

ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 · 2005

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**О.О. ЦУРКАН**, д-р фармац. наук, академік МАІ — головний редактор,  
**О.М. БІЛОВОЛ**, д-р мед. наук, **А.Л. БОЙКО**, **Є.Є. БОРЗУНОВ**, д-р фармац. наук, **В.О. БОРИЩУК**, канд. фармац. наук, академік УАНП (заступник головного редактора), **О.П. ВІКТОРОВ**, д-р мед. наук, професор (заступник головного редактора), **В.П. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, чл.-кор. НАН України (заступник головного редактора), **О.М. ГРИЦЕНКО**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **Б.П. ГРОМОВИК**, канд. фармац. наук, **Ю.І. ГУБСЬКИЙ**, д-р мед. наук, академік УАНП і НАН України, **С.І. ДІХТАРЬОВ**, д-р фармац. наук, **С.М. ДРОГОВОЗ**, д-р мед. наук, **В.А. ЗАГОРІЙ**, д-р фармац. наук, професор, **Б.С. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, академік АТК України, **Р.С. КОРІТНЮК**, д-р фармац. наук, академік МАІ, **В.П. КУХАР**, д-р хім. наук, академік НАН України, **В.І. ЛІТВІНЕНКО**, 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. МАТИЙЧИН**, **І.Ф. МЕШІШЕН**, 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. КОНЄВ**, д-р фармац. наук, **О.П. ЛАЗАРЄВ**, д-р біол. наук, **А.П. ЛЕБЕДА**, канд. с.-г. наук, **М.О. ЛЯПУНОВ**, д-р фармац. наук, **І.А. МАЗУР**, д-р фармац. наук, **О.Ю. МАКОВЕЦЬКА**, д-р фармац. наук, **Ф.І. МАМЧУР**, д-р мед. наук, **Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ**, д-р фармац. наук, **В.В. ПЕТРЕНКО**, д-р фармац. наук, **Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ**, д-р фармац. наук, **В.І. ПРОКОПІШИН**, д-р фармац. наук, **О.І. РУДЕНКО**, **В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ**, **А.Л. СЯТИНЯ**, **В.В. ТРОХИМЧУК**, д-р фармац. наук, професор, **Ф.П. ТРИНУС**, д-р мед. наук, **І.С. ЧЕКМАН**, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, **В.Т. ЧУМАК**, канд. хім. наук

## Амлодак®

Діюча речовина – амлодіпіну бесилат, еквівалентний амлодіпіну 5мг, 10мг

Надійний контроль  
arterіального тиску  
та стенокардії 24 годин!

Р.С. №Р.10.01/03827  
Р.С. №Р.10.01/03826

## Амлодак-АТ

Діюча речовина – амлодіпін 5 мг + атенолол 50 мг

Переможна  
комбінація!

Р.С. №Р.1442/01/01

## Торвадак

Діюча речовина – аторвастатин калініфіл, еквівалентний аторвастатину 10 мг, 20 мг

Здорові судини –  
здорова людина!

Р.С. №Р.05.03/06811

## Лосакар®

Діюча речовина – калію лосартан 25 мг, 50 мг

Нове призначення  
для вирішення  
гострих проблем!

Р.С. №Р.10.01/03864  
Р.С. №Р.10.01/03865

Зайдас  
принимаєте  
життя

Бути лідером у виробництві кардіопрепаратів!

За розширеною інформацією звертатися:  
Представництво ЗАЙДАС Коділа в Україні:  
м. Київ, вул. Саксаганського, 27  
т./ф. +38044 537 0755, т. +38044 537 0973

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 5

Двомісячний  
науково-практичний журнал  
ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.  
ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ  
2005 • Київ  
Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Мищуко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. Розвиток логістичного моделювання діяльності оптових фармацевтичних підприємств на вітчизняному ринку. ....	3
Громовик Б.П. Дослідження етапів становлення вітчизняної фармацевтичної логістики. Повідомлення IV. ....	8
Трохимчук В.В., Кіскіна О.В. Фармакоекономічні аспекти санаторно-курортного лікування хворих. ....	17
Пушак К.І., Заліська О.М. Аналіз динаміки арсенала гормональних контрацептивів та вивчення фармацевтичних аспектів контрацепції в Україні. ....	22
<b>Фармацевтичні системи профілактики та лікування ВІЛ/СНІД-інфекції</b> Янишин У.Я. Завдання фармацевтів у системі профілактики та лікування ВІЛ/СНІД-інфекції в Україні. ....	27

### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Слабий М.В. Методика вивчення потреби в клінічних провізорах для поліклінік в Україні. ....	31
---	----

### ЮВІЛЕЙ

До 60-річчя професора Юрія Івановича Губського. ....	34
Професору Євгенію Григоровичу Книшу — 65 років. ....	36

### НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Даценко Б.М., Дубинський М.В. «АНТИТРОМБ» — філокоефективний препарат вітчизняного виробництва для місцевого лікування запальних захворювань вен. ....	37
--	----

### ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО

Підпружников Ю.В., Нікітюк В.Г., Палій В.І. Розробка підходів до оцінки відповідності підприємств вимогам GMP. ....	42
---	----

### ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА

Борищук В.О. Професійна спадщина Віктора Степановича Черниша — та її значення для подальшого розвитку фармацевтичної галузі України. ....	58
Славінський В.П. Спогади про Віктора Степановича Черниша. ....	62

### ОГЛЯДИ

Герболка Н.Л. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці. ....	64
---	----

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С. Синтез та вивчення протиракової активності діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазоліндіон-3-оцтової кислоти. ....	70
---	----

Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г., Шевельова Н.Ю., Алексєєва Н.М. Синтез і біологічні властивості солей на основі заміщених 9-аміноакредину та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот. ....	76
---	----

Кочкодан В.М., Гончарук В.В., Хілал Н. Молекулярно-імпрегновані мембрани для розділення енантіомерів ібуuprofenу. ....	80
--	----





Маміна О.О., Бондар Н.М. Розробка методів кількісного визначення амлодипіну, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу.....	87
Бойко І.А., Макан С.Ю., Смульський С.П., Андронатті С.А. Вплив одноразового і тривалого введення потенційного гіпнотика циназепаму на функціональну спряженість ГАМК <sub>A</sub> -бенз-діазепін-рецепторного комплексу.....	93
Ніколаєвський А.М., Філіпенко Т.А., Книга О.П., Грибова Н.Ю. Особливості антиоксидантної дії фенолів при окисненні фосфоліпідів яєчного жовтка.....	98
Гриценко О.М., Пилипчук В.С., Тодорова В.І. Моспан І.В. Фітоконцентрати серії «Джерело» як імуномодулятори .....	102

---

---

## Do vіdoma авторів!

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

---

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів

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

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

Фармацевтичний журнал № 5, вересень—жовтень, 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 16.09.2005. Підписано до друку 21.10.2005. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,6. Зам. 5-1815.

