей час на фоні дії препарату була повністю відсутня летальність піддослідних тварин. У подальших спостереженнях препарат порівняння виявився неефективним, що цілком підтверджується даними літератури [2]. Подібно пірацетаму 100 % захисний ефект у перші 6 год спостережень відмічено під впливом сполучки XVI. Однак у наступні терміни експерименту вона поступалась за ефективністю сполучкам XIV, XVII, XVIII та XIX.

Оцінюючи отримані дані, можна зробити висновок, що амінокислотні похідні 1,4-нафтохіону є носіями протиішемічної активності, за величиною якої в дозах, що дорівнюють 1/20 їх LD₅₀, вони конкурентоспроможні по-рівнянню з пірацетамом в дозі 100 мг/кг.

Вплив сполучки XIV на об'ємну швидкість мозкового кровотоку у щурів

Оскільки похідне 1,4-нафтохіону (XIV), за даними двох попередніх досліджень, виявляло найбільш виразну захисну дію на щурів в умовах експериментального гіпоксичного та ішемічного станів, являло інтерес дослідити її вплив на кровопостачання мозку. Для порівняння використовували кавіnton, який найбільш часто застосовується як еталонний лікарський засіб [12].

Таблиця 4
Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровотоку у наркотизованих щурів, $M \pm m$, $n=10$

Термін досліду, хв	Зміни рівня об'ємної швидкості мозкового кровотоку відносно початкового показника, %			
	інтактні тварини	після введення фізіологічного розчину (контроль)	після введення кавіntonу	після введення сполуки XIV
5	-20,03±0,24	+26,33±0,29	+45,89±0,29*	+18,68±0,18
10	-25,97±0,19	+4,64±0,29	+34,03±0,21*	+36,82±0,20*
15	-29,07±0,31	-3,14±0,31	+16,69±0,45*	+27,69±0,16*#
20	-31,07±0,18	-5,36±0,38	+16,69±0,45*	16,62±0,18*
30	-34,23±0,18	-9,82±0,29	+11,17±0,27*	+29,66±0,15*#
40	-37,39±0,29	-12,07±0,29	+3,37±0,21*	+36,74±0,21*#
50	-43,07±0,13	-15,21±0,29	-0,47±0,31*	+38,47±0,19*#
60	-48,83±0,25	-19,75±0,21	-3,62±0,23*	+40,87±0,23*#
70				+38,47±0,19
80				+34,78±0,22
90	-54,1±5,49	-28,2±2,14	-12,0±1,67*	+31,78±0,13*#
100				+29,79±0,12
110				+27,69±0,16
120	-57,5±8,57	-34,60±5,41	-21,7±2,56	+18,68±0,18*#
130				+11,16±0,13
140				+7,33±0,16
150	-56,6±7,97	-40,9±5,36	-28,1±4,4	+1,95±0,10*

*Статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи при $p \leq 0,05$.

Примітка. # — статистично вірогідні зміни відносно кавіntonу при $p \leq 0,05$.

Мета дослідження — охарактеризувати вплив сполуки XIV порівняно з кавіntonом на кровопостачання головного мозку щурів для визначення перспективності її поглибленого вивчення як церебропротекторного засобу.

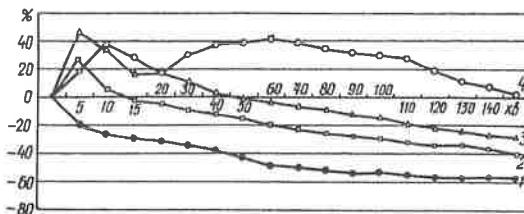
З даних, наведених у табл. 4 та на рис., видно, що в інтактних наркотизованих щурів протягом 150 хв спостереження мало місце прогресуюче зниження рівня об'ємної швидкості мозкового кровотоку, який у кінці зазначеного терміну досліду був у середньому на 56,6 % нижчим від початкового показника.

Після введення 0,9 % розчину натрію хлориду (контрольна група тварин) об'ємна швидкість мозкового кровотоку (ОШМК) зросла протягом перших 5 хв у середньому на 26 % від початкового рівня. Це, очевидно, було наслідком зростання об'єму циркулюючої крові, тому що в подальшому показник ОШМК, як і у інтактних тварин, постійно зменшувався.

Сполука XIV так само, як і кавіnton, стимулювала кровопостачання головного мозку у щурів, на що вказувало зростання ОШМК відносно контрольної групи тварин. У відповідь на внутрішньовенне введення сполуки XIV, на відміну від контрольної групи тварин, спостерігалось двофазне нарощання рівня ОШМК відносно початкового показника аж до 60-ої хв експерименту з подальшим поступовим зниженням ОШМК. При цьому стимулююча дія даної сполуки на кровопостачання головного мозку тривала понад 150 хв експерименту, оскільки і в цей час рівень ОШМК ще суттєво відрізнявся від кінцевого показника контрольної групи тварин. Максимальне зростання даного показника (в середньому на 60 % від контролю) на фоні дії сполуки XIV спостерігалось на 60-ій та 90-ій хвилинах досліду.

Стимулюючий вплив кавіntonу на мозковий кровоток був статистично значущим лише протягом перших 90 хв після введення препарату, а найбільший за величиною приріст ОШМК (в середньому на 30 % від контролю) зареєстровано на 30-ій хвилині експерименту.

Порівнюючи вплив сполуки XIV та кавіntonу на динаміку ОШМК, можна відзначити, що похідному 1,4-нафтохіону притаманна більш виразна сти-



Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровотоку у інтактних щурів та на фоні дії сполуки XIV (4 мг/кг в/в) і кавінтону (5 мг/кг в/в):
1 – інтактні, 2 – фізіологічний розчин 0,2 мл/100 г, 3 – кавіnton, 4 – сполука XIV

мулювальна дія на кровопостачання головного мозку як за величиною, так і за тривалістю ефекту.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити висновок, що сполуці XIV (4 мг/кг внутрішньовенно) притаманна достатньо виразна стимулювальна дія на кровопостачання головного мозку. За величиною і тривалістю зазначеного ефекту вона вдвічі переважає кавіnton (5 мг/кг внутрішньовенно).

На підставі цих даних можна вважати, що в основі захисного ефекту, викликаного сполукою XIV в умовах двобічного перев'язування сонних артерій у щурів, лежить її спроможність посилювати кровопостачання головного мозку та наявність антигіпоксичної дії.

Висновки

1. Амінокислотні похідні 1,4-нафтохіону є носіями протигіпоксичної та протиішемічної активностей.
2. За величиною антигіпоксичного ефекту в умовах гострої експериментальної асфіксії у щурів сполуки XIV, XVI та XIX в дозах, що дорівнюють 1/100 їх LD₅₀, не поступаються емоксипіну (10 мг/кг).
3. На моделі гострої ішемії мозку у щурів, викликаної перев'язуванням обох сонних артерій, сполуки XIV, XVII, XVIII та XIX в дозах, що становлять 1/20 їх LD₅₀, на відміну від пірацетаму (100 мг/кг) удвічі збільшують тривалість життя піддослідних тварин.
4. Сполуці XIV (4 мг/кг внутрішньовенно) притаманна виразна стимулювальна дія на мозковий кровоток, за величиною і тривалістю якої вона вдвічі перевершує ефект кавіntonу (5 мг/кг внутрішньовенно).

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Госмедиздат, 1963. — 152 с.
2. Бибик О.Ю. // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 83—85.
3. Добровольський В.В. Протифібріляторна ефективність вазотропних і знеболюючих засобів (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2002. — 19 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Аванценна, 2001. — 527 с.
5. Журахівська Л.Р., Абдеррахім Е.І., Федорова О.В. та ін. // Вісн. НУ «Львівська політехніка». — 2001. — № 426. — С. 141—143.
6. Картофлицкая А.И., Степанюк Г.И., Юшкова В.В. // Хим.-фармац. журн. — 1997. — № 6. — С. 17—18.
7. Колесников В.Т. Синтез, строение и некоторые свойства потенциальных противоопухолевых веществ в ряду 2,3-производных 1,4-нафтохинона и фталазинонов: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. — Львів, 1968. — 26 с.
8. Колесников В.Т. Реакции нуклеофильного присоединения и замещения в ряду 1,4-хиноидных систем: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. — Львів, 1986. — 39 с.
9. Мала Л.Т., Дикун Я.В. // Ліки. — 1995. — № 2. — С. 11—17.
10. Маньковський М.Б., Кузнецова С.М. // Журн. АМН України. — 1996. — № 2. — С. 232—242.
11. Марінцова Н.Г. Синтез та властивості деяких фосфоро- і сірковмісних амінокислотних похідних 1,4-нафтохіону: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — Львів, 1997. — 16 с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2002.
13. Новіков В.П. Синтез, будова і реакційна здатність хіоїдних та семіхіоїдних сполук: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. — Львів, 1995. — 38 с.
14. Пат. 37545 А, кл. A61K31/195 Україна. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину, що проявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію / А.П. Картофлицька, С.Є. Костюкова, В.П. Новіков та ін. (Україна). — Опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4.
15. Сидоров К.К. // Токсикологія нових промислових веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вип. 13. — С. 47—51.
16. Степанюк Г.І., Дякова О.В., Волощук Н.І. та ін. // Ліки. — 2002. — № 5—6. — С. 59—62.

Надійшла до редакції 07.04.2005.

*Л.Р.Журахівська, Е.З.Комаровська-Порохнявець, Н.Г.Маринцова, В.П.Новиков,
І.І.Губицька, Г.І.Степанюк, Р.О.Шеремета, О.М.Тендитна,
Д.Ю.Макончук, В.М.Лисун*

СИНТЕЗ, ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКАЯ І ПРОТИВОІШЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТИ НОВИХ АМИНОКИСЛОТНИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА

Описан синтез калиевих солей 2-N-R-аміно-3-хлоро-1,4-нафтохинона. Представлены результаты исследований токсичности, антигипоксической и противоишемической активностей полученных соединений. Сделаны выводы относительно активности синтезированных веществ по сравнению с известными препаратами, которые используются в современной медицинской практике.

*L.R.Zhurakhivska, O.Z.Komarovska-Porochnyavets, N.G.Marintsóva, V.P.Novikov,
I.I.Gubitska, G.I.Stepanyuk, R.O.Sheremeta, O.M.Tenditna,
D.Y.Makonchuk, V.M.Lysun*

SYNTHESIS, LETHAL DOSE, ANTIHYPOTONIC AND ANTIESHIMIC ACTIVITIES OF NEW 1,4-NAPHTOQUINONE DERIVATIVES

SUMMARY

Described a synthesis of potassium's salts 2-N-R-amino-3-chlor-1,4-naphtoquinone. Demonstrated experimental results of intoxication, antihypoxic and antieshemic activities obtained derivatives. Compared activity of them with another's news compounds, used in actual medicine.

УДК 547.775:615.31

*М.К.БРАТЕНКО, канд. хім. наук, доц., В.О.ЧОРНОУС, канд. хім. наук,
О.І.ПАНІМАРЧУК, асистент, М.В.ВОВК, д-р. хім. наук,
І.П.БУРДЕНЮК, канд. мед. наук*

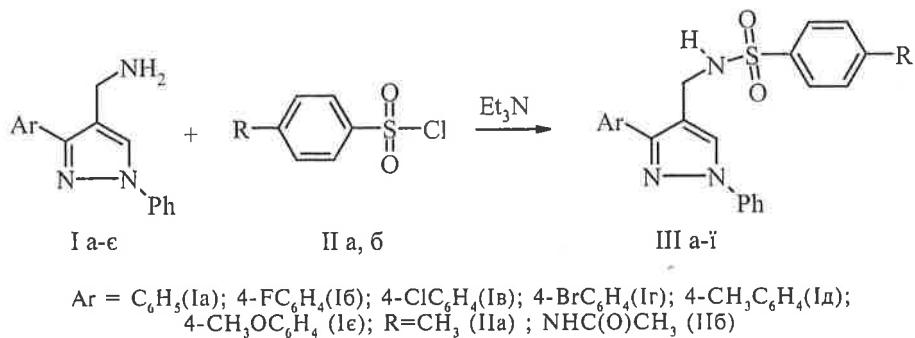
*Буковинський державний медичний університет,
Інститут органічної хімії НАН України*

СИНТЕЗ І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ N-[(4-ПІРАЗОЛІЛ)МЕТИЛ]БЕНЗОЛСУЛЬФАМІДІВ

Сполуки з сульфамідним фрагментом у своїй структурі є пептидоміметиками і широко використовуються в медицині як протимікробні препарати. Серед них варто відзначити ряд сульфонопохідних гетероциклічних амінів — норсульфазол, сульфазин, етазол, лідоприм [6]. Пошук нових лікарських засобів даного класу обумовлений появою стійких до дії відомих препаратів штамів бактерій. В аспекті спрямованої модифікації сульфамідних препаратів видається перспективним використання як гетероциклічної складової піразольного залишку, оскільки в ряду 4-функціональнозаміщених піразолів знайдені речовини з протимікробною активністю [1—4, 8, 9].

Базовими сполуками даного дослідження були обрані нещодавно [5] синтезовані нами 4-амінометилпіразоли (І а-е). Встановлено, що при нагріванні в ацетонітрилі в присутності триетиламіну вони відносно легко ацилюються заміщеними бензолсульфохлоридами (ІІ а, б) з утворенням з високими виходами N-[(4-піразоліл)метил]бензолсульфамідів (ІІІ а-ї).

Синтезовані сполуки ІІІ а-ї (табл. 1) — безбарвні кристалічні речовини, обмежено розчинні в органічних розчинниках, окрім ДМСО, ДМФА. Їх індувідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії, склад — результатами елементного аналізу, а структура — даними ПМР-спектрів.



В ПМР-спектрах синтезованих сполук наявні дублети протонів метиленових груп в діапазоні 3,97—4,02 м.ч ($J = 2,0$ Гц), синглети C—H⁵ протонів піразольного циклу в інтервалі 8,12—8,23 м.ч, триплети сульфамідних NH протонів у ділянці 7,81—7,90 м.ч ($J = 2,0$ Гц) та мультиплети ароматичних протонів у типовій для них ділянці 6,88—7,89 м.ч.

Експериментальна частина

Хід реакцій і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах «Silufol-UV-254» в системі діетиловий ефір—хлороформ (1:3). ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі Varin-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

N-[(1,3-Дифенілпіразол-4-іл)метил]-4-метилбензосульфамід (ІІІа). До розчину 1,25 г (5 ммоль) аміну (Іа) в 15 мл ацетонітрилу додавали 0,95 г (5 ммоль) сульфохлориду (ІІа), 0,5 г (5 ммоль) триетиламіну і нагрівали при кип'ятінні протягом 2 год. Суміш охолоджували, додавали 30 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Вихід — 98 %, кристалізували з оцтової кислоти.

Сполуки ІІ б-ї отримували аналогічно.