---

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

УДК 615.1:339.138(07):658.8

З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., С.А.КУЦЕНКО,  
Л.П.ДОРОХОВА, канд. фармац. наук, доц.

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗВИТОК ЛОГІСТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДІЯЛЬНОСТІ ОПТОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ НА ВІТЧИЗНЯНому РИНКУ

Визначення та впровадження обґрунтованих наукових та практичних підходів до системного дослідження діяльності фармацевтичних підприємств є нагальною потребою та вирішальною передумовою їх успішного функціонування. Зокрема, для оптово-посередницьких фірм в умовах конкурентного середовища на фармацевтичному ринку виникає необхідність застосування гнучкого та ефективного маркетингового, логістичного управління, здатного створити умови для стабільного стійкого існування та розвитку, залучити та втримати клієнтів-покупців (аптек або більш дрібних оптовиків), забезпечити раціональну взаємодію з виробниками лікарських засобів і товарів медичного призначення. Це зумовлює актуальність та необхідність розробки відповідних методів, моделей та методик логістичного моделювання, їх адаптації до реальних виробничих умов з урахуванням особливостей застосування для оптових фармацевтичних підприємств з різним обсягом роботи, різною спеціалізацією, спрямуванням комерційно-посередницької діяльності тощо.

Слід зазначити, що увагу питанням фармацевтичної логістики як окремої складової вдосконалення функціонування фармацевтичного забезпечення вітчизняні науковці та спеціалісти-практики стали приділяти лише в останні роки.

У роботах [1, 2, 7] для застосування гуртовими фармацевтичними підприємствами запропоновано методи ABC-, XYZ-, VEN-аналізу і показано необхідність багатокритерійного підходу оцінювання постачальників. Збуто-ву складову діяльності фармацевтичних підприємств з точки зору використання логістичних систем продажу розглянуто в [3]. Практичні аспекти виникнення, становлення та розвитку логістичного підходу у вітчизняній фармації (протягом значного періоду часу, з 1956 по 1986 рік) докладно оглянуті в літературі [4, 8, 9]. Викладення концептуальних положень теорії логістики та загальних напрямків їх застосування у фармації наведено у [5, 11]. Загальні положення щодо необхідності впровадження логістичних інформаційних технологій висунуті в [6]. Управління товарними запасами оптових фармацевтичних підприємств за допомогою засобів статистичного прогнозування запропоновано в [10], а можливі критерії оцінки рівня логістичного обслуговування описано в [12]. Розглядаючи вищеперечислені роботи в цілому, слід відмітити докладний та обґрунтований виклад загальних концептуальних питань логістичного управління, практично та теоретично аргументовані пропозиції щодо напрямків їх застосування у фармацевтичній галузі. Водночас питання аналізу, визначення сучасних, найбільш адекватних та прийнятніших методів, моделей, алгоритмів для практичної реалізації зазначених завдань висвітлені недостатньо і потребують більш суттєвих досліджень.

Теоретичні, науково-практичні організаційні, економіко-правові, інформаційні аспекти логістичного управління ресурсами у фармації ґрунтовано дос-

ліджені в монографії [24] та статтях [21—23]. На жаль, ці питання розглянуті лише щодо фармацевтичних виробничих підприємств, а відповідній діяльності оптових фармацевтичних посередників не приділено належної уваги. При цьому застосовані класичні, детерміновані або ймовірнісні методи аналізу та моделювання (статистичні, експертні, лінійного програмування, імітаційні, ситуаційні тощо).

На класичних підходах (з точки зору методів дослідження) ґрунтуються роботи [14, 16], в яких розглянуто процеси прийняття рішень оптовими фірмами щодо розміщення замовлень і вибору постачальників-виробників при здійсненні закупівлі фармацевтичних товарів.

Для вибору аптечними закладами постачальників-оптовиків в [13, 15, 17, 18] та для аналізу логістичних аспектів транспортного забезпечення функціонування оптових фармацевтичних фірм в [19, 20] запропоновано застосування принципово нових методів, що дають змогу подолати недоліки детермінованого та ймовірнісного підходів, забезпечують кращу адекватність моделей ринковим умовам.

На основі наведеного аналізу літературних джерел метою дослідження було визначено систематизацію завдань логістичного моделювання стосовно суб'єктів фармацевтичного ринку (виробників, оптових та роздрібних посередників), пошук та вивчення прийнятніх методів моделювання для подальшої розробки відповідних систем підтримки прийняття логістичних рішень.

Основні логістичні завдання, що мають місце для суб'єктів фармацевтичного ринку, а також методи і моделі для їх вирішення, що пропонуються нами, представлено на рис. 1.

Для визначення математичних методів, які доцільно використовувати для вирішення завдань логістичного моделювання діяльності фармацевтичних підприємств, слід виділити та проаналізувати основні етапи їх застосування.

На першому етапі були започатковані та робилися спроби довести можливість та доцільність застосування математичних методів для вирішення завдань управління виробництвом, а згодом і розподілом (в їх логістичному аспекті) стосовно фармацевтичної галузі.

Другий етап відзначався як застосуванням класичних математичних методів, так і розробкою (адаптацією) спеціалізованих підходів, направлених на розв'язання окремих завдань управління запасами, складською діяльністю та транспортним обслуговуванням. При цьому було досягнуто певних успіхів, які дали не завжди обґрунтовану впевненість у доцільності та ефективності більш широкого застосування використаних методів (в їх безпосередньому вигляді) для вирішення комплексних, багатокомпонентних, системних проблем, що значно відрізняються за складністю від завдань, які вже були вирішенні на першому та другому етапах.

Характерним для третього етапу, що триває до теперішнього часу, є більш глибокий аналіз меж та особливостей використання тих або інших математичних методів, шляхів їх адаптації до завдань логістичного моделювання фармацевтичного виробництва та розподілу, спільного або послідовного застосування в процесі комплексного управління виробничо-економічною та комерційно-збутовою діяльністю в різноманітних умовах та ситуаціях.

На наш погляд, конкурентні умови фармацевтичного виробництва, розподілу і споживання вимагають переходу до наступного етапу в розвитку і застосуванні логістичного моделювання діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку. Необхідно пристосувати, адаптувати, використати до відповідних завдань принципово нові методи врахування та аналізу нечіткості, невизначеності, невідомості, що притаманні ринковим умовам.

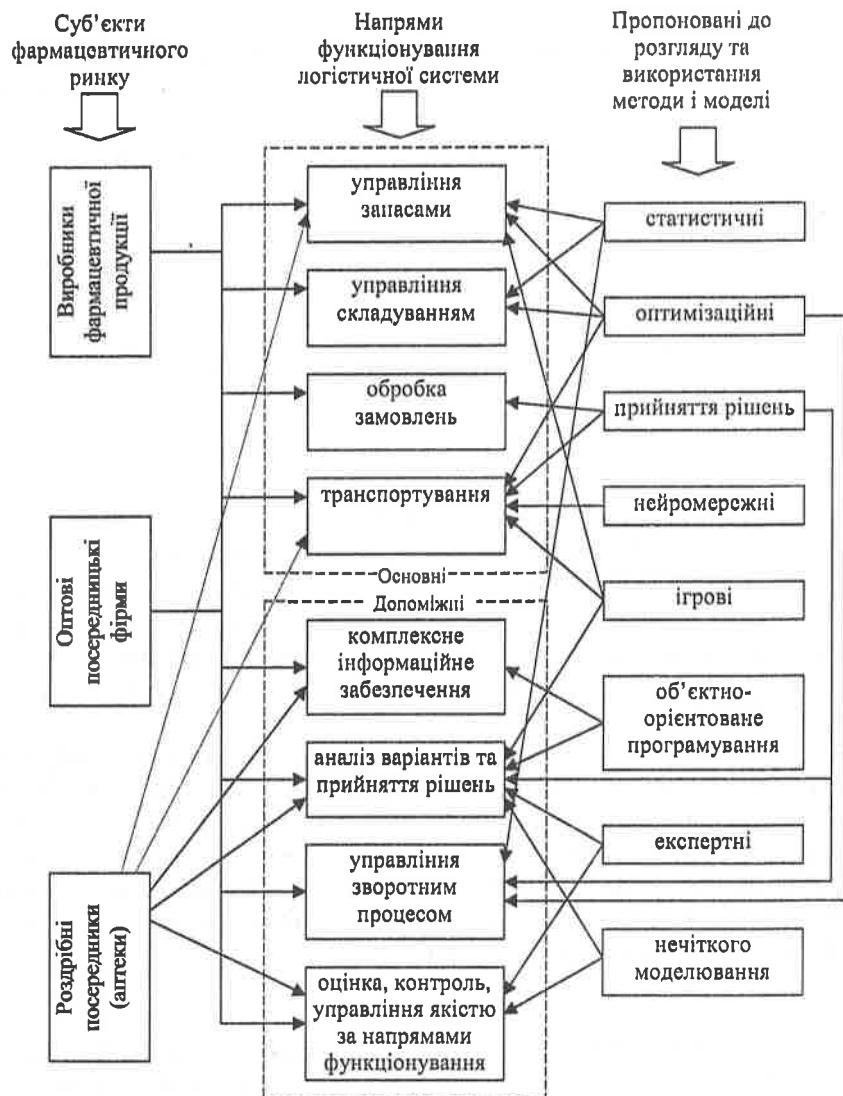


Рис. 1. Схема взаємозв'язків суб'єктів фармацевтичного ринку, напрямків функціонування логістичної системи, пропонованих до використання методів і моделей для їх удосконалення

До основних джерел виникнення невизначеності для системи фармацевтичного ринку та його складових можна віднести:

- суттєву залежність попиту, споживання, транспортування, складування, пакування від природних умов (погодних, географічних, кліматичних тощо);
- наявність та вплив на логістичні процеси значної кількості суб'єктів фармацевтичного ринку (виробники, постачальники, посередники, споживачі, сервісні та інші інфраструктурні елементи, державні органи управління та регулювання) зі своїми специфічними інтересами, вподобаннями, спрямованістю, що часто мають невизначений характер;
- наявність елементів імовірності та випадковості (надійність устаткування, засобів транспорту та зв'язку, часова та просторова нерівномірність попиту тощо);
- недостатність та неповноту, а іноді практичну відсутність інформації про об'єкт (процес), відносно якого приймається рішення (за рахунок обмеженості у збиранні, обробці, накопичуванні інформації), або постійну мінливість інформації;
- неможливість однозначної оцінки об'єктів та рішень при наявному рівні науково-практичних методів у сучасних конкурентних умовах, що склалися;

— відносну обмеженість свідомої діяльності та здатності прийняти неупереджене рішення особи, що його приймає, вплив на її рішення різноманітних соціально-психологічних установок, намірів, ідеалів, поглядів, оцінок та стереотипів поведінки.

Класифікаційне дерево видів невизначеності наведено на рис. 2.



Рис. 2. Класифікаційне дерево видів невизначеності

Невизначеність обумовлює появу ситуацій, що не мають однозначного вирішення. Однак вони потребують прийняття і реалізації відповідних рішень бажано з можливістю якісного та кількісного аналізу того або іншого варіанту (альтернативи), а також оцінкою ймовірності здійснення (реалізації) обраних альтернатив.

Слід зазначити, що система математичних методів і моделей прийняття рішень для кожного конкретного підприємства (завдання, проблеми) може бути своєю. Її структура і склад змінюються залежно від наявності та структури вхідної інформації, зовнішніх та внутрішніх діючих факторів, у міру накопичування, уточнення, надходження додаткової інформації. Таким чином, відповідні методи повинні бути здатні до гнучкої адаптації та пристосування до поведінки і розвитку завдання або проблеми.

## Висновки

- Проаналізовано роботи вітчизняних науковців у галузі фармацевтичної логістики. При цьому встановлено, що поряд з глибоким обґрунтуванням концептуальних положень теорії логістики та загальних напрямків їх застосування у фармації питання конкретної практичної реалізації їх відносно оптових фармацевтичних посередників розроблені недостатньо. Більшість досліджень спрямована на виробничі фармацевтичні підприємства.