Таблиця 1

N-[(4-Піразоліл)метил]бензосульфаміди (ІІІ a-ї)

Спо- лука	Ar	R	T _т топл., °C	Вихід, %	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
					C	H	N		C	H	N
ІІІа	C ₆ H ₅	CH ₃	175—176	98	68,26	5,18	10,61	C ₂₃ H ₂₁ N ₁ O ₃ S	68,36	5,25	10,41
ІІІб	C ₆ H ₅	NHC(O)CH ₃	220—222	59	64,49	4,90	12,65	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	64,56	4,97	12,55
ІІІв	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	135—136	92	65,51	4,63	10,07	C ₂₃ H ₂₀ FN ₁ O ₂ S	65,54	4,78	9,97
ІІІг	4-FC ₆ H ₄	NHC(O)CH ₃	210—211	54	62,00	4,47	12,16	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₁ S	62,06	4,56	12,06
ІІІд	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	151—152	93	62,98	4,50	9,69	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₁ O ₂ S	63,08	4,60	9,59
ІІІе	4-ClC ₆ H ₄	NHC(O)CH ₃	178—180	65	59,83	4,30	11,76	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S	59,93	4,40	11,65
ІІІж	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	148—149	95	57,20	4,03	8,88	C ₂₃ H ₂₀ BrN ₁ O ₂ S	57,27	4,18	8,71
ІІІз	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	132—133	95	69,00	5,50	10,16	C ₂₄ H ₂₂ N ₃ O ₂ S	69,04	5,55	10,06
ІІІи	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	165—166	76	66,40	5,31	9,79	C ₂₄ H ₂₁ N ₁ O ₃ S	66,49	5,35	9,69
ІІІї	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	NHC(O)CH ₃	208—210	61	63,24	5,28	11,51	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	63,01	5,08	11,76

Протимікробну активність синтезованих сполук відносно еталонних штамів грампозитивних (S. aureus ATCC 25922, E. faecalis ATCC 29213, B. subtilis 8236F800) та грамнегативних (E. coli ATCC 29922, P. aeruginosa ATCC 27853) бактерій визначали стандартним методом серійних подвійних розведень у м'ясопептонному бульйоні при бактеріальному навантаженні $2,5 \cdot 10^5$ мікробних одиниць в 1 см³ розчину [7]. За діючу дозу приймали мінімальну пригнічуочу концентрацію (МПК) сполук — максимальне розведення, яке приводить до повного пригнічення бактеріальних тест-культур.

Таблиця 2
ПМР спектри сполук (III а-і)

Сполука	C(O)CH ₃ , 3H, C	CH ₃ , 3H, C	CH ₂ , 2H, δ=2,0 Гц	Ароматичні протони, М	C-H ³ 1H, C	Інші протони
IIIа	—	238	4,02	7,29–7,89 (14H)	8,20	7,89 (1H, т, NH)
IIIб	2,08	—	4,01	7,28–7,72 (14H)	8,21	7,84 (1H, т, NH), 10,23 (1H, с, NH)
IIIв	—	2,32	3,99	7,16–7,68 (13H)	8,20	7,90 (1H, т, NH)
IIIг	2,09	—	4,00	7,17–7,74 (13H)	8,20	7,84 (1H, т, NH), 10,25 (1H, с, NH)
IIIд	—	2,38	3,99	7,27–7,77 (13H)	8,23	7,90 (1H, т, NH)
IIIе	2,09	—	3,99	7,29–7,75 (13H)	8,22	7,82 (1H, т, NH), 10,24 (1H, с, NH)
IIIж	—	2,39	4,00	7,28–7,76 (13H)	8,23	7,89 (1H, т, NH)
IIIз	—	2,37	3,99	7,20–7,74 (13H)	8,12	2,40 (3H, с, CH ₃), 7,88 (1H, т, NH)
IIIи	—	2,38	3,98	6,91–7,69 (13H)	8,16	3,82 (3H, с, CH ₃ O), 7,86 (1H, т, NH)
IIIі	2,08	—	3,97	6,88–7,70 (13H)	8,19	3,81 (3H, с, CH ₃ O), 7,81 (1H, т, NH)

Результати досліджень (табл. 3) показали, що сульфаміди III а-ї мають помірну протимікробну дію. Найбільш чутливими до цих сполук є штами золотистого стафілокока (*S. aureus* ATCC 25925).

Висновки

1. Розроблений метод синтезу нових N-[(4-піразол)метил]бензолсульфамідів, будова яких підтверджена елементним аналізом, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність — тонкошаровою хроматографією.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну активність.

Таблиця 3

Результати вивчення протимікробної активності синтезованих сполук (III а-і)

Сполука	МБЦК, мкг/мл				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29213	<i>B. subtilis</i> 8236 F800	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853
IIIа	125	125	125	125	125
IIIб	31,2	125	62,5	125	125
IIIв	125	125	125	125	125
IIIг	15,5	62,5	31,2	125	125
IIIд	62,5	125	125	125	125
IIIе	31,2	125	125	125	125
IIIж	125	125	125	125	125
IIIз	62,5	125	125	125	125
IIIи	62,5	125	125	125	125
IIIі	31,2	125	125	125	125
Стрептоцид	62,5	31,2	62,5	62,5	125

- Братенко М.К., Вовк М.В., Сидорчук І.Й. // Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 68–76.
- Братенко М.К., Чорноус В.О., Вовк М.В. та ін. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 55–59.
- Братенко М.К., Волошин Н.П., Петрушин Н.О. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — Т. 32, № 6. — С. 29–30.
- Братенко М.К., Сидорчук И.И., Халатурник М.В. и др. // Там же. — 1999. — Т. 33, № 2. — С. 24–25.
- Братенко М.К. Панімарчук О.И., Мельниченко Н.В. и др. // Журн. орган. химии. — 2005. — Т. 41, Вып. 2. — С. 247–251.
- Махновський М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2002. — Т 2. — 540 с.
- Методы экспериментальной химиотерапии / Под. ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
- Чорноус В.А., Братенко М.К., Вовк М.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — Т. 35, № 4. — С. 26–28.
- Thana M.A., Abdu A.-R.E. // J. Chem. Technol. And Biotechnol. — 1992. — Vol. 55, № 2. — P. 157–161.

Надійшла до редакції 11.04.2005.

M.K.Братенко, В.А.Чорноус, О.І.Панимарчук, М.В.Вовк, І.П.Бурденюк

**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
N-[(4-ПИРАЗОЛИЛ)МЕТИЛ]БЕНЗОЛСУЛЬФАМИДОВ**

Осуществлен синтез новых N-[(4-пиразолил)метил]бензолсульфамидов ацилированием 4-аминометилпиразолов бензолсульфохлоридами. Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом, ПМР-спектроскопией, а индивидуальность — тонкослойной хроматографией. Показано, что синтезированные соединения проявляют умеренную противомикробную активность.

M.K.Bratemko, V.O.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.V.Vovk, I.P.Burdenuk

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY
OF N-[(PYRAZOLYL)METHYL]BENZENESULFAMIDES SUMMARY**

SUMMARY

N-[(4-Pyrazolyl)methyl]benzenesulfamides were synthesized by acylation of 4-aminomethylpyrazols with benzenesulfonylchlorides. A structure of the obtained compounds were confirmed by elemental analysis ^1H NMR-spectroscopy and their individuality by TLC. It's established that obtained compounds possess moderate antimicrobial activity.

УДК 547:583.5.546/547.07

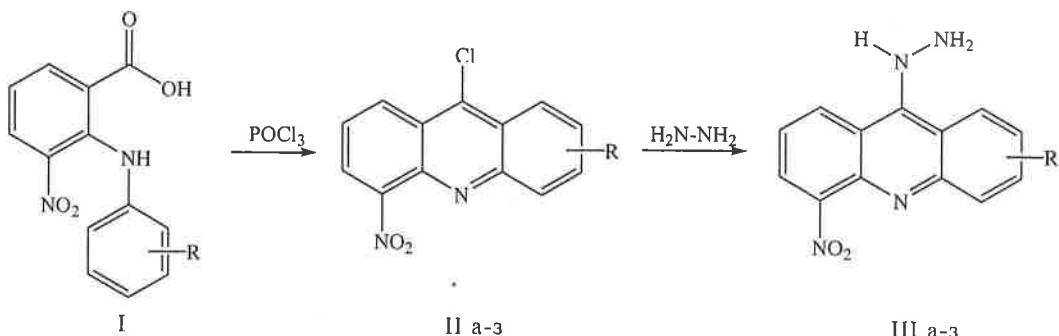
*С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц., О.І.ПАВЛІЙ, д-р фармац. наук, проф.,
Н.Ю.БЕВЗ, канд. фармац. наук, доц., З.Г.ЄРЬОМИНА, канд. фармац. наук, доц.,
В.В.ДРУГОВІНА, канд. фармац. наук, доц.,
Н.Л.БЕРЕЗНЯКОВА, канд. фармац. наук, доц.*

Національний фармацевтичний університет

**СИНТЕЗ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
ЗАМІЩЕНИХ 9-ГІДРАЗИНО-5-НІТРОАКРИДИНУ**

Нітропохідні акридину привертають увагу дослідників, які займаються пошуками нових біологічно активних речовин [3—6, 10, 12, 13]. Серед цих сполук слід визначити 9-гідразиноакридини, які проявляють різноманітну біологічну активність [7—10].

Виходячи з цих обставин, був здійснений синтез заміщених 9-гідразино-5-нітроакридину



Для синтезу 9-гідразиноакридинів (III) були використані відповідні 5-нітро-9-хлоракридини (II), які були синтезовані шляхом циклізації 3-нітро-N-феніл-антранілових кислот (I) надлишком хлорокису фосфору за способом [1]. На напрямок циклізації істотно впливає природа замісника в 3'-положенні N-феніл-антранілових кислот [13].

Розділення ізомерів II а, б та II в, д здійснювали, використовуючи їх різну розчинність в етанолі. У наших дослідженнях вихід 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину (ІІа) значно перевищує вихід 3-метилзаміщеного (ІІб). Експериментальні дослідження узгоджуються з теоретичними квантово-хімічними розрахунками умовних зарядів на атомах у молекулах хлорангідридів N-фенілантранілових кислот, які є проміжними продуктами циклізації. На схемі як приклад наведені значення умовних зарядів у молекулі хлорангідриду 3-ніtro-N-(3'-метилфеніл)антранілової кислоти.

Як видно з наведеної структури, заряди на атомах C² і C⁶ нерівнозначні, що, у свою чергу, приводить до різної реакційної здатності атомів водню при них.

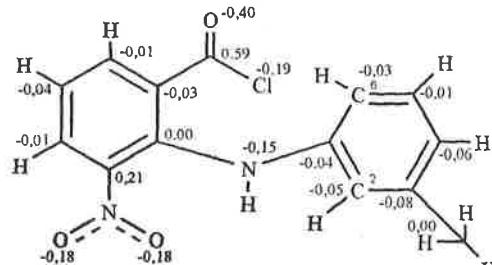
9-Гідразино-5-нітроакридини (ІІІ) одержані шляхом взаємодії 9-хлоракридинів (ІІ) з гідразингідратом у середовищі діоксану за методикою, описанаю в [6].

Отримані 9-гідразиноакридини (ІІІ а-з) являють собою кристалічні речовини темно-фіолетового кольору, розчинні в етанолі, діоксані, диметилформаміді. Індивідуальність та будова синтезованих речовин доведена ходом синтезу, даними елементного аналізу, ІЧ- та УФ-спектрів і за допомогою тонкошарової хроматографії (табл. 1, 2). Наявність гідразинового залишку також підтверджена нагріванням сполук з аміачним розчином нітрату срібла (виділяється металічне срібло).

В ІЧ-спектрах заміщених 9-гідразиноакридину порівняно із спектром самого акридину виявляються дві смуги H₂N—NH-групи при 3383—3190 см⁻¹. Усі сполуки характеризуються наявністю двох інтенсивних смуг поглинання нітрогрупи в ділянках 1526—1510 см⁻¹ і 1320—1303 см⁻¹, що відповідно належать до симетричних коливань останньої (табл. 2).

УФ-спектри 9-гідразино-5-нітроакридинів (ІІІ а, в-е) слід розглядати як складні, що містять смуги поглинання, зумовлені впливом акридинової системи та нітрогрупи. Так, смуги при 268—278 нм і 342—352 нм належать до акридинових і зумовлені π-π*-електронними переходами, локалізованими в ароматичних кільцях (табл. 2).

Синтезовані сполуки були піддані біологічному скринінгу на протимікробну, фунгістатичну і жовчогінну активність. Для всіх речовин характерна бак-



Квантово-хімічні розрахунки умовних зарядів на атомах вуглецю в молекулі хлорангідриду 3-ніtro-N-(3'-метилфеніл)антранілової кислоти

Таблиця 1

Заміщені 9-гідразино-5-нітроакридину

Сполука	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %	Rf**		
							1	2	3
ІІІа	1-CH ₃	68	182—185	20,99	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂	20,88	0,38	0,65	0,67
ІІІб	3-CH ₃	69	153—155	21,01	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂	20,88	0,36	0,61	0,66
ІІІв	1-OCH ₃	79	212—214	19,90	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	19,71	0,40	0,59	0,54
ІІІг	2-OCH ₃	69	161—162	19,84	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	19,71	0,39	0,59	0,50
ІІІд	3-OCH ₃	83	223—225	19,80	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	19,71	0,40	0,55	0,58
ІІІе	4-OCH ₃	69	169—171	19,83	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	19,71	0,41	0,55	0,60
ІІІе	2-OC ₂ H ₅	84	199—203	18,86	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	18,78	0,37	0,50	0,57
ІІІж	2-Cl	75	150—152	19,43	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₄ O ₂	19,34	0,41	0,54	0,61
ІІІз	4-Cl	78	188—191	19,47	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₄ O ₂	19,34	0,42	0,53	0,58

*Кристалізують з водного діоксану.

**Хроматографування проводили в системах: 1. етанол—гексан (1:3); 2. ацетон—гексан (1:2,5); 3. ацетон—хлороформ—гексан (1:1:1).

Таблиця 2

Спектральні характеристики та антимікробна активність заміщених 9-гідразино-5-нітроакридинів

Сполука	ІЧ-спектри, см ⁻¹				УФ-спектри в діоксані		Мінімальна бактеріостатична активність*, мкг/мл							
	ν_{NHNH_2}	$\frac{\nu^{\text{as}}}{\nu_{\text{CH}_3}}$	$\nu_{\text{C}=\text{C}}$	$\frac{\nu^{\text{as}}}{\nu_{\text{NO}_2}}$	λ_{max}	lg c	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
IIIa	3340 3209	2930 2862	1588	1510 1303	230 248 278 350 510	4,56 4,20 4,16 3,82 3,70	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	125
IIIб	3383 3222 3190	2933 2865	1601	1522 1306	—	—	125	125	125	125	—	—	—	—
IIIв	3330 3202	2918 2858	1586	1513 1309	232 275 345 495	4,79 4,45 3,79 3,83	62,5	62,5	62,5	125	125	125	62,5	125
IIIг	3335 3210	2920 2860	1580	1520 1314	226 268 344 498	4,76 4,20 3,84 3,72	125	62,5	62,5	125	125	62,5	125	
IIIд	3342 3216	2920 2860	1580	1520 1314	226 268 344 498	4,76 4,20 3,84 3,72	62,5	62,5	125	125	125	125	125	250
IIIе	3336 3206	2918 2856	1585	1514 1309	234 270 348 496	4,82 4,45 3,82 3,76	62,5	62,5	125	125	125	125	125	125
IIIж	3340 3305 3205	2918 2956	1594	1524 1318	—	—	125	125	125	125	—	—	—	—
IIIз	3324 3204	810 ($\nu_{\text{C}-\text{Cl}}$)	1600	1524 1308	—	—	125	62,5	62,5	125	125	125	125	125
Етакридину лактат	—	—	—	—	—	—	31,2	15,6	31,2	62,5	125	125	125	125
Стрептоцид	—	—	—	—	—	—	250	250	250	—	—	—	—	—

*I — *Staphylococcus aureus*; II — *Bacillus subtilis*; III — *Escherichia coli*; IV — *Pseudomonas aeruginosa*; V — *Salmonella cholereasuis*; VI — *Salmonella dublin*; VII — *Salmonella typhimurium*; VIII — *Salmonella thyphisuis*.