- Визначено та охарактеризовано основні етапи застосування математичних методів для вирішення завдань логістичного моделювання діяльності фармацевтичних підприємств.

- Розроблено та наведено схему взаємозв'язків суб'єктів фармацевтичного ринку, напрямків функціонування логістичної системи, пропонованих до використання методів і моделей для їх удосконалення.

- Обґрунтовано необхідність застосування методів, що враховують невизначеності, нечіткості різного походження для логістичного моделювання діяльності фармацевтичних підприємств. Наведено загальне класифікаційне дерево видів невизначеності та основні джерела виникнення невизначеності для системи фармацевтичного ринку та його складових.

- Громовик Б.П. Логістичні технології у фармації: Метод. рекомендації. — Львів, 2001. — 24 с.
- Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 4–12.
- Громовик Б.П. // Там же. — 2001. — № 5. — С. 12–22.
- Громовик Б.П. // Провізор. — 2001. — № 18. — С. 10–17.
- Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 8–19.

- 6. Громовик Б.П. // Провизор. — 2002. — № 6. — С. 11—16.
7. Громовик Б.П. // Там же. — 2002. — № 7. — С. 13—14.
8. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 12—16.
9. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 6. — С. 11—14.
10. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2003. — № 2. — С. 8—16.
11. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 3. — С. 3—11.
12. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 5. — С. 7—17.
13. Куценко С.А. // Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я: Тези доп. Міжнар. наук.-практ. конф.(Харків, 20—21 травня 2004 р.). — Х., 2004. — С. 25.
14. Мнушко З.Н., Дорохова Л.П., Євтушенко Е.Н. и др. // Провизор. — 2001. — № 17. — С. 5—7.
15. Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Куценко С.А. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 28 — 32.
16. Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Меркушин С.В. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3(27). — С. 96.
17. Мнушко З.М., Куценко С.А. // Ліки України. — 2004. — № 9 (додаток: Матеріали наук.-практ. конф. «Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах»). — С. 131.
18. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Фармац. журн. — 2004. — № 5. — С. 9—13.
19. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок: Матеріали Наук.-практ. конф. з міжнар. участю. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. — С. 471—473.
20. Нагорний Є.В., Дорохов О.В., Дорохова Л.П. // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. — Х., 2003. — С. 137—143.
21. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Вісн. фармації. — 2001. — № 2. — С. 40—45.
22. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Фармац. журн. — 2001. — № 2. — С. 23—27.
23. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Ліки України. — 2001. — № 7/8. — С. 16—17.
24. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В., Громовик Б.П. Фармацевтична логістика / За ред. О.В.Посилкіної. — Х.: Золоті сторінки, 2004. — 320 с.

Надійшла до редакції 25.05.2005.

*З.Н.Мнушко, С.А.Куценко, Л.П.Дорохова*

## РАЗВИТИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОПТОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ НА ОТЕЧЕСТВЕННОМ РЫНКЕ

Установлено, что вопросы фармацевтической логистики относительно оптовых фармацевтических посредников на отечественном рынке разработаны недостаточно. Большинство исследований касается производственных предприятий. Проанализированы этапы применения математических методов для задач фармацевтической логистики. Разработана схема взаимосвязей субъектов фармацевтического рынка, направлений функционирования логистической системы, методов для их совершенствования. Обосновано применение методов, учитывающих неопределенности разного происхождения, для логистического моделирования деятельности фармацевтических предприятий. Приведено дерево видов неопределенности, источники ее возникновения для фармацевтического рынка, его составляющих.

*Z.M.Mnushko, S.A.Kutsenko, L.P.Dorohova*

## DEVELOPMENT OF LOGISTIC DESIGN OF ACTIVITY OF WHOLESALE PHARMACEUTICAL ENTERPRISES AT THE UKRAINIAN MARKET

### SUMMARY

It is set, that the questions of pharmaceutical logistic in relation to wholesale pharmaceutical mediators at the ukranian market are developed not enough. Most researches are directed on production enterprises. The stages of application of mathematical methods for the tasks of pharmaceutical logistic are analysed. The chart of intercommunications for subjects of pharmaceutical market, directions of functioning of the logistic system, methods for their improvement, is developed. Application of methods, which take into account the different vaguenesses for the logistic design of activity of pharmaceutical enterprises is grounded. The tree of vagueness types, sources of its for pharmaceutical market has been resulted.

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

Одеський державний медичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕТАПІВ СТАНОВЛЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЛОГІСТИКИ

### П О В І Д О М Л Е Н Н Я IV

**Характерні риси вітчизняної фармацевтичної галузі на етапі подальшої інтеграції логістики на основі комплексного підходу та ідеології раціональності. Період другий: 1992 рік — сьогодення**

Другий період п'ятого етапу становлення логістики для національної фармацевтичної галузі є відзеркаленням розвитку України як незалежної держави, тому для його характеристики нами використані лише вітчизняні фахові видання, а саме: «Фармацевтичний журнал», «Вісник фармації», «Провізор», «Ліки», «Ліки України», «Вісник фармакології та фармації».

Результати наукознавчого аналізу показали, що досліджуваний етап характеризувався переходом національної економіки, в т.ч. фармацевтичної галузі, до ринкових відносин. При цьому 1992—1993 роки були кризовими для системи лікарського забезпечення населення. Основна проблема полягала в нестачі валютних коштів на закупівлю імпортних лікарських засобів на фоні низького рівня вітчизняного виробництва [2, 39, 96, 98]. Так, у 1993 р. рівень задоволення потреб населення і лікувально-профілактичних закладів у ліках становив 35 % [34], а із загальної номенклатури 3200 найменувань фармацевтичними підприємствами України вироблялося лише 800 препаратів [38]. Переломним у розвитку фармацевтичної галузі став 1994 рік, з якого почалося поступове збільшення виробництва готових лікарських засобів [1, 87]. При цьому у 1998 р. вітчизняною промисловістю вироблялося близько 1,5 тис. лікарських засобів, а на початок 2004 р. — майже 2,7 тис. [32, 35]. Проте проблемою залишається освоєння виробництва субстанцій для більшості ліків, відсутність виробництва сучасних гормональних, гіпотензивних і антиритмічних препаратів, антибіотиків, вітамінних препаратів, вміщуючих мікроелементи, а також значний обсяг дженериків на вітчизняному ринку (блізько 80 %) [88].