теріостатична активність проти золотистого стафілокока, сінної, кишкової, синьогнійної паличок та мікроорганізмів роду *Salmonella* в концентраціях від 31,2 до 250 мкг/мл. Порівняння антимікробної дії раніше одержаних 5-нітропохідних акридину [5, 6] та активності 9-гідразиноакридинів свідчить, що введення NH—NH₂-групи у 9- положення акридинової системи сприяє підвищенню бактеріостатичного ефекту.

Сполуки (III д, з) проявляють фунгістатичну активність у концентраціях від 125 до 500 мкг/мл на штамах грибів *Candida albicans*, *Phiolophora spissum*, *Trichophyton gipseum*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*.

Фармакологічний скринінг виявив, що речовини III ж, з в дозі 150 мг/кг мають слабку жовчогінну дію.

Експериментальна частина

Елементний аналіз сполук проводили на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett Packard». ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках калію броміду (концентрація 1 %), УФ-спектри — на приладі СФ-46 в діоксані ($C = 1 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^5$ моль/л). Хроматографування проводили на пластинках «Silufol UV-254» чехословацького виробництва. Комп'ютерне моделювання здійснювали за допомогою програми CNDO/2.

1-Метил-5-нітро-9-хлоракридин (ІІа). 5,44 г (0,01 моль) 3-нітро-N-(3'-метилфеніл)антранілової кислоти, 6,12 г хлорокису фосфору нагрівали протягом 20 хв при температурі 105—107 °C, потім виливали у лід з аміаком. Суміш 1-метил- та 3-метил-9-хлоракридинів нагрівали у 250 мл етанолу до кипіння. Нерозчинний 3-метил-5-нітро-9-хлоракридин (ІІб) відфільтровували, вихід — 3,28 г (60 %). У фільтраті після охолоджування утворювався осад 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину (ІІа). Осад відфільтровували і сушили. Вихід — 1,66 г (30 %). Аналогічно одержували сполуки ІІв—ІІі.

9-Гідразино-1-метил-5-нітроакридин (ІІІа). Суміш 2,73 г (0,01 моль) 1-метил-5-нітро-9-хлоракридину, 1,0 г (0,02 моль) гідразингідрату в 20 мл діоксану нагрівали протягом 15 хв, а потім виливали у воду. Осад відфільтровували і сушили. Вихід — 1,80 г (68 %). Аналогічно одержували сполуки ІІІ б-і.

Бактеріостатичну та фунгістатичну активності оцінювали за мінімальною бактеріостатичною (МБсК) або мінімальною мікостатичною (ММсК) концентрацією сполук у мкг/мл за методикою серійних розведенів у відповідних по живих середовищах [2]. Дослідження на виявлення жовчогінної дії проводили на щурах лінії Вістар масою 160—180 г за методом Н.П. Скакуна і А.М. Олійника [11].

Висновки

1. Шляхом циклізації 3-нітро-N-фенілантранілових кислот синтезовано 1,2,3,4-заміщені 5-нітро-9-хлоракридини з наступним їх перетворенням у відповідні 9-гідразиноакридини.

2. Квантово-хімічний розрахунок величин зарядів у молекулі хлорангідриду 3-нітро-N-(3'-метилфеніл)антранілової кислоти пояснює причину утворення різного кількісного співвідношення 1- і 3-метилзаміщених 5-нітро-9-хлоракридинів, що узгоджується з експериментальними даними.

3. Встановлено, що 9-гідразино-5-нітроакридини проявляють виражену бактеріостатичну активність та слабку фунгістатичну і жовчогінну дію.

1. А. с. 724505 ССРС, МКИ³. С07Д 219/08, А61К 31/13. Способ получения 2-этокси-6-нитро-9-хлоракридина / А.М. Гайдукевич, Е.Я. Левитин, А.К. Сухомлинов (ССРС). — Заявка № 2626794; Опубл. 1980, Бюл. № 12.
2. Бригер М.О., Веделита Е.А., Володовец В.В. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам. — 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. М.О.Бригера.— М.: Медицина, 1982. — 462 с.
3. Исаев С.Г. // Лекарства — человеку: Междунар. сб. науч. тр. по созданию и апробации новых лек. средств. — Вильнюс, 1998. — Т. 8. — С. 33—35.
4. Исаев С.Г., Ткач А.А., Алексеева Т.В. и др. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1998. — № 4. — С. 139—144.
5. Исаев С.Г. // Фармац. журн. — 1999. — № 3. — С. 52—54.
6. Исаев С.Г., Дроговоз С.М., Шульга И.Є. та ін. // Там же. — 1990. — № 2. — С. 41—44.
7. Казаков Г.П. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 6-хлоракридинов и исходных для их получения фенилантраниловых кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1986. — 24 с.
8. Панасенко А.И. Синтез, физико-химические и биологические свойства метокси- и нитрозамещенных 9-тио- и 9-гидразиноакридинов: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1987. — 25 с.
9. Пат. 57492A Україна, МПК C07C229/58A61K31/165. Нітро- та хлорзаміщені N-(карбоксифеніл)антранілової кислот, що виявляють протизапальну, репаративну та анальгетичну активність / І.А.Зупанець, С.Г.Ісаев, О.І.Павлій та ін. (Україна). — Опубл. 20.03.2003., Бюл. № 6.

10. Свєчнікова О.М. Реакційна здатність, зв'язок структура—біологічна активність та використання похідних N-фенілантранілової кислоти та акридину: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1999. — 34 с.
11. Скакуп Н.П., Высоцкий Н.Ю. // Антибиотики. — 1984. — № 3. — С. 223—227.
12. Сухомлинов О.К., Диліп Кумар Шаха, Сичова З.Г. та ін. // Фармац. журн. — 1987. — № 4. — С. 34—38.
13. Scemesku S. // Heterocycles. — 1977. — Vol. 6, № 7. — P. 987—1060.

Надійшла до редакції 24.03.2005.

**С.Г.Исаев, А.И.Павлик, Н.Ю.Бевз, З.Г.Еремина,
В.В.Друговина, Н.Л.Березнякова**

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 9-ГИДРАЗИНО-5-НИТРОАКРИДИНА

Осуществлен синтез и изучены физико-химические свойства 9-гидразино-5-нитроакридинов. Строение и чистота соединений подтверждена данными элементного, ИК-, УФ-спектрального, хроматографического анализа и теоретических квантово-химических расчетов. Результаты исследований подтвердили перспективность поиска веществ, обладающих антимикробной активностью, в данном ряду органических соединений.

*S.G. Isayev, O.I.Pavlyi, N.Yu.Bevz, Z.G.Yeryomina,
V.V.Drugovina, N.L.Bereznyacova*

SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED 9-HYDRAZINO-5-NITROACRIDINES

SUMMARY

Synthesis of 9-hydrazino-5-nitroacridines has been carried out and their physico-chemical properties have been studied. The results of the IR-, element and UV-spectral and chromatographic methods of analysis, as well as those of theoretical quantum and chemical calculations have confirmed the structure and the purity of the compounds. Thus, the results of this research have confirmed the propriety of searching for substances displaying antimicrobial and antifungal effect of this group of organic compounds.

УДК 54.057.03/04:616-003.725:547

**О.М.ВЕРСТА, канд. хім. наук, Б.М.ГУЦУЛЯК, д-р хім. наук,
[С.Т.ДЗЮБАК], д-р мед. наук, О.С.КІНІНА, канд. біол. наук**

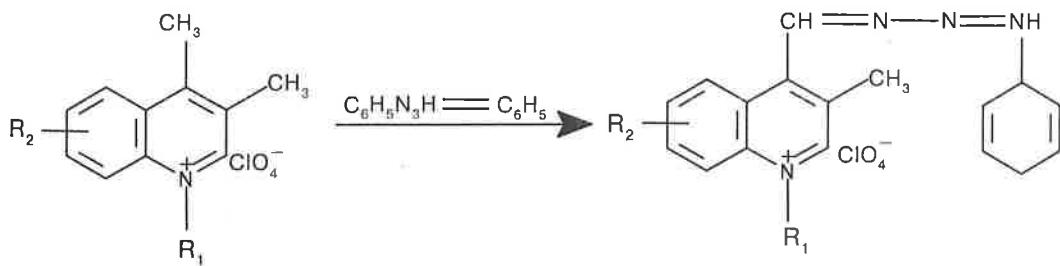
*Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника,
Івано-Франківська медична академія,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-ФЕНІЛГІДРАЗОПОВИХ ПОХІДНИХ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ 3,4-ДИМЕТИЛХІНОЛІНІЮ

Висока антимікробна активність хінолінових похідних та азотистих гетеросистем широко відома [1—6].

Для вивчення активності 4-метильної групи четвертинних солей 3,4-диметилхінолінію було випробувано взаємодію четвертинних солей хінолінію з різними замісниками в хіноліновому ядрі з дифенілтриазеном [2—5]. Виявилось, що реакція відбувається при зливанні киплячих розчинів реагентів у пропанолі за нижче наведеною схемою.

Синтезовано 10 фенілгідразонових похідних четвертинних солей хінолінію, які являють собою яскраво забарвлени кристали. Сполуки добре розчиняються в полярних розчинниках, частково у воді, але нерозчинні в неполярних розчинниках. Фізико-хімічні властивості синтезованих фенілгідразонів наведені в табл. 1, а результати вивчення мікробіологічної активності цих сполук — у табл. 2.



1. $R_1 = CH_3, R_2 = H$
2. $R_1 = CH_3, R_2 = OH$
3. $R_1 = C_2H_5, R_2 = H$
4. $R_1 = CH_2C_6H_5, R_2 = H$
5. $R_1 = CH_2C_6H_5, R_2 = CH_3$

6. $R_1 = CH_2C_6H_5, R_2 = OCH_3$
7. $R_1 = C_6H_5, R_2 = H$
8. $R_1 = C_6H_5, R_2 = C_6H_4-f-$
9. $R_1 = C_{10}H_7, R_2 = H$
10. $R_1 = R_2 = -o-C_6H_4 - S-$

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості перхлоратів I-Alk(Ar)-3-метил-4-[метинфенілгідразон]хінолінію

Сполука	R_1	R_2	Т.топл, °C	Емпірична формула	Знайдено, %	Вирахувано, %	Вихід, г	Максимум поглинання, нм	
								(Igε) в бутанолі	(Igε) в бутанолі з водою
1	CH_3	H	175–178	$C_{18}H_{18}N_3ClO_4$	Cl 9,18 N 11,04	Cl 9,43 N 11,18	67 34	517 (2,14)	532 (2,25)
2	CH_3	OH	205–206	$C_{18}H_{18}N_3ClO_4$	Cl 9,14 N 10,58	Cl 9,05 N 10,71	69 52	471 (2,68)	436 (4,00)
3	C_2H_5	H	203–204	$C_{19}H_{20}N_3ClO_4$	Cl 9,03 N 10,71	Cl 9,09 N 10,78	59 21	517 (2,42)	534 (2,51)
4	$CH_2C_6H_5$	H	200–201	$C_{24}H_{22}N_3ClO_4$	Cl 7,86 N 9,33	Cl 7,84 N 9,30	43 91	516 (3,82)	534 (3,87)
5	$CH_2C_6H_5$	6- CH_3	185–187	$C_{25}H_{24}N_3ClO_4$	Cl 7,54 N 9,11	Cl 7,41 N 9,02	57 78	470 (3,75) 516 (3,68)	463 (3,68) 516 (3,57)
6	$CH_2C_6H_5$	6-OCH ₃	210–211	$C_{25}H_{24}N_3ClO_5$	Cl 7,32 N 8,69	Cl 7,36 N 8,71	61 14	506 (3,42)	534 (3,43)
7	C_6H_5	H	178–180	$C_{23}H_{20}N_3ClO_4$	Cl 8,08 N 9,56	Cl 8,09 N 9,58	44 51	523 (3,15)	531 (3,17)
8	$C_{10}H_7$	H	168–169	$C_{27}H_{22}N_3ClO_4$	Cl 7,12 N 8,65	Cl 7,26 N 8,61	37 61	383 (3,11) 488 (3,03)	431 (3,86) 383 (3,11)
9	C_6H_5	C_6H_4-f-	195–197	$C_{27}H_{22}N_3ClO_4$	Cl 7,25 N 8,60	Cl 7,26 N 8,61	55 15	517 (3,46)	531 (3,51)
10	o-S-	C_6H_4-	236–238	$C_{23}H_{18}N_3ClO_4$	Cl 7,56 N 8,99	Cl 7,57 N 8,98	49 71	437 (3,16)	437 (3,14)

Виходячи з даних, поданих у табл. 2, 3-метил-4-фенілгідразонові солі хінолінію найбільш активні проти золотистого стафілокока. Ріст його пригнічується при концентрації цих сполук 4–8 мкг/мл живильного середовища. Менш активні ці сполуки проти грибів типу Кандіда (8 мкг/мл), сінної (4–12 мкг/мл) та синьогнійної паличок (8–20 мкг/мл). З 10 досліджених фенілгідразонів найактивнішою виявилася сполука 5, яка містить в положенні 1 бензильну групу, а в положенні 6 — метильну групу. Найвищу активність дана сполука проявляє проти золотистого стафілокока та сінної палички (4 мкг/мл). Очевидно, позитивний індукційний ефект метильної групи та ефект спряження фенільної групи та фенілгідразогрупи зумовлюють підвищену активність цієї сполуки. Дещо меншу активність виявляє сполука 9 з 1-фенільним та C_6H_4-f -замісником, пригнічення росту всіх досліджуваних мікроорганізмів відбувається

Таблиця 2

Протимікробна активність солей перхлоратів
1-Alk(Ar)-3-метил-4-[метинфенілгідразон]хінолінію

Сполука	R ₁	R ₂	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Bacillus subtilis	Candida albicans
1	CH ₃	H	4	16	12	8	8
2	CH ₃	OH	8	16	16	8	8
3	C ₂ H ₅	H	4	10	10	8	10
4	CH ₂ C ₆ H ₅	H	8	8	8	10	8
5	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	4	8	8	4	8
6	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	8	24	20	8	8
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -f-	4	12	8	8	8
8	C ₁₀ H ₇	H	4	24	16	4	8
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -f-	8	8	8	8	8
10	-o-S-	C ₆ H ₄	4	8	16	8	8

при концентрації 8 мкг/мл. Синтезовані сполуки проявляють найвищу активність проти золотистого стафілокока (4—8 мкг/мл). Дещо нижча активність фенілгідразонів проти грибів типу Кандида (8 мкг/мл). Високу активність проти сінної палички проявляють сполуки 5 та 8, перша — з 1-бензильним та 6-метильним замісниками в хіноліновому ядрі, а друга — з 1-нафтильним замісником в ядрі хіноліну. Найменш активною проти сінної палички виявилась сполука 4 з 1-бензильним замісником біля азоту хінолінового ядра. Отже, присутність метильної групи в положенні 6 хіноліну значно підвищує активність сполук. Найменш активною проти грибів типу Кандида виявилась сполука 3 з 1-етильним замісником у хіноліновому ядрі (12 мкг/мл). Ріст синьогнійної палички пригнічується сполуками 4, 5, 7, 9 при концентрації 8 мкг/мл. Усі зазначені сполуки містять фенільний замісник біля азоту хінолінового ядра. Очевидно, виникає система спряження через хінолінове ядро і фенілгідрозоновий замісник. Сполука 6 з 1-бензил- та 6-метокси-замісниками виявляє низьку активність проти синьогнійної та кишкової паличок (24 мкг/мл та 20 мкг/мл відповідно).