Важливого значення набули питання роздержавлення аптечної мережі та особливостей управління недержавними фармацевтичними підприємствами в умовах ринку [68, 72, 74]. Для усунення проблем кадрового та матеріально-технічного забезпечення таких підприємств розроблявся механізм нормування, який дозволив би опрацювати перелік науково обґрутованих вимог з метою поліпшення діяльності недержавних фармацевтичних підприємств [94]. Запропоновано етапи адаптації у період зміни форми власності підприємства: діяльність з розробки нововведень та їх впровадження в об'єкти та засоби праці; розробка та освоєння прийомів праці в нових умовах, тобто формування системи знань, вмінь, навичок; формування функціональних відносин між людьми, враховуючи професійно-рольові та соціально-психологічні аспекти [24, 25].

Для реформування фармацевтичного сектора економіки запропоновані структури управління у вигляді Державного комітету по виробництву та реалізації медикаментів і виробів медичного призначення [3], а також департаменту «Держфармація» (Аптечної палати) при МОЗ України [75, 77]. Розглянуто

особливості управління фармацевтичною системою в умовах надзвичайних ситуацій, подано порівняльну характеристику систем управління в стаціонарних умовах і умовах надзвичайних ситуацій [66].

На період дослідження припадає активізація науково-практичних розробок щодо фармацевтичної логістики. Так, у 1998 р. для підвищення ефективності функціонування фармацевтичних підприємств вперше розкрита важливість використання системного управління потоковими процесами [10]. При цьому обґрунтована доцільність широкого впровадження логістики в теорію і практику лікарського забезпечення. Показано, що поетапна реалізація зазначененої концепції дозволить фармацевтичним підприємствам скоротити кількість втрачених продажів, досягти компромісу між виконанням зобов'язання і небохідними для цього витратами, а лікувально-профілактичним закладам — оптимізувати відбір найефективніших лікарських засобів за регіонально-епідеміологічним принципом з урахуванням іх вартості [11]. Розкриті концептуальні основи й економічний зміст логістики, окреслені питання її розвитку і впровадження у фармацевтичну галузь [6]. Представлено показники оцінки логістичної системи за STAR-критерієм, здійснено моделювання логістичного ланцюга, подано матричне відображення калькуляції логістичних витрат фармацевтичного підприємства на основі методу місій. З позицій комплексу маркетингу, на основі ієархії підприємницьких цілей та з погляду видів діяльності фармацевтичних підприємств проаналізовано взаємозв'язок концепцій маркетингу та логістики [12].

Уперше з точки зору науки управління, системи управління та практики управління обґрунтовано суть фармацевтичної логістики. Розкрито зміст логістичного обслуговування споживачів лікарських засобів. Дано характеристику трьох етапів розвитку логістики для фармацевтичного підприємства (формування логістичної збутої системи підприємства, інтеграція функціональних підсистем в рамках логістичної системи підприємства, інтеграція підприємства в ланцюг поставки). На основі вивчення основних характеристик матеріальних і нематеріальних потоків здійснено структуризацію фармацевтичної логістики у вигляді концентричної моделі. Показано відмінності між фармацевтичною і медичною логістикою внаслідок сервісної орієнтації останньої. Розкрито основні положення складових (транспортної, складської, фінансової та інформаційної) фармацевтичної логістики [13].

Шляхом аналізування економічних термінологічних джерел ідентифіковано специфіку категорій «матеріальні ресурси» і «матеріальний потік» стосовно фармацевтичного підприємства. Розглянуто змістовне навантаження суті фінансових потоків фармацевтичних підприємств та їх класифікацію [14], а також актуальність проблеми відходів фармацевтичної галузі з позиції шкідливості для довкілля та здоров'я людей. Запропоновано використовувати логістичний підхід при вирішенні зазначененої проблеми [12]. З цією метою обґрунтована необхідність побудови інформаційної бази даних за підсумками інвентаризації відходів фармацевтичних виробництв [22].

Констатовано, що кадрова логістика, як одна з допоміжних складових фармацевтичної логістики, має істотні розходження стосовно інших її складових. Головним з них є значна тривалість підготовки фармацевтичних фахівців (особливо з вищою освітою) порівняно з виробництвом фармацевтичної продукції, що підвищує значення довгострокового прогнозування. При цьому промодельовано взаємозв'язок семи основних функцій управління трудовими потоками (набір кадрів, їх підготовка, розміщення, перепідготовка і професійно-кваліфікаційний ріст, оплата і стимулювання праці) з логістичними функціями фармацевтичного підприємства (постачання, виробництво, збут) [6].

Показано, що необхідно постійно розвивати систему найму, навчання та мотивації персоналу, перетворити її у професійно працюючий механізм, такий же, як система збути або постачання [58]. При цьому управління персоналом незалежно від розміру або специфіки фармацевтичної організації повинно базуватися на певній системі, націленій на максимальну мотивацію працівників і зближення їх очікувань та інтересів підприємства [60].

Важливий напрямок досліджень стосувався питань підготовки фахівців з фармацевтичного управління [41, 77]. Для підвищення ефективності навчання було опрацьовано автоматизовану навчально-контролючу систему «Основи менеджменту» та оцінено її ефективність [48, 54]. Важливе значення приділялося формуванню концептуальної моделі інформатизації фармацевтичного управління за допомогою мережевих технологій Intranet, Extranet та Internet [40].

У продовження підготовки фахівців опрацьовувався комплексний підхід до вирішення проблем підвищення кваліфікації провізорів — спеціалістів керівної ланки [76]. На прикладі окремого фармацевтичного підприємства показано, як застосовано систему безперервного навчання, підвищення кваліфікації та удосконалення знань співробітників усіх рівнів [24].

Сформульовано орієнтири, на які повинна бути спрямована теоретична реформа системи післядипломного навчання фармацевтичних працівників. Розроблено і запропоновано низку нормативно-правових документів, що регламентують процес удосконалення та атестації спеціалістів фармацевтичної галузі, погоджених, затверджених та рекомендованих відповідними організаціями [78]. Велика увага приділялась викладанню фармакоекономіки для післядипломної підготовки провізорів шляхом створення відповідної освітньої системи [29, 31].