Експериментальна мікробіологічна частина

Протимікробну активність одержаних солей вивчали загальноприйнятым методом серійних розведеній досліджуваного розчину препарату в м'ясопептонному бульйоні. Як тест-мікроби використовували Staphylococcus aureus (золотистий стафілокок, штам 209), Escherichia coli (кишкова паличка), Pseudomonas aeruginosa (синьогнійна паличка), Candida albicans (дріжджеподібні гриби типу Кандида), Bacillus subtilis (сінна паличка). Мікробне навантаження на один мілілітр живильного середовища становило 10⁶—10⁷ мікробних клітин (за бактеріальним стандартом мутності Інституту стандартизації і контролю медичних біологічних препаратів ім. Л.О. Тарасевича).

Експериментальна хімічна частина

Синтез перхлоратів 1-Alk(Ar)-3-метил-4-[метинфенілгідразон]хінолінію. Еквімолярні кількості четвертинної солі хінолінію та діазоаміnobензолу (0,0001 моль) окремо нагрівали у пропанолі, і киплячі спиртові розчини обох сполук з'єднували. Реакційну суміш охолоджували, а кристали, що випали з розчину, відфільтровували на лійці Бюхнера і перекристалізовували із спирто-водної суміші (1:1).

Одержані солі добре розчинні в полярних розчинниках та у воді, погано розчинні в бензолі, хлороформі та інших неполярних розчинниках. При додаванні до цих розчинів кількох крапель 5 % розчину аміаку вони переходять з

форми СН-кислоти у форму NH-основи і змінюють колір. Ці сполуки являють собою кристали із забарвленням від яскраво-оранжевого до темно-вишневого.

Висновки

1. Синтезовано нові похідні 3-метилледідинію, які виявляють протимікробну активність.
2. Синтезовані сполуки випробувано на антимікробну активність проти золотистого стафілокока, сінної, синьогнійної та кишкової паличок і грибів типу Кандида.
3. Встановлено, що сполуки 3, 5, 8, 10 виявляють високу активність проти золотистого стафілокока, а сполуки 5 і 8 — проти сінної палички.

1. Волянський Ю.Л., Крестецько С.Л. // Мед. хімія. — 2002. — Т. 5, № 3. — С. 91—98.
2. Гуцуляк Б.М. // Успехи хімії. — 1972. — Т. 41, № 2. — С. 346—375.
3. Гуцуляк Б.М., Корнилов М.Ю., Туроє А.В. и др. // Журн. орган. хімии. — 1982. — Т. 18, В. 8. — С. 1295—1300.
4. Пилигин Г.Т., Гуцуляк Б.М. // Успехи хімії. — 1963. — Т. 32, № 4. — С. 389—485.
5. Шинкоренко С.В., Пилигин Г.Т. // Хим.-фармац. журн. — 1974. — Т. 8, № 9. — С. 25—29.
6. Lesyk R., Vladzimirsk O., Zimenkovsky V. et al. // Boll. Chim. Farmac. — 2002. — Vol. 3. — P. 197—199.

Надійшла до редакції 16.03.2004.

O.M. Верста, Б.М.Гуцуляк, С.Т.Дзюбак, Е.С.Киніна

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ФЕНИЛГИДРАЗОНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ 3,4-ДИМЕТИЛХИНОЛИНИЯ

Синтезированы новые фенилгидразоновые производные четвертичных солей хинолиния. Введена метильная группа в положение 3 лепидинового ядра. Полученные соединения испытаны в качестве противомикробных препаратов против ряда микроорганизмов, вызывающих наиболее распространенные или опасные заболевания. Установлено, что синтезированные соединения особенно активны против золотистого стафилококка и сенной палочки.

O.M.Versta, B.M.Gutsuliak, S.T.Dzjubak, O.S.Kinina

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-PHENYLHYDRAZINE DERIVATIVE QUATERNARY SALTS OF 3,4-DIMETHYLQUINJLINE

SUMMARY

It is synthesized new phenylhydrazine derivative quaternary salts of quinoline. A methyl group is first insertion into position of 3-lepidine nucleus. The got compounds are tested as antimicrobial preparation against series of microorganisms, that the synthesized compounds especially active against goldish staphylococous and hay bacillus.



УДК 615.24:615.453.6

*С.А.МАЛИНОВСЬКА, аспірант, Є.В.ГЛАДУХ, д-р фармац. наук, доц.,
О.І.ЗАЙЦЕВ, д-р фармац. наук, доц.*

Національний фармацевтичний університет

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ

У кардіології часто зустрічаються запальні ураження міокарда [1]. Прикладом таких патологій є міокардит різного генезу. Незважаючи на різноманіття етіологічних факторів ураження міокарда, в патогенезі всього міокардиту має місце вільнорадикальне ураження кардіоміоцитів [5], що приводить до необхід-

ності застосування в комплексному лікуванні антиоксидантних засобів, які поліпшують клінічну картину захворювання.

Арсенал сучасних антиоксидантів достатньо обмежений: на сьогоднішній день в лікуванні міокардиту використовуються токоферол, аскорбінова кислота і цитохром С. У зв'язку з цим пошук нових антиоксидантів є доцільним.

Вченими Національного фармацевтичного університету встановлено, що антиоксидантну дію виявляє елагова кислота (ЕК). Крім того, вона володіє протизапальною та репаративною активністю. В дослідженнях, проведених *in vitro*, субстанція ЕК виявила виражену антиоксидантну дію (ID при ферментативному перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ) — 6 мкг/мл, при аскорбатзалежному — 2 мкг/мл). В умовах *in vivo* на моделі токсичного гепатиту у миші ЕК виявила виражений ефект в дозі 1 мг/кг [6].

Метою проведених досліджень стала розробка оптимального складу і технології таблетованої лікарської форми ЕК, одержаної з шишок вільхи клейкої (*Alnus glutinosa*) та сірої (*Alnus cinerea*).

Об'єкти та методи дослідження

Для визначення закономірностей процесу таблетування ЕК в експерименті було використано танін як найбільш придатний представник дубильних речовин рослинного походження.

Розчинність порошків у полярних та неполярних розчинниках, які можуть використовуватися в технології твердих лікарських форм, встановлювали за фармакопейною методикою [2]. Як допоміжні речовини застосовували крохмаль, цукор, лактозу, полівінілпіролідон (ПВП), мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), кальцію стеарат.

Таблетки діаметром 5 мм і середньою масою 0,05 г одержували на настільній таблетковій машині типу НТМ-01Е. Одержані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, стійкістю до роздавлювання, розпаданням,стираністю та середньою масою [2].

Результати та їх обговорення

ЕК і танін мають різний ступінь розчинності в полярних та неполярних розчинниках (табл.). Так, усі дубильні речовини легко розчинні в димексиді, гліцерині, ПЕО-400 та пропіленгліколі, практично нерозчинні в неполярних розчинниках (олії рослинні та мінеральні), мало розчинні у спирті етиловому. Суттєва різниця спостерігається при розчиненні їх у воді, в якій розчиняється тільки танін. Це зумовлено тим, що танін являє собою індивідуальну речовину, а ЕК — сумарний препарат, який складається з елагової кислоти, етилгалатів, альнітаніну. Можна передбачити, що рослинні комплекси, які мають у своєму складі незначну кількість вільних фенолкарбонових кислот (елагова, галова, дегідрогалова тощо), поводитимуться в різних розчинниках подібно ЕК,

Результати вивчення розчинності поліфенольних комплексів

Розчинник	Танін	Кислота слагова
Вода очищена	Легко розчинний (1:10)	Практично нерозчинна
Гліцерин	Легко розчинний (1:5)	Розчинна (1:30)
Димексид	Те ж	Легко розчинна (1:5)
Пропіленгліколь	Розчинний (1:30)	Розчинна (1:20)
Поліетиленоксид-400	Легко розчинний (1:10)	Легко розчинна (1:10)
Олії рослинні (кукурудзяна)	Практично нерозчинний	Практично нерозчинна
Масло мінеральне (вазелінове)	Те ж	Те ж
Спирт етиловий 95 %	Легко розчинний	Мало розчинна

і, навпаки, препарати, що містять переважно вільні кислоти і незначну кількість ефірних поліфенольних сполук, вестимуть себе подібно таніну.

Таким чином, визначення розчинності дубильних речовин дозволяє передбачити можливість використання води очищеної і спирту етилового як розчинів зв'язувальної речовини для виробництва таблеток з попередньою грануляцією.

Вибір допоміжних речовин для таблеток ЕК обмежений ще й тим, що з речовинами лужного характеру та солями важких металів, такими як магнію окис, магнію карбонат основний та інші, відбувається гідроліз при дії гранулюючого агента на водній основі та комплексоутворення з дубильними речовинами.

При розробці складу і технології таблеток ЕК доцільно застосовувати пряме пресування порошків, що дозволить виключити зволожування та сушіння таблеткової маси, і отже, значно знизить собівартість лікарського засобу [4].

Встановлено, що всі серії ЕК, одержані в лабораторних умовах, задовільняють вимогам, що ставляться до порошків для прямого пресування, за винятком пресованості. Це і зумовило вибір допоміжних речовин і технології виробництва даної лікарської форми.

Основними технологічними параметрами порошків є плинність та пресованість. Тому для відтворення технології одержання таблеток за параметром механічна стійкість до таблеткової маси додавали МКЦ та ПВП. Ці речовини за рахунок утворення численних водневих зв'язків збільшують міцність таблеток, а при набуханні проявляють розпушуючий ефект [3, 7–9].

Досліджували вміст в таблетковій масі МКЦ та ПВП від 1 до 40 % з розрахунку на середню масу таблетки. Вплив допоміжних речовин на основні характеристики таблеток ЕК графічно зображений на рис. 1–3.

З підвищенням вмісту МКЦ та ПВП у складі таблеток їх стійкість та час розпадання збільшуються. Оптимальним є вміст у таблетці 5 % допоміжних речовин, що забезпечує необхідну міцність у межах 35–45 Н.

Вивчення часу розпадання таблеток ЕК показало, що з допоміжних речовин перевагу слід надати ПВП, який у тій же концентрації, що і МКЦ, забезпечує одержання таблеток відповідно до вимог ДФ України.

Як наповнювач у таблетках був використаний цукор-пісок в кількості 83 %.

Таким чином, в результаті проведених досліджень розроблений склад і технологія таблеток ЕК.

За результатами проведеної роботи одержано деклараційний патент України № 64074 А.

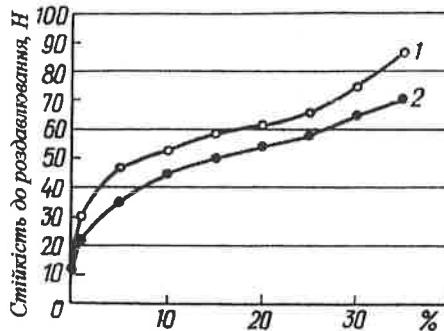


Рис. 1. Криві залежності стійкості таблеток ЕК до роздавлювання від кількості:
1 – МКЦ, 2 – ПВП

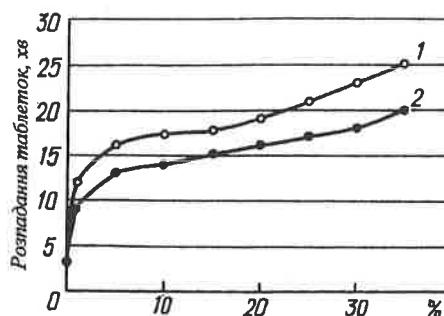


Рис. 2. Криві залежності часу розпадання таблеток ЕК від кількості:
1 – МКЦ, 2 – ПВП

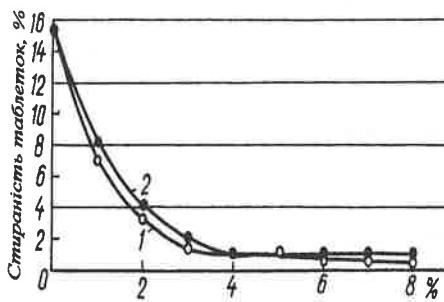


Рис. 3. Криві залежності стираності таблеток ЕК від кількості:
1 – МКЦ, 2 – ПВП

Висновки

1. Вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості елагової кислоти, що дозволило провести цілеспрямований вибір допоміжних речовин для розробки таблеткової форми.
2. Розроблено склад і технологію таблеток з елаговою кислотою.
3. Вивчено показники якості таблеток.

1. Валгма К. Инфекционный миокардит. — Таллин, 1990. — С. 168.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Пат. 6039976 США, МПК'А61 К 9/32. Enteric film coating compositions, method of coating therewith, and coated forms. BPS1 Holdings, Inc. // *Mehra Dev K., Ramireddy Chittamuru, Tang Li-Juan et al.* (USA).
4. Пашнєв П.П. // Фармаком. — 2001. — № 4. — С. 38—41.
5. Фролов В.А., Казанская Т.А., Дроздова Г.А. Предболезнь. — М., 1975. — Ч. 1. — 93 с.
6. Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Бунатян Н.Д. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 3. — С. 32—34.
7. Bueb W., Warnke G., Bauer K. H. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1994. — Vol. 20, № 9. — P. 1555—1569.
8. Goto Kenta, Sunada Hisakazu, Danjo Kazumi et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 25, № 8. — P. 869—878.
9. Oropa D., Prinderre P., Kaloustian J. // Ibid. — 1999. — Vol. 25, № 6. — P. 795—799.

Надійшла до редакції 31.01.2005.

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

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ

Изучены физико-химические и технологические свойства эллаговой кислоты. Разработан состав и технология таблеток. Исследовано влияние вспомогательных веществ на показатели качества таблеток.

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

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF ELLAGIC ACID TABLETS

SUMMARY

The physical-chemical and technological properties of ellagic acid. The composition and technology of tablets was developed. The influence of excipients on tablets quality attributes was investigated.

УДК 582.912.46:577.17.049

*М.С.ФУРСА, д-р фармац. наук, проф., М.Г.МАРСОВ, аспірант,
С.М.СОЛЕННИКОВА, Т.А.ГОРОХОВА, канд. фармац. наук, доц.,
В.Д.БЕЛОНГОВА, канд. фармац. наук, доц.*

*Ярославська державна медична академія,
Пермська державна фармацевтична академія*

РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНИЙ АНАЛІЗ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ПЛОДІВ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ

Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris* Pers.) — одна з найкорисніших дикорослих ягід [1—6]. З неї готують соки, сиропи, мус, морс, квас, варення, джем, компот, кисіль, повидло, начинки для пирогів і цукерок. Її їдять з цукром, кладуть у капусту при солінні [1, 3—5].

Плоди журавлини входили до I і II, а екстракт і сироп із них — до III, IV, VII та VIII видань Державної фармакопеї СРСР. Вони проявляють діуретичну, протизапальну, антисептичну, спрагоугамовну, нормалізуючу обмін речовин, потогінну, тонізуючу, жарознижувальну, гемостатичну, ранозагоювальну дію. Під їх впливом поліпшується сон, збільшується апетит, засвоюваність їжі, виділення шлункового соку, стимулюється функція шлункової залози, діяльність кишечника, підвищується розумова і фізична працездатність, еластичність та міцність стінок кровоносних капілярів [1, 3—5].

Плоди журавлини показані при хворобах: сечовивідної (хвороби нирок, нирковокам'яна хвороба, піелонефрит), дихальної (респіраторні інфекції, туберкульоз легень), травної (хвороби шлунка, печінки, підшлункової залози), ендокринної (цукровий діабет, хвороба Аддісона), імунної (ревматизм) систем, інфекційних хворобах (малярія, інфекції сечовивідних шляхів), при головному болю, лихорадках, гіпоксії, асциті, глаукомі, гнійних ранах, гіповітамінозах, хворобах шкіри, вуха, горла, носа, крові та органів кровотворення (анемія).

Особливо широко їх вживають при гастритах з пониженою кислотністю шлункового соку, колітах, запаленні підшлункової залози, ожирінні, при призначенні безсолівової дієти [2].

В експерименті плоди журавлини виявляють антибактеріальну та антимікотичну активність. Важливою їх властивістю є здатність посилювати дію антибіотиків при циститах, нефритах, при гінекологічних запальних хворобах, а також запобігати утворенню деяких видів каменя у нирках.

У педіатрії сік журавлини використовують як вітамінний засіб. З медом він корисний при ангіні та бронхіті з кашлем [4].

На кафедрі фармакогнозії Ярославської державної медичної академії на основі журавлинного сиропу розроблено біологічно активну харчову добавку замість відомого препарату «Ново-пасит».

Хімічний склад плодів журавлини надзвичайно складний [6]. Однак склад макро- і мікроелементів недостатньо досліджений, у зв'язку з чим нами проведено рентгенофлуоресцентний аналіз плодів журавлини, зібраних на території південних, північних, західних та східних районів Вологодської області [7]. Результати аналізу зразків плодів журавлини із 14 районів області узагальнені в таблиці.

Як видно з даних, наведених у таблиці, плоди журавлини — джерело багатьох елементів, зокрема, заліза, стронцію, марганцю, барію, цинку, титану, міді та ін.

Найбільше окремих макроелементів накопичувалось у зразках, заготовлених у Череповецькому (К, S, Cl), Грязовецькому (К, Cl), Вологодському (Ca, P), Тотемському (Ca), Великоустюгському (P, Cl) районах; а мікроелементів — у Череповецькому (Ba, Br, V, Co, Cd, La, Mn, As, Ni, Sn, Nd, Rb, Pb, Sb, Sr, Ti, Cr, Zn, Zr), Тотемському (Fe), Устюжанському (I), Вологодському (Co, Cu, Se), Шекснінському (Co, La, Mn, Sr, Zr), Верховажському (Mo), Нікольському (Se), Грязовецькому (Ce) та інших районах.

Порівнюючи концентрації токсичних елементів з вимогами гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів, ми встановили, що вміст міді та свинцю у плодах журавлини знаходився в межах норми і, навпаки, вміст кадмію перевищував припустимі межі в усіх досліджуваних зразках. Вміст цинку перевищував норму в 70 %, а вміст миш'яку — в 60 % зразків. Найбільш забрудненим за вмістом токсичних елементів був зразок з Череповецького району, оскільки на його території знаходиться великий металургійний завод.

Вміст макро- та мікроелементів у плодах журавлини з 14-ти районів Вологодської області

Елемент	Райони збору журавлини						
	1	2	3	4	5	6	7
Макроелементи, %							
Калій (K)	1,303	0,958	0,967	0,899	1,010	1,840	0,915
Кальцій (Ca)	0,115	0,095	0,125	0,081	0,156	0,089	0,298
Сірка (S)	0,205	0,119	0,134	0,147	0,138	0,129	0,178
Фосфор (P)	0,318	0,425	0,796	0,371	0,305	0,636	0,461
Хлор (Cl)	0,069	0,075	0,151	0,081	0,093	0,148	0,075
Мікроелементи, мг/кг							
Барій (Ba)	10,500	11,280	12,160	10,200	10,680	14,102	17,065
Бром (Br)	1,530	1,680	1,150	1,835	1,588	1,246	1,624
Ванадій (V)	0,130	0,115	0,095	0,250	0,165	0,112	0,088
Залізо (Fe)	150,000	154,100	138,200	144,800	138,370	141,710	177,080
Йод (I)	0,065	0,039	0,047	0,071	0,145	0,099	0,036
Кадмій (Cd)	0,064	0,051	0,072	0,054	0,060	0,092	0,055
Кобальт (Co)	0,028	0,031	0,032	0,049	0,025	0,031	0,035
Лантан (La)	0,405	0,309	0,354	0,386	0,322	0,409	0,481
Марганець (Mn)	32,600	27,500	28,400	28,105	27,250	30,250	29,130
Мідь (Cu)	1,350	1,150	1,380	1,405	1,206	1,255	1,578
Молібден (Mo)	0,165	0,295	0,205	0,176	0,118	0,184	0,210
Миш'як (As)	0,244	0,183	0,166	0,291	0,258	0,165	0,177
Неодим (Nd)	0,195	0,178	0,285	0,182	0,196	0,171	0,265
Нікель (Ni)	0,008	0,001	0,019	0,009	0,021	0,004	0,001
Олово (Sn)	0,196	0,174	0,188	0,195	0,199	0,205	0,276
Рубідій (Rb)	0,773	0,762	0,855	0,866	0,915	1,071	0,714
Свинець (Pb)	0,175	0,361	0,108	0,206	0,278	0,164	0,178
Селен (Se)	0,025	0,031	0,036	0,042	0,022	0,058	0,027
Стронцій (Sr)	33,600	34,120	32,450	30,900	34,508	36,700	35,340
Сурма (Sb)	0,006	0,008	0,011	0,005	0,009	0,014	0,008
Титан (Ti)	1,770	2,065	1,607	1,715	1,534	1,805	1,735
Хром (Cr)	0,138	0,144	0,256	0,199	0,128	0,139	0,245
Церій (Ce)	0,495	0,615	0,719	0,366	0,458	0,559	0,622
Цинк (Zn)	9,109	12,180	10,005	13,075	9,091	17,952	7,681
Цирконій (Zr)	1,206	0,956	0,867	1,110	1,315	1,154	1,258
Макроелементи, %							
Калій (K)	1,026	1,094	1,905	0,983	1,019	1,745	0,855
Кальцій (Ca)	0,206	0,073	0,101	0,266	0,085	0,081	0,356
Сірка (S)	0,183	0,266	0,384	0,152	0,286	0,134	0,208
Фосфор (P)	0,361	0,521	0,292	0,325	0,344	0,365	0,751
Хлор (Cl)	0,093	0,065	0,161	0,052	0,073	0,082	0,096
Мікроелементи, мг/кг							
Барій (Ba)	10,257	11,300	18,130	11,660	16,195	11,250	12,450
Бром (Br)	1,823	1,450	2,066	1,170	1,255	1,760	1,510
Ванадій (V)	0,270	0,311	0,378	0,207	0,157	0,183	0,209
Залізо (Fe)	151,950	145,740	163,650	148,540	152,000	148,770	149,230

Елемент	Райони збору журавлини						
	1	2	3	4	5	6	7
Йод (I)	0,058	0,060	0,029	0,047	0,049	0,069	0,051
Кадмій (Cd)	0,033	0,244	10,071	0,058	0,081	6,039	8,055
Кобальт (Co)	0,018	0,037	0,080	0,017	0,051	0,025	0,062
Лантан (La)	0,326	0,388	0,515	0,366	0,410	0,495	0,396
Марганець (Mn)	27,580	29,750	36,210	28,710	27,660	34,470	29,770
Мідь (Cu)	1,220	1,285	1,281	1,356	1,508	1,625	1,879
Молібден (Mo)	0,231	0,093	0,253	0,118	0,252	0,154	0,106
Миш'як (As)	0,184	0,256	0,622	0,380	0,156	0,340	0,477
Неодим (Nd)	0,178	0,191	0,480	0,185	0,169	0,287	0,379
Нікель (Ni)	0,009	0,013	0,037	0,080	0,0085	0,009	0,014
Олово (Sn)	0,194	0,185	0,390	0,197	0,287	0,275	0,283
Рубідій (Rb)	0,923	0,968	1,315	0,804	0,705	0,965	1,034
Свинець (Pb)	0,196	0,205	0,491	0,168	0,294	0,387	0,376
Селен (Se)	0,084	0,058	0,094	0,046	0,055	0,078	0,086
Стронцій (Sr)	34,200	35,180	38,650	30,970	37,660	38,780	37,678
Сурма (Sb)	0,002	0,013	0,009	0,070	0,050	0,064	0,095
Титан (Ti)	1,749	1,510	2,130	1,296	1,688	1,719	1,877
Хром (Cr)	0,126	0,117	0,948	0,106	0,147	0,278	0,396
Церій (Ce)	0,566	0,734	0,820	0,711	0,581	0,678	0,796
Цинк (Zn)	10,205	13,813	20,356	14,472	8,716	16,395	18,260
Цирконій (Zr)	1,562	1,080	1,965	1,077	0,963	1,914	1,805

Умовні позначення районів збору журавлини: 1 — Вітегорський, 2 — Верховажський, 3 — Великоустюгський, 4 — Бабаєвський, 5 — Устюженський, 6 — Грязовецький, 7 — Тотемський, 8 — Нікольський, 9 — Кічмено-Городецький, 10 — Череповецький, 11 — Білозерський, 12 — Кирилівський, 13 — Шекснінський, 14 — Вологодський.

Висновки

1. За допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу у плодах журавлини болотної, заготовлених на території 14-ти районів Вологодської області, визначено вміст 5-ти макро- (K, Ca, Cl, P, S) та 25-ти мікроелементів (As, Ba, Br, Ce, Co, Cd, Cr, Cu, Fe, I, La, Mo, Mn, Nd, Ni, Rb, Pb, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, V, Zn, Zr).

2. При порівнянні концентрацій токсичних елементів з вимогами гранично припустимих концентрацій для сировини та харчових продуктів встановлено, що вміст міді та свинцю не перевищував, а кадмію перевищував допустимі межі в усіх досліджуваних зразках. Вміст цинку перевищував норму в 70 %, а миш'яку — в 60 % зразків.

3. Виявлено, що найнебезпечнішим за екологічною чистотою був зразок плодів журавлини з Череповецького району.

1. Алексейчик Н.И., Санько В.А. Дары лесов, полей, лугов. — М.: Физкультура и спорт, 1994. — 286 с.
2. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л.Буданцев, Е.Е.Лесиовская. — СПб.: СПХФА, 2001. — 663 с.
3. Дудченко Л.Г., Кривенко В.В. Пищевые растения-целители. — К.: Наук. думка, 1988. — 272 с.
4. Липкан Г.Н. Применение плодово-ягодных растений в медицине. — К.: Здоров'я, 1988. — 152 с.
5. Могильный Н.П. Травник. — М.: АОЗТ «АСТВ», 1998. — 2 Ч. — 319 с.
6. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Paeoniaceae-Thymelaeaceae / Отв. ред. П.Д.Соколов. — Л.: Наука, 1986. — 336 с.
7. Степанок В.В. Рентгенофлуоресцентный метод в сельском хозяйстве. — Калинин, 1988. — 8 с.

Надійшла до редакції 26.03.2004.

Н.С.Фурса, Н.Г.Марсов, С.Н.Соленникова, Т.А.Горохова, В.Д.Белоногова

РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА
ПЛОДОВ КЛЮКВЫ БОЛОТНОЙ

Приведены результаты рентгенофлуоресцентного анализа 5-ти макро- и 25-ти микроэлементов в плодах клюквы болотной (*Oxycoccus palustris Pers.*), заготовленных на территории 14-ти регионов Вологодской области.

M.S.Fursa, M.G.Marsov, S.M.Solennikova, T.A.Gorohova, V.D.Belonogova

THE ROENTGENFLUORESCENT ANALYSIS OF ELEMENT STRUCTURE OF FRUITS
OF A CRANBERRY MARSH

SUMMARY

The comparative characteristic of element structure of fruits of a cranberry marsh (*Oxycoccus palustris Pers.*) from various growth places is carried out.

УДК 615.322

*В.А.ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, проф., О.М.ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, проф.,
В.І.ТОДОРОВА, канд. фармац. наук, В.Є.БУЦЬКА, канд. фармац. наук, доц.*

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

**СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ
ТИРЕОТРОПНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ
ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Характерною рисою сьогодення є перегляд класичних підходів до лікування та діагностики. Стрімкий розвиток медичної науки та фармацевтичної промисловості вирішує чимало проблем, але і нині не завжди вдається досягти очікуваної терапевтичної дії тих або інших препаратів, підібраних згідно зі стандартами лікування. Очевидно, це відбувається через втрату індивідуалізації лікування конкретного пацієнта, певної непередбачуваності набору тих адаптаційних реакцій, якими відповідає організм людини на будь-який вплив (у т.ч. і на дію лікарського засобу). Наукова медицина не завжди готова враховувати ці чинники, але лікар, що практикує, сьогодні повинен вийти за рамки стандартів за рахунок розширення власного світогляду і вивчення народних і нетрадиційних методів лікування, в т.ч. рослинних засобів.

Тільки за останнє десятиріччя значно розширився арсенал лікарських засобів саме за рахунок вивчення і впровадження у виробництво різноманітних форм рослинного походження, адже наукова медицина вийшла з медицини народної і всі засоби лікування походять з природних джерел.

На жаль, такі проблеми, як оптимізація лікування захворювань щитовидної залози, особливо аутоімунного тиреоїдиту, синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту (CEOI), ще потребують свого нагального вирішення. В патогенетичному плані CEOI часто має комплексний характер, оскільки він може бути пов'язаний як з дією радіаційного фактора низької інтенсивності внаслідок аварії на ЧАЕС, так і з забрудненням навколошнього середовища радіонуклідами та водночас відходами великих промислових підприємств, а в сільській місцевості — пестицидами й отрутохімікатами [2, 17]. Аутоімунні хвороби загалом займають значне місце у структурі загальної захворюваності і відзначаються хронічним перебігом та важкістю лікування. Терапія захворювань

щитовидної залози, таких як аутоімунний тиреоїдит — хронічне запалення щитовидної залози внаслідок аутоімунних механізмів, тиреотоксикоз, дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз, асимптоматичний атрофічний тиреоїдит (АТ), має досить широкий арсенал синтетичних засобів, які характеризуються певною специфікою впливу. Для лікування АТ та первинного гіпотиреозу використовують тиреоїдні препарати, кортикостероїди та імуномодулятори [1, 13]. У фармакотерапії гіпертиреозу використовують декілька класів хімічних сполук, які відрізняються за будовою, механізмом дії та окремими етапами йодного циклу. Відомо, що при введенні високих доз йоду виникає резистентність щитовидної залози до дії тиреотропного гормону (ТТГ) та, можливо, до ТТГ-подібних глобулінів [17, 21]. Найбільш виражену антитиреоїдну активність виявляють циклічні похідні тіосечовини та дигіокарбамінової кислоти. Механізм дії таких сполук, як похідні тіоурацилу (метил- та пропілтіоурацил), похідні азолів (меркаптоімідазол, мерказоліл, карбімазол), складний: вони гальмують реакції, які каталізуються тиреоїдною пероксидазою (окиснення йодид-іона та конденсація залишків тирозину). Крім цього, вони можуть знижувати активність дійодінази щитовидної залози [26, 28]. Значну роль у функціонуванні щитовидної залози відіграють також гормони, мікроелементи (кобальт та літій) та інші фізіологічно активні сполуки (моно- та поліаміди, опіоїдні пептиди) [28].