На основі необхідності досягнення та підтримання адекватності між потребами ринку праці та пропозиціями освітніх послуг і з позиції активізації випереджаючих темпів розвитку освіти обґрунтовано необхідність запровадження і запропоновано проект нової навчальної дисципліни «фармацевтична логістика» для підготовки студентів вищих навчальних закладів III—IV рівня акредитації за спеціальністю «фармація» [13, 14].

Відповідно до логістичних підходів опрацьовано удосконалену структуру управління хіміко-фармацевтичними підприємствами — штабну організаційну структуру [83]. Для ефективного управління матеріальними ресурсами в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств обґрунтовано необхідність упровадження логістичного підходу, який уможливлює не тільки забезпечення оптимізації матеріальних і відповідних йому фінансових та інформаційних потоків і економії витрат, пов’язаних з їх рухом, але і націленість на досягнення високої якості ліків за рахунок міжнародних норм належної виробничої практики і стандартів серії ISO [26, 83, 85]. При цьому для управління товарними запасами запропоновано використовувати комбінацію методів ABC і системи «мінімум — максимум» [82]. Також промодельовано схему матеріально-го потоку на фармацевтичних підприємствах з урахуванням належної практики зберігання і логістичного підходу та схему оптимального розміщення груп сировини та матеріалів на складі [84]. Опрацьований комплексний показник ефективності управління ресурсами фармацевтичного підприємства у вигляді багатофакторної моделі [86].

Для короткотермінового прогнозування збутоїх показників хіміко-фармацевтичного підприємства розроблена методика, що базується на математично-му методі змінних сум [55], а для аналізу збутоїх операцій показана можливість використання контролінг-збути, який складається з стратегічного контролінгу, що ґрунтуються на процедурах портфельного аналізу, та операційного контролінгу, в основі якого — аналіз основних фінансово-економічних показників [43].

Запропоновано методику виявлення проблем у функціонуванні збутового персоналу фармацевтичного підприємства з урахуванням стадії життєвого циклу цільового ринку і розробки рекомендацій щодо їх усунення [59].

Показано, що питання упаковки лікарських засобів як логістичний елемент повинні вирішуватися залежно від економічних можливостей країни, вимог замовника та світових стандартів [73]. Проведені ґрунтовні дослідження аспектів кольорового оформлення тари та упаковки для продукції вітчизняної фармацевтичної промисловості [21], а також вимог до них з метою застосування у надзвичайних та екстремальних умовах [92].

Опрацьовано модель планування виробничої програми та розроблено комплекс рекомендацій щодо управління асортиментом лікарських засобів [53], прикладні положення та конкретні рекомендації стосовно вдосконалення системи просування лікарських засобів на вітчизняний ринок через удосконалення вибору каналів розподілу та роботи представницького персоналу фармацевтичних фірм-виробників [18]. Для цих підприємств опрацьований алгоритм дослідження конкурентоспроможності, який містить такі етапи: вивчення стратегічного напрямку підприємства, фінансово-економічного стану, конкурентоспроможності продукції, збутою діяльності, іміджу та кадрового потенціалу [52]. Для проведення оперативного, надійного та повноцінного аналізу ефективності виробництва ліків і перспектив їх гарантованої реалізації розроблено метод спрощеного аналізу фінансово-економічних показників, які необхідно брати до уваги при прийнятті управлінських рішень [23]. Застосовано методи фінансового аналізу для вибору раціонального поєднання продукції при оптимізації виробничої програми фармацевтичного підприємства [42].

Досліджено та проаналізовано економічні характеристики окремих фармакотерапевтичних груп лікарських засобів: обсяги товарних запасів, швидкість руху, питому вагу обсягів продажу за кількістю найменувань та доходу. Показано значення цих чинників при формуванні асортименту ліків [56, 70].

Низка логістичних досліджень була присвячена посередницьким операціям на фармацевтичному ринку. Зокрема, шляхом аналізу цінників оптових фармацевтичних підприємств встановлено різні підходи до їх оформлення, багатоваріантність у ціноутворенні, варіабельність щодо кількості номенклатурних позицій, значні розмахи варіації коефіцієнтів нестабільності ціни на конкретні лікарські засоби [5]. Розроблено модель розрахунку оптових цінових знижок для посередницьких фармацевтичних підприємств на основі методології нечіткого моделювання [51]. Показано, що більше половини оптових фірм зосереджено в Києві, Донецькій та Харківській областях [96]. Нерівномірність розподілу посередників по території країни призводить до маятникового руху більшості лікарських засобів: спочатку їх завозять до столиці та деяких великих обласних центрів, а потім звідти відправляють в інші регіони. При цьому з року в рік ця тенденція зростає [9].

Опрацьована модель і охарактеризовані основні види стратегії фізичного розподілу лікарських засобів. На основі аналізу облікових документів встановлено, що середнє число постачальників на одну аптеку становило 58 при розмаху варіації від 19 до 96. Шляхом ранжування фармацевтичних фірм за їх часткою в оптовому регіональному ринку встановлено, що 20 % постачальників забезпечують майже 80 % усього оптового фармацевтичного ринку. Обґрунтовано положення, що в майбутньому оптовий сегмент вітчизняного фармацевтичного ринку трансформуватиметься з використанням горизонтальної та вертикальної інтеграції [20].

Упорядковано понятійний апарат, що характеризує технології доведення лікарських засобів від виробника до кінцевого споживача. Проаналізовано

особливості реалізації вітчизняними фармацевтичними фірмами основних логістичних систем продажу: венселлінгу, попереднього продажу, телемаркетингу, електронного бізнесу. Опрацьовано принципи класифікації оптових фармацевтичних фірм та розкрито суть асортиментного процесу [12].

Проведено дослідження оптово-постачальницької ланки вітчизняної фармацевтичної галузі [33], визначено чотири стратегії виживання оптової ланки: відкриття регіональних відділень, відкриття мережі аптек, наявність виробничого сектора, інвестування існуючого або створюваного виробництва [97]. Обґрунтовано доцільність створення спеціалізованих, структуризованих та забезпечених висококваліфікованими кадрами фармацевтичних підприємств з оптово-роздрібною мережею дистрибуції лікарських засобів [90]. Для усунення та мінімізації можливих негативних наслідків на основі аналітичного моделювання та методу експертних оцінок опрацьовано матрицю ризиків для великої оптової фармацевтичної фірми [47].