Для лікування гіпотиреозу як замісну терапію використовують тироксин та його аналоги. Проте слід зазначити, що компенсація гіпотиреозу за допомогою замісної гормонотерапії не відновлює порушеної функції щитовидної залози і пов'язана з певними труднощами, оскільки нерідко при оптимальній дозі тиреоїдних препаратів, яка переноситься хворим, не вдається досягти нормалізації обмінних процесів [17].

Таким чином, пошук фітотерапевтичних засобів лікування захворювань щитовидної залози завжди був актуальним, ураховуючи специфічну та імуно-корегуючу дію багатьох рослинних засобів, в також виникнення захворювань щитовидної залози як результат імунодефіцитних станів організму.

Відомо, що вивчення «антитиреоїдних» засобів рослинного походження почалося внаслідок спостереження над тваринами, в яких виникав зоб через вживання великої кількості капусти [11]. Надалі виявилося, що аналогічна зобогенна дія притаманна й іншим рослинним продуктам (соєві боби, бруква, рапс, салат та ін.). Перша активна речовина була виділена з насіння ріпи — олеїлтіосечовина. Рослини родини Капустяних (Хрестоцвітих) містять тіоглікозиди, які дають зобогений ефект. У конюшині та близьких до неї рослинах родини Бобових досліджувалась зобогенна дія ціаноглікозидів. Зобогенні речовини інгібують процес йодування тирозину, пригнічуючи тиреоїдну пероксидазу [11, 24, 25].

Фармакологічна активність рослинних препаратів традиційно пов'язується з хімічним складом вихідної сировини та з набором компонентів, які вилучаються за допомогою певних технологічних прийомів [14]. Зокрема, серед найпоширеніших у рослинному світі поліфенольних сполук — флавоноїдів багато є таких, що мають антиоксидантну активність (рутин, кверцетин, лютеолін, кемпферол тощо), є радіопротекторами, виступають інгібіторами ензимного або неензимного перекисного окиснення. Спостерігається також деяка специфічність дії флавоноїдів залежно від їх класу [14]. Так, характерною для ізофлавонових сполук є виражена естрогенна і взагалі гормонотропна дія, в той час як флавони мають гіпотензивні, бактерицидні та спазмолітичні властивості [14, 21]. Флавони залежно від структури мають різноманітну дію: стимулюють серцеву функцію (мірицетин, кверцетагенін), функцію нирок (морин, кемпферол), протипухлинна дія притаманна госиполу [8], противірусна при лікуванні вірусу герпесу — апігеніну, лютеоліну [27]. Важливим регулятором гормонального

балансу у людей і тварин вважають Ізофлавон геністейн, надходження якого з продуктами харчування може знижувати ризик естроген-залежних ракових станів [6]. Є думка, що ізофлавоніди — це прогестерони [14]. Геністейн та куместани впливають на утворення протеїну [12].

Отже, виникає запитання: якій саме біологічно активній сполуці (БАС) належить виражена тиреотропна дія тієї або іншої лікарської рослини? Від часів допитливого Парацельса людство намагається віднайти саме ту біологічно активну сполуку, якій завдачує рослина своїми цілющими властивостями. Останнє століття людство вивчало «ударні» сили рослин і створювало їх синтетичні копії. Для кожного відомого на сьогодні синтетичного лікарського засобу знайдеться його природний аналог. «Копії» спрацьовують швидко, але діють вони на рівні верхівки айсберга, не зачіпаючи метаболічні процеси, які відбуваються в організмі. Вирівнювати останні, регулювати їх аж до досягнення тієї гармонії, яка зв'ється здоров'ям, під силу лише комплексу речовин. Знайти ідеальну рецептуру такого комплексу можна, без сумніву, тільки у природі. Якщо в синтетичному препараті діє певна біологічно активна речовина, то у фіто-терапевтичному засобі — увесь ансамбль речовин, вкладених природою в рослину.

Наприклад, така рослина, як вовконіг європейський з родини Ясноткових, має антитиреоїдну дію, екстракт з якої випускають під назвою «Лікопін». Фірма «Швабе» також випускає препарат під назвою «Тиреогут», що є комбінацією екстракту собачої кропиви звичайної (90 %) та вовконога (10 %). Подібна комбінація (вовконіг, собача кропива та валеріана) використана також у препараті «Мутелон» (фірма «Кіляйн»). Собача кропива та валеріана застосовуються як симптоматичні речовини при гіпотиреозі, який супроводжується неврозом. Тиреотропна дія екстрактів вовконога реалізується через систему гіпофіз—проміжний мозок і нагадує дію горобейника лікарського з родини Бурачниковых, який також має антитиреоїдну дію [11, 13, 14].

Рослинна сировина тиреотропної дії розподіляється на кілька груп.

До першої групи входять рослини, що накопичують значну кількість йоду (донатори йоду): ламінарія цукристі, фейхоя Селлова, аронія чорноплідна, вільха сіра, петрушка городня, каперці трав'янисті, магнолія великоцвіткова, подофіл щитовидний, морква посівна, буряк звичайний.

Другу групу становлять рослинні засоби, які застосовуються переважно при гіперфункції щитовидної залози, — перстач білий, актея колосиста, вовконіг європейський, зірочник середній, горобейник, цикорій звичайний, суховершки звичайні, солодка гола.

До третьої групи входять рослини, які застосовуються при гіпофункції щитовидної залози — дрік красильний, красоля лікарська, нетреба звичайна та ін. Стимулює функцію щитовидної залози фукус пухирчастий, але неприємний запах та смак не дозволяють використовувати його у відвалах, тому цю рослину краще використовувати в порошках.

Є дані про використання чаю з листя зіноваті вінчатої та ковили пірчатості (останню вживають з молоком).

Четверту групу становлять рослини, які використовують при зобі незалежно від функції щитовидної залози, — підмаренник чіпкий, півники болотяні, ранник вузловатий, арніка гірська та ін. За хімічним складом зазначені рослини також можна розділити на кілька підгруп [4].

До першої підгрупи слід віднести сировину, що накопичує значну кількість матричних полісахаридів типу пектинів (буряк, морква, ламінарія, фейхоя, аронія, петрушка), а також типу інуліну (арніка, цикорій). Завдяки зазначеним полісахаридам сировина проявляє детоксикуючу та комплексоутворювальну дію

з металами, в т.ч. і радіонуклідами. Крім того, полісахариди є основою структурування водних витяжок у фрактальні структури різних типів [7].

До другої підгрупи можна віднести сировину, що містить різного роду кумарини, — петрушку, моркву, горобейник, підмаренник, ранник, арніку.

Третю підгрупу може скласти сировина, що містить значну кількість ефірних олій, — петрушка, каперці, магнолія, подофіл, морква, вовконіг, суховершки, красоля, фуксус, арніка та ін.

Важливу для тиреотропної дії хімічну групу становить сировина, що містить дубильні речовини, — перстач білий, вільха, горобейник, подофіл, нетреба, аронія, красоля, ранник, зіноватъ, ковила.

Що ж до флавоноїдів, то у більшій або меншій кількості вони присутні у будь-якій рослинній сировині, але найважливішими джерелами флавоноїдів з наведених вище рослин є вовконіг, солодка, зірочник, арніка.

Доповнюють набір біологічно активних сполук у кожній з рослин тритерпенові та стероїдні глікозиди (сапоніни), що відіграють важливу роль у само-організації систем водних витяжок з рослинної сировини у високовпорядковані фрактальні структури типу рідкокристалічних та міцелярних [7, 16] і теж можуть розглядатись як матричні сполуки.

Флавоноїди та деякі кумарини мають високу антиоксидантну активність, ефірні олії — це активні спазмолітики, що також відіграють важливу роль у комплексній дії, а іхні лактонні компоненти, зокрема арніки гірської, мають ноотропну активність за рахунок гідрофобних взаємодій [10].

На ринку України вже сьогодні зареєстрована велика кількість біологічно активних добавок (БАД) до їжі рослинного походження та фітоконцентратів, які використовують для регулювання процесів порушення функціонування щитовидної залози, зокрема фітоконцентрат «Лізорм» виробництва НВП «Екомед» містить у своєму складі БАС з листя суниці та кропиви, трави чистотілу, звіробою, золототисячника, квіток цмину піскового, коренів барбарису та перстачу білого, плодів аронії чорноплідної. Комплекс біологічно активних сполук у даному фітоконцентраті підібрано таким чином, що лізорм, як свідчать результати клінічних випробувань, нормалізує імунну реактивність, зменшує активність аутоімунних процесів, розщеплює циркулюючі імунні комплекси, нормалізує активність системи комплементу [22] та сприяє нормалізації рівня продуктів ПОЛ, що дозволяє використовувати його при гострих та хронічних захворюваннях, а також як імуномодулятор [4, 5, 9].

До складу фітоконцентрату «Щизарен» також виробництва НВП «Екомед» входять БАС з таких рослин: трава материнки, квітки глоду та нагідок, кукурудзяні приймочки, плоди обліпихи, корені кульбаби та елеутерокока, кореневище перстачу. Фітоконцентрати «Лізорм» та «Щизарен» широко використовуються в комплексній терапії у хворих на аутоімунний тиреоїдит. Щизарен, зокрема, створений за принципом тропності до тканини щитовидної залози, завдяки чому він сприяє нормалізації як зниженої, так і підвищеної її функції [18]. У ряді випадків він нормалізує структуру щитовидної залози при доброкісних вогнищевих утвореннях, поліпшує метаболізм у клітинах-тироцитах і тому показаний як для профілактики, так практично і при всіх хворобах щитовидної залози [3].

Висновок

Аналіз літературних джерел та реалії фармацевтичного ринку свідчать, що вітчизняна фармацевтична промисловість має широкі перспективи щодо створення нових лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань щитовидної залози. Вирішення цієї проблеми є нагальним і актуальним.

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.К. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
2. Барановский А.Ю. Болезни обмена веществ. — СПб., 2002. — 235 с.
3. Боднар П.М., Резніченко В.М., Михальчишин Г.П. // Модульовані лікувально-профілактичні фітозасоби, їх застосування в медичній практиці. — К., 2001. — С. 97—99.
4. Гарник Т.П., Мітченко Ф.А., Шураєва Т.К. // Фітотерапія. — 2002. — № 1—2. — С. 70—72.
5. Георгіевський В.П., Комисаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Біологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука, 1999. — 60 с.
6. Гольберг Є.Д., Дигай О.М., Литвиненко В.І. та ін. // Фармац. журн. — 1996. — № 3. — С. 65—69.
7. Гриценко О.М., Курик М.В. // Мед. Всесвіт. — Т. 2, № 1—2. — 2002. — С. 164—166.
8. Голінг Т. // Ліки. — 1996. — № 1. — С. 17—23.
9. Драннік Г.М., Фролов В.М. // Пробл. еколог. та мед. генетики і клін. імунології: Зб. наук. праць. — К.; Луганськ та ін., 2004. — Вип. 8 (61). — С. 80—87.
10. Казакова С.Е., Кущина Г.А., Гриценко Е.Н. // Там же. — К.; Луганськ та ін., 2003. — Вип. 7 (53). — С. 107—119.
11. Ким С.М., Турчин И.С. Лекарственные растения в эндокринологии. — К.: Здоров'я, 1986. — С. 17—18.
12. Корнилов М.Ю. Природные и модифицированные изофлавоноиды. — Ростов: Изд-во Ростов. ун-та, 1985. — 184 с.
13. Крылов А.А., Марченко В.Л., Максютина Н.П. и др. Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов. — К.: Здоров'я, 1991. — 240 с.
14. Литвиненко І.Й. Природные флавоноиды. — Х., 1995. — 60 с.
15. Луковецький О.В. Аутоімунний тирідит (патогенез, патоморфоз, діагностика, консервативне і хірургічне лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Львів, 2001.
16. Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. // Мед. Всесвіт. — 2001. — Т. 1. — С. 70—75.
17. Посібник з ендокринології / За ред. П.Боднара. — К., 2004. — 184 с.
18. Проша М.В. // Пробл. еколог. та мед. генетики і клін. імунології: Зб. наук. праць. — К.; Луганськ та ін., 2004. — Вип. 8 (61). — С. 182—185.
19. Рецептурный справочник фитотерапевта / Сост. В.А. Передерий. — К.: АО «Обереги», 1995. — 432 с.
20. Сагин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс, иммунодефицит. — М., 2000. — 184 с.
21. Старкова Н.Т., Котова Г.А., Матвеева Л.С. // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 2. — С. 69—73.
22. Фролов В.М., Соцька Я.А., Антонова Л.П. // Пробл. еколог. та мед. генетики і клін. імунології: Зб. наук. праць. — К.; Луганськ та ін., 2004. — Вип 8 (61). — С. 265—270.
23. Arend S.M., Westedt M.I. // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — № 52(11). — Р. 839.
24. Chung Y.K., Shong Y.K. // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88(2). — Р. 244—247.
25. Curran P.G., Degroot L.J. // Endoc. Rev. — 1992. — Vol. 12(2). — Р. 135—150.
26. Donatini B., Krupp P. // Lancet. — 1991. — № 338(8781). — Р. 1526—1527.
27. El-Mousallamy A.M.D., Baracat H.H., Souleman A.M.D. et al. // Phytochemistry. — 1991. — Vol. 30, № 11. — Р. 3767—3768.
28. Mc Cruden D.C., Hilditch T.T. Cennell J.M.C. et al. // J. Endocrinol. — 1985. — Vol. 104 (March, Suppl.). — Р. 59.

Надійшла до редакції 16.12.2004.

В.А.Загорий, Е.Н.Гриценко, В.И.Тодорова, В.Е.Бутская

СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАКТОРОВ ТИРЕОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Проведен анализ литературных источников относительно исследования факторов тиреотропного действия лекарственного растительного сырья и использования лекарственных растений для лечения заболеваний щитовидной железы с целью прогнозирования возможности создания новых лекарственных средств.

V.A.Zagoriy, O.M.Grytsenko, V.I.Todorova, V.E.Butska

CURRENT STATE OF RESEARCH OF THE FACTORS OF OFFICINAL VEGETABLE STUFF THYROID-STIMULATING EFFECT FOR THE CREATION OF THE NEW REMEDIES

SUMMARY

Publication were analyzed with the aim of studying the factors of thyroid-stimulating action of the officinal vegetable stuff and the use of herbs in the treatment of thyroid gland diseases for the prognosis of the possible creation of the new remedies.



ВИВЧЕННЯ ПОЛІСАХАРИДНОГО ТА ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ ВИЧАВОК ВИНОГРАДУ КУЛЬТУРНОГО

Ключові слова: виноград культурний, полісахариди, мікро- та макроелементи

В сучасних умовах актуальним є комплексне вивчення не тільки лікарських рослин, але і відходів від виробництва лікарських засобів рослинного походження та харчових продуктів. Тому нашу увагу привернув виноград культурний, а саме виноградні вичавки, які являють собою відходи виноробних підприємств при отриманні з ягід винограду вин, соків, напоїв. Вичавка складається на 43—45 % зі шкірочки виноградних ягід, 22—32 % з насіння, 24—26 % з гребенів та незначної кількості м'якоті [2, 3]. У вичавках залишається значна кількість біологічно активних речовин. Серед них цукри, органічні кислоти (винна, щавлева, янтарна), олігомерні проантон-ціанідини, дубильні та пектинові речовини, ферменти, вітаміни. Крім того, вичавки — це джерело рослинних волокон, макро- та мікроелементів, які відіграють виняткову роль у життєдіяльності людини. Мікроелементи впливають на всмоктування, секрецію, виведення шлаків, забезпечують кислотно-основну рівновагу (калій, натрій, кальцій), беруть участь у процесах кровотворення (залізо, мідь). Недостатня кількість або надлишок мікроелементів, їх дисбаланс викликають порушення обміну речовин і захворювання, які мають загальну назву — мікроелементози [4].

У зв'язку з тим, що вивчення полісахаридного та елементного складу вичавок проводилося недостатньо, метою нашої роботи було вивчення кількісного вмісту полісахаридів, їх мономерного складу та визначення кількісного вмісту мікро- та макроелементів.

Експериментальна частина

Об'єктом нашого дослідження були вичавки винограду культурного сорту Ізабелла та Каберне-Совіньон. Кількісний вміст полісахаридів визначали за ДФ XI. Результати визначення наведені в табл. 1.

Як видно з даних, наведених у табл. 1, у вичавках сорту Ізабелла міститься більше полісахаридів (7,76 %), ніж у вичавках сорту Каберне-Совіньон.

Для визначення мономерного складу полісахаридний комплекс гідролізували 10 % розчином сірчаної кислоти протягом різного часу: від 30 хв до 5 год. Гідролізати нейтралізували карбонатом барію, фільтрати упарювали до 5 мл та аналізували методом хроматографії на папері в системі розчинників ацетон—бутанол—вода (7:2:1) порівняно з вірогідними зразками моносахаридів. Як проявник для ідентифікації моносахаридів використовували розчин анілінфталату. У результаті проведених досліджень у вичавках винограду культурного обох сортів були виявлені такі моносахариди: галактоза, глюкоза, арабіноза та ксилоза, а також великий вміст вільної глюкози.

Для вивчення якісного складу і кількісного вмісту елементів було використано метод атомно-емісійної спектрофотометрії. Проби випарювали з кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А при експозиції 60 с. Як джерело збудження спектрів було використано IBC-28.

Таблиця 1

Метрологічна характеристика середнього результату визначення полісахаридів

m	v	X _i	X _{ср}	S ²	S _{ср}	P	t(P, v)	Довірчий інтервал	ε, %
<i>У вичавках винограду культурного сорту Ізабелла</i>									
5	4	7,760 7,620 7,810 7,780 7,850	7,764	0,00763	0,03906405	0,95	2,78	7,764 ± 0,1085981	1,398739

У вичавках винограду культурного сорту Каберне-Совіньон

5	4	6,340 6,420 6,356 6,620 6,270	6,4012	0,0178072	0,059677802	0,95	2,78	6,4012 ± 0,1659043	2,591769

Спектри реєстрували на фотоплівці за допомогою спектрографа ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм і трилінзовою системою освітлення щілини.

Фотометрували лінії спектрів при довжині хвилі від 240 до 347 нм у пробах порівняно із стандартними зразками суміші мінеральних елементів за допомогою мікрофотометра МФ-4 [1, 4]. Результати елементного аналізу наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати елементного аналізу вичавок винограду культурного

№ п/п	Елемент	Вміст мінеральних елементів у вичавках винограду культурного, мг/кг	
		сорту Ізабелла	сорту Каберне-Совіньон
1	P	75	85
2	Mg	270	225
3	Ca	360	420
4	B	0,9	2,5
5	Al	23	50
6	Mn	2	5
7	Pb	0,04	0,05
8	Fe	90	75
9	Sn	<0,02	0,05
10	Cr	4,5	0,1
11	Ni	0,1	0,2
12	Cu	0,1	1,2
13	Ag	<0,01	<0,01
14	Zn	0,4	1
15	Mo	0,2	0,05
16	V	0,1	0,1
17	Sr	0,9	1
18	K	1300	1500

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у досліджуваній сировині було визначено 18 мінеральних елементів. У позначній кількості у вичавках винограду культурного обох сортів містяться елементи № 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16. Значний вміст мають такі елементи, як залізо, алюміній, марганець та калій. Цей факт можна брати до уваги при отриманні субстанції, вивчені їх фармакологічної активності та прогнозуванні фармакологічної дії лікарського засобу.

Висновки

1. У вичавках винограду культурного сортів Ізабелла та Каберне-Совіньон визначено кількісний вміст полісахаридного комплексу та його мономерний склад.

2. Методом атомно-емісійної спектроскопії визначено вміст 18 мінеральних елементів у вичавках винограду культурного двох сортів, серед яких у найбільшій кількості містяться залізо, алюміній, марганець та калій.

1. Биологически активные природные соединения винограда: перспективы производства и применения в медицине и питании // Материалы Междунар. науч.-практ. конф. — Симферополь: Сонат, 2001. — С. 5—23.
2. Виноградарство и виноделие // Сб. науч. тр. Укр. академии аграрных наук, Ин-т винограда и вина «Магарач». — Ялта: ИВиВ, 2001. — Т. 32. — 91 с.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 408 с.
4. Кисличенко В.С. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 77—80.
5. Кисличенко В.С. // Вестн. пробл. биологии и медицины. — 1997. — № 18. — С. 136—153.
6. Кисличенко В.С., Борисенко О.І., Хворост О.П. та ін. // Вісн. фармації. — 2002. — № 4(32). — С. 23—27.
7. Криворучко О.В., Кисличенко В.С., Ткаченко О.Ю. // Фармац. журн. — № 5. — 1999. — С. 89—90.

Надійшла до редакції 09.03.2005.

B.Y.Kuznetsova, V.S.Kislichenko

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО И ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ВЫЖИМОК ВИНОГРАДА КУЛЬТУРНОГО

Ключевые слова: виноград культурный, полисахариды, микро- и макроэлементы

Определено количественное содержание микро- и макроэлементов, получен полисахаридный комплекс и установлен его мономерный состав. Проведена статистическая обработка полученных результатов.

V.Y.Kuznetsova, V.S.Kislichenko

STUDY OF POLYSACCHARIDES AND MICROELEMENTS COMPOSITION HUSKS OF VITIS VINIFERA

Keywords: Vitis vinifera, the polysaccharides, the micro- and macroelements

SUMMARY

Study of quantitative contents of the micro- and macroelements, got obtain of the polysaccharides complex and study their monomeric composition. The statistical treatment has been done.

*М.І.БОБРИК, канд. мед. наук, доц., Д.В.КИРІЕНКО, канд. мед. наук,
В.М.РЕЗНІЧЕНКО, аспірант*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
Київський міський центр ендокринології та обміну речовин Центральної міської
клінічної лікарні*

ДІАГНОСТИЧНА РОЛЬ КОЛЬОРОВОЇ ЕХОДОПЛЕРОГРАФІЇ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, діагностика, індекс резистивності, контроль за ефективністю лікування, рецидив, кольорова еходопплерографія

У структурі тиреоїдної патології дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ) посідають важливе місце через широку розповсюдженість та неухильне зростання. Захворювання вражають переважно осіб працездатного віку, а прогресуючі автоімунні процеси є базою для формування численних ускладнень. Так, розповсюдженість ДТЗ в Україні у 1998 р. збільшилася вдвое порівняно з 1972 р., а на ХАТ страждає приблизно 3—4 % населення [2]. Виходячи з цього, пошук нових методик діагностики патології щитоподібної залози (ЩЗ) і на сьогодні не втрачає своєї актуальності.

Ультразвукова картина при ДТЗ та ХАТ не є сувро специфічною, однак за допомогою кольорової еходопплерографії виявляються певні закономірності кровообігу [1, 3]. Перевагами даного методу є:

- визначення показників кровообігу, об'єктивізація оцінки параметрів та одночасне УЗД структури ЩЗ у режимі реального часу;
- неінвазивність;
- можливість застосування в скринінгових обстеженнях за рахунок невеликих затрат часу та використання портативних апаратів з комп'ютеризованою системою обробки даних;
- можливість доказово уточнити просторове розташування інтра- та пепринодулярних судин у паренхімі та осередкових утвореннях залози, характер розгалуження судин у паренхімі залози та лімфатичних вузлах, джерела їх кровопостачання.

Виходячи з вищевикладеного, метою нашого дослідження стало визначення можливостей кольорової еходопплерографії (КЕДГ) при ДТЗ та ХАТ.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 80 жінок та 11 чоловіків — усього 91 пацієнта віком від 17 до 73 років з хронічним автоімунним тиреоїдитом. 83 (91 %) з них (11 чоловіків і 72 жінки) мали гіпертрофічну форму ХАТ, 8 (9 %) — атрофічну форму, гіпотиреоз у стані декомпенсації. У дослідження було включено 15 пацієнтів з вперше виявленим ХАТ (гіпертрофічна форма на фоні маніфестного гіпотиреозу), 29 пацієнтів з попередньо діагностованим ХАТ (гіпертрофічна форма з декомпенсованим гіпотиреозом на фоні прийому L-тироксину до 75 мкг/день — термін захворювання від 1 до 6 років) і 39 пацієнтів в еутиреоїдному стані, які не одержували лікування L-тироксином.

На початку дослідження 29 пацієнтів з ХАТ (гіпертрофічна форма з декомпенсованим гіпотиреозом) приймали L-тироксин до 75 мкг/день, 15 пацієнтам

з вперше виявленим ХАТ на фоні маніфестного гіпотиреозу було призначено L-тироксин в замісній дозі відповідно. Після проведеної корекції доз тироксина (пацієнти як з гіпертрофічною, так і з атрофічною формою ХАТ) і відповідного лабораторного контролю через 3 місяці прийому адекватної замісної дози препарату (досягнення лабораторного еутиреозу) доза тироксина становила до 125 мкг/день. Через 6 місяців було проведено контрольне лабораторне та КЕДГ обстеження цих пацієнтів у стані вже компенсованого гіпотиреозу. У контрольну групу входило 34 практично здорові особи (6 чоловіків і 28 жінок) віком від 19 до 69 років.

Також було обстежено 103 хворих на дифузний токсичний зоб віком від 17 до 64 років, з яких 27 чоловіків (26,2 %) та 76 жінок (73,8 %). У контрольну групу було включено 52 здорові пацієнти віком від 17 до 58 років, з яких 15 чоловіків (28,3 %) і 37 жінок (71,7 %). Середній вік хворих контрольної групи та хворих на дифузний токсичний зоб становив $34,8 \pm 0,57$ та $36,1 \pm 0,61$ років відповідно.

Діагноз ХАТ та ДТЗ був встановлений на підставі:

— клінічних ознак (пальпаторні розміри ЩЗ визначались відповідно до класифікації ВООЗ);

— лабораторних даних [4–6] — використовувалися реагенти фірм Франції та Чехії для аналізу крові на тиреотропний гормон, вільні трийодтиронін (T_3) і тироксин (T_4), антитіла до мікросомального антигену, антитіла до тиреоглобуліну, метод визначення — радіоімунологічний.

При дослідженні хворих на ХАТ та для обстеження хворих на ДТЗ лабораторні дослідження проводили за допомогою імунолюмінесцентного методу на приладі XS 225 фірми «Sanofi» (Франція) із застосуванням стандартних методик та реактивів фірми «Sanofi»;

— УЗД проводили з вимірюванням розмірів ЩЗ за Brunn та КЕДГ ЩЗ на апараті для кольорової еходопплерографії ACUSON 128XP/10 (США) з лінійним датчиком 38 мм з частотою УЗ коливань 7,5 МГц. Для оцінки кровообігу у ЩЗ вивчалися такі параметри: максимальна систолічна швидкість кровотоку (V_{max}), кінцева діастолічна швидкість кровотоку (V_{min}), усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (ТАМХ), пульсаційний індекс — PI ($(V_{max} - V_{min}) / TAMX$), резистивний індекс — RI ($(V_{max} - V_{min}) / V_{max}$) і систоло-діастолічне співвідношення. Допплеровські індекси використовують для отримання інформації стосовно току крові та судинного імпедансу, яка не може бути отримана за допомогою тільки абсолютних значень швидкостей. Однією з переваг зазначених індексів також є той факт, що корекції на кут та розмір судини анулюють одну і, таким чином, немає необхідності їх знаходити. Це набуває особливого значення при оцінці маленьких судин.

Результати обстеження та їх обговорення

Статистичний аналіз проводили на персональному комп’ютері за програмами, розробленими в пакеті MS OFFICE 97, з використанням бібліотеки статистичних функцій. Достовірність різниці при порівнянні середніх величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, а при порівнянні частоти показника — за допомогою методу альтернативного варіювання.

За результатами дослідження (табл. 1) виявлено, що у пацієнтів з гіпертрофічною формою ХАТ в еутиреоїдній фазі достовірно підвищуються рівні V_{max} і ТАМХ при зростанні опірності міжфолікулярних артерій (RI), що відбувається за рахунок інфільтрації органа лімфоцитами, плазматичними клітинами, стимуляції гіперпластичних процесів у непошкодженному фолікулярному епітелії, гіперпродукції тиреотропіну, внаслідок чого звужуються просвіти судин.

У разі некомпенсованого гіпотиреозу при гіпертрофічній формі ХАТ також спостерігається достовірне підвищення рівнів V_{max} , ТАМХ та RI порівняно з групою контролю. Виявлено тенденцію до зниження показників швидкостей та підвищення RI при некомпенсованому гіпотиреозі порівняно з попередньою групою (гіпертрофічна форма АІТ в стані еутиреозу), що відображає підвищення опору в інтратиреоїдних судинах за рахунок зменшення їх пропускності через лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ і деструкцію ендотелію.

При прийомі тироксіну в замісних дозах у пацієнтів з гіпертрофічною формою ХАТ відзначена тенденція до нормалізації лінійних показників кровообігу та індексів опору, ймовірно, за рахунок впливу тироксіну на швидкість кровообігу в ЩЗ при наявності фібрознонезмінених ділянок гормонально активної, тироксинчувствливої тиреоїдної тканини.

Дані КЕДГ восьми пацієнтів з атрофічною формою ХАТ при некомпенсованому гіпотиреозі характеризуються достовірним підвищенням судинного опору при відсутності компенсаторного підвищення лінійних швидкостей, ймовірно, за рахунок значного фіброзування ЩЗ з деформацією та деструкцією інтраорганних судин та ендотелію, що обумовлює відсутність компенсаторних ресурсів судинної стінки.

При компенсації гіпотиреозу у пацієнтів даної групи відзначена тенденція до нормалізації індексів опору при знижених лінійних показниках кровообігу через вищезазначені процеси в ЩЗ, що унеможливлює вплив тироксіну на судинну стінку.

При обстеженні хворих з вперше виявленим дифузним токсичним зобом за допомогою кольорової еходопплерографії було встановлено, що помірне підвищення васкуляризації паренхіми ЩЗ зустрічалось у всіх хворих з легким ступенем тяжкості дифузного токсичного зоба, а виражена гіперваскуляризація мала місце у $54,5 \pm 10,6\%$ хворих з середнім ступенем тяжкості хвороби та у всіх хворих з тяжким дифузним токсичним зобом. У цілому виражена гіперваскуляризація ЩЗ спостерігалась у $44,4 \pm 5,3\%$ хворих з вперше виявленим дифузним токсичним зобом.