Запропоновано нормувати не тільки функціональне використання приміщень аптечної бази (складу) і загальний їх розмір, але і розмір приміщень з урахуванням обсягу роботи [93]. Здійснено класифікацію аптечних баз (складів) за обсягом середньомісячного товарообігу на п'ять груп, розроблено методику нормування площ їх виробничих приміщень з урахуванням середньомісячного товарообігу і групового співвідношення товарів [93].

Досліджено процес прийняття рішень щодо розміщення замовлень при здійсненні закупівлі фармацевтичної продукції [45], апробовано методику експертно-аналітичного вибору постачальника лікарських засобів [57], опрацьовано методику розрахунку тяжіння аптек до оптових посередників на основі композицій бінарних нечітких відношень, а також методику переведення нечітких лінгвістичних оцінок логістичного обслуговування споживачами у форму, придатну для подальшої математичної обробки з метою розрахунку конкретної переваги постачальника [46, 49]. Доведено можливість використання апарату теорії нечітких множин, зокрема функції принадлежності, для формалізації параметрів логістичного обслуговування клієнтів на фармацевтичному ринку [50].

На основі фармацевтичного права запропоновані організаційно-регуляторні принципи адаптивного управління процедурою закупівлі ліків на регіональному рівні: ефективне та прозоре управління процедурою закупівлі ліків, відбір та розрахунок їх кількості, фінансування процедури закупівлі та конкуренція, вибір постачальника та забезпечення якості лікарських засобів [98]. З цим пов'язані також розробки з раціонального використання лікарських засобів у військово- медичній службі [95].

З точки зору логістики розглянуто питання формування та опрацьовано алгоритм управління товарними запасами оптових фармацевтичних підприємств. Запропоновано підхід до управління запасами лікарських засобів вітчизняного виробництва, в основі якого оперативне передбачення закупівель конкретного препарату в натуральних показниках з фіксованим інтервалом замовлення за допомогою формул кількісного обсягу або оптимального передбачення періодичного замовлення. Обґрунтовано пропозицію, згідно з якою управління товарними запасами лікарських засобів, що закуповуються у зарубіжних виробників, варто здійснювати шляхом передбачення на короткий термін закупівель загального обсягу продукції у вартісному виразі в режимі фіксованого розміру замовлення. Передбачення обсягу закупівель окремого лікарського засобу ґрунтуються на його питомій вазі в загальному обсязі прогнозу. При цьому використовується аналітичне вирівнювання часового ряду довжиною до п'яти років за найточнішою моделлю залежності, обраної серед альтернативних варіантів за найменшим середнім рангом чотирьох метрологічних характеристик їх ре-

Сультатів. Прогнозування на наступний період відбувається з урахуванням індексу сезонності та обов'язково піддається індивідуальній експертизі [14].

Розглянута доцільність використання інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу для управління товарним асортиментом фармацевтичної фірми [7]. На основі проведеного аналізу продуктового асортименту аптеки готових лікарських засобів обґрунтовано, що матрична проекція інтегрованого ABC- і XYZ-аналізу уможливлює оптимізацію товарних запасів в ефективному для реалізації обсязі [16].

За допомогою індексу і коефіцієнта локалізації вивчений вплив на формування і функціонування регіональних фармацевтичних ринків і кінцевий продаж лікарських засобів через аптечну мережу чисельності населення та його грошових доходів. На основі закону розподілу конкурентів розроблено математичну модель рангового розподілу регіональних товарообігів аптек, що з відносно високою точністю апроксимується гіперболічною залежністю [11]. Охарактеризовано аптечні мережі, їх структуру, концепції управління ними. Запропоновано показник ширини розвитку аптечних мереж для порівняльної їх характеристики [12]. Розроблено типологічне групування (класифікацію) аптек на шість груп за показником середньомісячного товарообігу [91]. Запропонована методика прогнозування на короткий термін товарообігу аптеки, яка ґрунтуються на методі змінної середньої і середньому індексі товарообігу. На основі багатокритерійного підходу здійснено проектування логістичного рішення стосовно добору аптекою перспективних постачальників для довгострокових проектів співпраці [18].

Промодельовані й обґрунтовані основні сегменти електронного бізнесу, а також висвітлені перешкоди його розвитку [12]. На основі SWOT-аналізу інформації веб-сайтів 40 Internet-аптек запропоновані вісім обов'язкових та вісім доцільних управлінських рішень з організаційно-правового забезпечення діяльності таких аптек в Україні [4]. Показано, що впровадження штрихового кодування при електронному обміні документами дозволить у 10 разів скоротити витрати на передачу й обробку інформації. Реальна користь від цього становитиме 3–10 % до товарообігу [36, 61].

На основі логістичного підходу опрацьовані методики розробки формуллярних списків лікарських засобів для стаціонарних та амбулаторно-поліклінічних лікувально-профілактичних закладів. Показано, що впровадження логістичної технології, основаної на фармакоекономічному аналізі, дозволяє лікувально-профілактичному закладу знизити ризик ускладнень фармакотерапії, зменшити кількість найменувань закуповуваних препаратів, знизити загальні витрати на закупівлю, скоротити тривалість лікування внаслідок використання ефективніших і безпечніших препаратів, а також зменшити число повторних госпіталізацій або амбулаторних звернень [6, 19].

Інший блок досліджень у згаданому напрямку присвячений соціальній необхідності створення в Україні страхової рецептури [65, 71]. Обґрунтована потреба існування єдиного Національного переліку основних лікарських засобів, який повинен використовуватися для забезпечення доступності та раціонального призначення ліків шляхом побудови формулярної системи та системи обов'язкового медичного страхування. При цьому ціни на основні лікарські засоби повинні підлягати регулюванню та реєстрації у Державному реєстрі цін [63]. Для цього опрацьований алгоритм проведення експертизи цін, а також методологічні підходи до ціноутворення на лікарські засоби з урахуванням їх споживчої вартості та фармакоекономічних принципів [70]. Також розроблені методичні підходи до визначення моделі фармацевтичного формуляра та Національної лікарської політики [62, 64]. Систематизовані теоретичні основи науки фармакоекономіки і проведена їх адаптація для використання у вітчизняній

охороні здоров'я, запропоновані теоретичні розробки методології фармако-економічного аналізу в Україні [28, 30].