Таблиця 1

Показники еходопплерографії ЩЗ пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом

Показники кровообігу	Показники сходопплерографії ЩЗ пацієнтів з різними формами ХАТ					
	гіпертрофічна			атрофічна		контрольна група, n=34
	гіпотиреоз некомпенсований, n=44	гіпотиреоз компенсованний, n=44	суптиреоз, n=39	гіпотиреоз некомпенсований, n=8	гіпотиреоз компенсованний, n=8	
$V_{max}, \text{м/с}$	$0,2 \pm 0,01$ $P < 0,01$	$0,15 \pm 0,05$ $P > 0,05$	$0,21 \pm 0,01$ $P < 0,01$	$0,13 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,13 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,14 \pm 0,01$
$V_{min}, \text{м/с}$	$0,08 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,07 \pm 0,03$ $P > 0,05$	$0,09 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,04 \pm 0,01$ $P < 0,05$	$0,05 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,07 \pm 0,01$
TAMX, м/с	$0,14 \pm 0,01$ $P < 0,01$	$0,11 \pm 0,04$ $P > 0,05$	$0,15 \pm 0,01$ $P < 0,01$	$0,09 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,09 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$0,09 \pm 0,01$
PI	$0,86 \pm 0,1$ $P > 0,05$	$0,72 \pm 0,10$ $P > 0,05$	$0,81 \pm 0,06$ $P > 0,05$	$1,0 \pm 0,23$ $P > 0,05$	$0,89 \pm 0,18$ $P > 0,05$	$0,88 \pm 0,05$
RI	$0,62 \pm 0,04$ $P < 0,01$	$0,53 \pm 0,07$ $P > 0,05$	$0,6 \pm 0,04$ $P < 0,05$	$0,69 \pm 0,07$ $P < 0,05$	$0,61 \pm 0,04$ $P < 0,05$	$0,52 \pm 0,02$

Примітка. Р — достовірність різниці показників.

Інтенсивність гіперваскуляризації підвищувалася з ростом тяжкості хвороби. При цьому показник кількості судин на 1 см² у контрольній групі ($0,61 \pm 0,05$ судин/см²) достовірно відрізнявся від показника у групі пацієнтів з дифузним токсичним зобом ($3,12 \pm 0,61$ судин/см²). Відсутність вираженої різниці між даними, отриманими з правої та лівої частин ЩЗ, дозволило нам у пацієнтів без превалювання однієї з частин проводити підрахунки тільки на одному її боці. Встановлення кількості судин на 1 см² може застосовуватись як перший показник, що визначається, а за наявності граничних результатів його можна доповнити подальшим визначенням швидкостей кровотоку та індексів. Достовірної різниці між кількістю судин/см² при різних ступенях тяжкості дифузного токсичного зоба не спостерігалося.

Подальший аналіз кількісних еходопплерометричних показників дозволив отримати дані, наведені в табл. 2.

Наведені в табл. 2 дані не дозволяють зробити однозначних висновків про вірогідність наявності у хворого конкретного ступеня тяжкості дифузного токсичного зоба, про що свідчить неоднорідність рівнів окремих еходопплерометричних показників у хворих з різним ступенем тяжкості патології. Виходячи з цього, ми розробили модель прогнозування тяжкого перебігу дифузного токсичного зоба на підставі комплексної оцінки еходопплерометричних показників. За критерієм пікової швидкості кровотоку найвища вірогідність тяжкого перебігу дифузного токсичного зоба спостерігається при значеннях від 0,4 до 0,8 м/с, а також вище 1 м/с. Кінцеводіастолічна швидкість набуває максимальної несприятливості прогностичної значущості при рівнях 0,2—0,4 м/с з подальшим зниженням прогностичних коефіцієнтів. Критерій середньої швидкості має ширший несприятливий діапазон — від 0,2 до 0,8 м/с, проте з максимальним прогностичним рівнем для 0,41—0,60 м/с. Дещо нижчу індивідуальну інформативність мають показники пульсаційного та резистивного індексів, несприятливі прогностичні рівні яких спостерігаються насамперед при високих значеннях наведених показників.

У результаті застосування кольорової еходопплерографії для контролю за ефективністю лікування хворих на ДТЗ було встановлено, що динаміка

Таблиця 2

Кількісні еходопплерометричні показники ЩЗ залежно від ступеня тяжкості дифузного токсичного зоба

Ступінь тяжкості хвороби	Середні еходопплерометричні показники				
	пікова швидкість, м/с	мінімальна швидкість, м/с	середня швидкість, м/с	пульсаційний індекс, п.о.	резистивний індекс, в.о.
Легкий	$0,26 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	$0,89 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,02$
Середній	$0,58 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,03$	$1,11 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,01$
	$P1 < 0,05$	$P1 < 0,05$	$P1 < 0,05$	$P1 < 0,05$	$P1 < 0,05$
Важкий	$0,80 \pm 0,12$	$0,29 \pm 0,09$	$0,49 \pm 0,10$	$1,17 \pm 0,09$	$0,69 \pm 0,05$
	$P2 > 0,05$	$P2 > 0,05$	$P2 > 0,05$	$P2 > 0,05$	$P2 > 0,05$
	$P3 < 0,05$	$P3 < 0,05$	$P3 < 0,05$	$P3 < 0,05$	$P3 < 0,05$
Контрольна група	$0,15 \pm 0,06$	$0,07 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,01$

Примітка. Р1 — достовірність різниці показників між легким та середнім ступенем тяжкості дифузного токсичного зоба; Р2 — достовірність різниці показників між середнім та важким ступенем тяжкості дифузного токсичного зоба; Р3 — достовірність різниці показників між легким і важким дифузним токсичним зобом.

еходопплерометричних показників та розмірів ЩЗ протягом досліджуваного періоду лікування (від 2 тижнів до 6 місяців) показала, що кінцевосистолічна швидкість кровотоку у ЩЗ помітно знижувалася протягом лікування, кінцеводіастолічна швидкість кровотоку також зменшувалась, але меншою мірою, індекси знизилися за період спостереження.

Результати кореляційно-регресійного аналізу показали, що рівні тиреоїдних гормонів найбільш суттєво впливають на формування рівня швидкостей кровотоку, тоді як на формування індексів опору руху крові суттєвий вплив спрямований на рівень тиреотропного гормону. Отже, стає зрозумілим, чому у процесі лікування дифузного токсичного зоба тиреостатиками спостерігається більш повільне зниження рівнів індексів, ніж відповідне зниження швидкостей. Очевидно, це пов'язано з повільнішими змінами рівня тиреотропного гормону у процесі терапії (повільніша його нормалізація).

При з'ясуванні діагностичної значущості різних еходопплерометричних показників виявилося, що при ранніх некомпенсованих формах зоба максимальна комплексна оцінка за рівнем якості (діагностичної значущості) притаманна індексу резистивності (58,01 %), рівень значущості якого зростає протягом захворювання (68,71 %). Швидкості кровотоку при даній патології мають нижчу діагностичну значущість. Кінцеводіастолічна швидкість та пульсаційний індекс виявляють якісний приріст своєї діагностичної значущості протягом лікування хвороби за комплексною оцінкою з низького рівня до середнього та дуже високого.

Таким чином, проведений нами різносторонній аналіз еходопплерометричних показників як діагностичних критеріїв дозволяє зробити висновок про досить високу їх діагностичну значущість у процесі спостереження за хворим та пріоритетність окремих параметрів еходопплерометрії (таких, як кінцеводіастолічна швидкість кровотоку на ранніх стадіях лікування дифузного токсичного зоба та індекси опору руху крові — на більш пізніх стадіях) від тривалості перебігу хвороби, що дозволяє диференційовано підходити до використання їх у діагностичному процесі.

У стані медикаментозного еутиrozу спостерігаються стабільні еходопплерометричні показники, які наближаються до нормальних, але все ж таки перевищують їх.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що хворі зі склонністю до рецидиву дифузного токсичного зоба демонструють під час ремісії достовірно вищі показники пікової швидкості та індексу резистивності, ніж хворі у стабільній ремісії (табл. 3), тобто зміни васкуляризації виникають раніше, ніж збільшуються рівні тиреоїдних гормонів у крові при виникненні рецидиву дифузного токсичного зоба.

Таблиця 3

Середні еходопплерометричні показники у хворих з ремісією дифузного токсичного зоба

Ремісія дифузного токсичного зоба	Середні еходопплерометричні показники, M ± m				
	пікова швидкість, м/с	мінімальна швидкість, м/с	середня швидкість, м/с	пульсаційний індекс, в.о.	резистивний індекс, в.о.
Стабільна	0,25±0,01	0,11±0,06	0,15±0,03	0,80±0,01	0,56±0,03
Зі склонністю до рецидиву	0,37±0,03	0,15±0,03	0,20±0,05	0,87±0,03	0,64±0,01
	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05

Примітка. Р — достовірність різниці між показниками пацієнтів у стабільній ремісії дифузного токсичного зоба та пацієнтів зі склонністю до рецидиву хвороби.

Таким чином, за допомогою кольорової еходопплерографії можливо прогнозувати рецидивуючий персбіг дифузного токсичного зоба, що може вплинути на подальшу тактику ведення хворого. При отриманні спектрограм з'ясувалося, що у підгрупі хворих з рецидивом після хірургічного лікування значення пульсаційного та резистивного індексів достовірно перевищували такі в підгрупі хворих з рецидивом після медикаментозного лікування (табл. 4). Ці дані відповідали більшим значенням загального T_3 та загального T_4 при рецидиві дифузного токсичного зоба після хірургічного лікування та нижчому рівню тиреотропного гормону при цьому рецидиві хвороби, тобто гіпертиреоз був більш вираженим при рецидиві дифузного токсичного зоба після субтотальної резекції ЩЗ. Аналіз титрів антитиреоїдних антитіл показав, що вони були достовірновищі при рецидиві дифузного токсичного зоба після медикаментозного лікування. Можливо, це пов'язано з тим, що кількість (об'єм) тиреоїдної тканини у неоперованих хворих перевищувала такий у прооперованих. Таким чином, кольорова еходопплерографія може успішно застосовуватися для обстеження хворих з рецидивом дифузного токсичного зоба.

Таблиця 4

Еходопplerометрична характеристика ЩЗ хворих з рецидивом дифузного токсичного зоба

Рецидив дифузного токсичного зоба	Середні еходопplerометричні показники, $M \pm m$				
	пікова швидкість, м/с	мінімальна швидкість, м/с	середня швидкість, м/с	пульсаційний індекс, в.о.	резистивний індекс, в.о.
Після медикаментозного лікування	0,44±0,05	0,18±0,02	0,28±0,03	0,86±0,06	0,58±0,03
Після хірургічного лікування	0,34±0,07	0,11±0,06	0,21±0,04	1,24±0,07	0,74±0,02
	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05

Примітка. Р — достовірність різниці між еходопplerометричними показниками у хворих з рецидивом дифузного токсичного зоба після медикаментозного лікування та хворих з рецидивом ДТЗ після хірургічного лікування.

Висновки

1. Кольорова еходопплерографія розширює можливості УЗ методу дослідження ЩЗ і дозволяє підвищити ефективність діагностики ХАТ та ДТЗ, більш зважено підходити до вибору та обсягу терапії.

2. УЗД ЩЗ є доступним та інформативним методом діагностики та динамічного спостереження за пацієнтами з патологією ЩЗ. Рівень RI є найінформативнішим відображенням структурно-функціональної картини результатів ультразвукової еходопплерографії. RI вищий за 0,62 може бути використаний як достовірний критерій гіпотиреозу при АІТ.

3. Кількість умовних судин на см^2 при дифузному токсичному зобі збільшується в п'ять разів, а індекс резистивності — в 1,2 раза порівняно зі здоровими особами, що свідчить про доцільність використання кольорової еходопплерографії у комплексній неінвазивній діагностиці дифузного токсичного зоба.

4. Модель прогнозування важкого перебігу дифузного токсичного зоба на основі комплексної оцінки еходопplerометричних показників дозволяє передбачити тяжкий перебіг хвороби.

5. Під час ремісії у хворих зі склонністю до рецидиву дифузного токсично-го зоба спостерігаються достовірно вищі показники пікової швидкості ($0,37 \pm 0,04$ м/с) та індексу резистивності ($0,64 \pm 0,01$), ніж у хворих зі стабільною ремісією (швидкість кровотоку $0,25 \pm 0,01$ м/с та індекс резистивності $0,56 \pm 0,03$), що дозволяє прогнозувати рецидив хвороби та проводити індивідуалізовану корекцію терапії дифузного токсичного зоба.

1. Бобрик М.І., Боднар П.М., Волик Н.К. та ін. // Лікарська справа / Врачебное дело. — 1999. — № 7. — С. 128—130.
2. Дедов І.І., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 6—12.
3. Матюшенко В.В., Боднар П.М., Топчій Т.В. та ін. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2000. — № 3. — С. 6—9.
4. Петунина Н.А. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 6. — С. 17.
5. Шевченко С.И. // Харьков. мед. журн. — 1995. — № 3—4. — С. 29.
6. Bigazzi P.E., Rose N.R. // Manual of Clin. Immunol. — 2nd ed. / Ed. N.R. Rose and H. Friedman. — Washington DC., ASM, 1980. — Р. 874—885.

Надійшла до редакції 10.04.2005.

М.І.Бобрик, Д.В.Кириенко, В.М.Резниченко

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦВЕТНОЙ ЭХОДОППЛЕРОГРАФИИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, диагностика, диффузный токсический зоб, индекс резистивности, контроль за эффективностью лечения, рецидив, цветная эходопплерография, эходопплерография

Возможности диагностики тиреоидной патологии расширяются при совместном использовании УЗИ и эходопплерографии. Исследования проводились с использованием цветной эходопплерографии у 91 пациента с аутоиммунным тиреоидитом — гипертрофическая и атрофическая формы в эу- и гипотиреоидной фазе и 103 больных диффузным токсическим зобом. Полученные результаты показали достоверное увеличение индекса резистивности у больных аутоиммунным тиреоидитом, таким образом, данный показатель может быть его диагностическим критерием и прогностическим критерием по развитию гипотиреоза. Изучены количественные показатели кровотока и проведен анализ изменений кровотока в щитовидной железе в процессе лечения диффузного токсического зоба, оценена коррелятивная связь между изменением параметров кровотока в щитовидной железе и ее функциональным состоянием, доказана целесообразность использования цветной эходопплерографии в диагностике диффузного токсического зоба, разработана схема прогнозирования тяжелого течения болезни на основании эходопплерографических показателей.

M.I.Bobryk, D.V.Kyrienko, V.M.Reznichenko

DIAGNOSTIC ROLE OF COLOR DOPPLER SONOGRAPHY IN TREATMENT MONITORING OF AUTOIMMUNE THYROID DISISES

Key words: chronic autoimmune thyroiditis, Color-coded Doppler sonography, diagnosis, diffuse toxic goitre, relapse, resistive index, treatment effectiveness control

SUMMARY

Complex USI and dopplerography allow to increase efficiency of diagnostic of the thyroid gland's pathology. There were examined 91 patients with chronic autoimmune thyroiditis and 103 patients with diffuse toxic goitre. The results suggested that range of resistive index in colour ultrasonodopplerography significantly increased in patients with chronic autoimmune thyroiditis and such parameter was used as diagnostic criteria of chronic autoimmune thyroiditis. The investigation is devoted to the questions of increasing of diagnostic effectiveness of diffuse toxic goitre, its relapse and improvement the control of diffuse toxic goitre treatment's effectiveness. New prognostic scheme of severe diffuse toxic goitre and propensity to recurrent diffuse toxic goitre are developed on the basis of sonographic and Doppler indicators. There is established that Color-coded Doppler sonography can be used in complex noninvasive diagnosis of diffuse toxic goitre, blood velocity in thyroid gland is correlated with the concentration of thyroid hormones, resistive indices have reversed correlation with thyrotropin plasma concentration.