Важливе значення з погляду витрат коштів і часу в оптимізації ефективності охорони здоров'я, яка включає медичний, економічний і соціальний аспекти, належить інноваційній діяльності фармацевтичних підприємств, основні напрямки логістичного та маркетингового забезпечення якої полягають у прогнозуванні попиту на інновації, дослідження і розвитку інновацій, зокрема пошуку маркетингово-логістично придатних інновацій, управлінні потоковими процесами у процесі впровадження та освоєння інновацій.

Констатовано, що пошук і виробництво лікарських засобів, як у випадку будь-якого іншого продукту, характеризується порівняльними перевагами внаслідок відмінності у продуктивності праці, забезпеченості факторами виробництва та диференціації доходів від ефекту масштабу. При цьому «природна» перевага технологій пошуку лікарських засобів ґрунтуються на відносній нижчій вартості і використанні традиційних простих підходів. «Набута» ж перевага досягається внаслідок еволюції технологій пошуку, тобто завдяки використанню інноваційних (капітало- та наукомістких) технологій [37].

У цьому напрямку, зокрема, обґрунтована необхідність планування та організації інноваційних процесів фармацевтичних підприємств [44] та виділені основні напрямки інвестиційної діяльності: оновлення виробничого апарату, розширення та/або вдосконалення власної наукової бази, розробка й впровадження у виробництво нових ліків, підвищення кваліфікації кадрів, будівництво нових підприємств і зростання виробничих потужностей, розвиток суміжних виробництв та системи збуту продукції [81].

Управління інноваційними рішеннями повинно торкатися всіх складових дослідницької ланки, виробничих операцій, структур збуту і просування товару [27]. Виробнича політика підприємств має бути спрямована на розробку та фінансування програми інноваційної діяльності, спостереження за розробкою, створенням та впровадженням нової продукції, формування цільових груп для комплексного вирішення інноваційних проектів, створення системи стимулювання пошуку та освоєння нововведень, скорочення числа рівнів управління для прискорення процесу «дослідження—виробництво—збут», максимальне скорочення термінів розробки і впровадження нововведень при їх спрямованості на споживача [43]. Показано, що основними напрямками інноваційної діяльності у фармацевтичній промисловості є розробка нових ліків і технологій для їх виробництва, конструкторські розробки нового та вдосконалення наявного фармацевтичного обладнання, розробка нових типів упаковки, нових стандартів і нормативних правил, маркетинг [80]. Важливого значення набуло формування системи оцінки інноваційно-інвестиційних проектів в умовах фармацевтичного виробництва [79].

Ще один блок був присвячений стандартам фармацевтичного управління, тобто сукупності правил, вимог, принципів і рекомендацій технологічного, соціально-психологічного та адміністративного спрямування до системи управління будь-якої фармацевтичної організації незалежно від відомчої приналежності, форми власності, ринкової позиції її засновника. Шляхом аналізу наукових публікацій про стандартизацію систем управління підприємствами обґрунтована їх класифікація на п'ять груп — комплекс належних фармацевтичних практик, положення щодо тотального управління якістю, стандарти міжнародної організації стандартизації серії 9000, реструктуризація ділових процесів, інтегровані системи управління. При цьому здійснено матричне моделювання взаємозв'язку цих стандартів з теоріями фармацевтичного управління [15].

У напрямку розвитку стандартів фармацевтичного управління опрацьована методика моделювання ділових процесів фармацевтичних підприємств, яка

трунтується на функціонально-структурному та процесно-орієнтованому підходах і характеризується тим, що побудова моделі «як є» вирішується шляхом операціоння дерева функцій підприємства і на його основі IDEF0 моделі, а трансформація моделі «як є» у модель «як буде» відбувається у зворотному порядку: IDEF0 опис та його проекція на дерево функцій. Методика уможливлює наочність і ефективність відображення всього процесу функціонування конкретного фармацевтичного підприємства при опрацюванні складних управлінських проектів його реструктуризації. На основі запропонованої методики сформоване трирівневе дерево функцій та опрацьовані контекстна та неконтекстні діаграми, що відображають структуру посередницького процесу оптової фармацевтичної фірми [8, 14].

Варто зазначити, що актуальність логістичних досліджень підтверджена результатами вивчення публікаційної активності з цих питань у спеціалізованих фармацевтичних виданнях [67].

## Висновки

Результати наукознавчого аналізу показали, що другий період п'ятого етапу становлення логістики для вітчизняної фармацевтичної галузі характеризувався такими рисами:

- детальним обґрунтуванням методології і теоретичних зasad фармацевтичної логістики;
- розвитком трьох основних (функціональних) видів фармацевтичної логістики: виробничої, постачальницею та збутової;
- розглядом шести допоміжних складових фармацевтичної логістики: транспортної, складської, поводження з відходами, інформаційної, фінансової та кадрової;
- висвітленням основних систем ефективного управління товарними запасами фармацевтичних підприємств і аптек;
- впровадженням методів логістики у побудову формуллярної системи та Національної лікарської політики;
- обґрунтуванням напрямків логістичного забезпечення інноваційної діяльності;
- структуруванням стандартів фармацевтичного управління та опрацюванням методики моделювання ділових процесів фармацевтичних підприємств.

1. Богатирьова Р.В. // Фармац. журн. — 1999. — № 5. — С. 6—19.
2. Волох Д.С. // Там же. — 1992. — № 1. — С. 3—8.
3. Гром О.Л., Зіменковський Б.С., Сяtinga M.Л. та ін. // Там же. — 1993. — № 3. — С. 37—39.
4. Громовик Б.П. // Ліки України (додаток). — 2004. — № 9 (86). — С. 30—35.
5. Громовик Б.П. // Провізор. — 1998. — № 3. — С. 25—26.
6. Громовик Б.П. // Там же. — 2000. — № 17. — С. 19—22; — № 22. — С. 23—25.
7. Громовик Б.П. // Там же. — 2002. — № 7. — С. 13—14.
8. Громовик Б.П. // Там же. — 2003. — № 17. — С. 34—38.
9. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 1997. — № 4. — С. 3—11.
10. Громовик Б.П. // Там же. — 1998. — № 4. — С. 6—15.
11. Громовик Б.П. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 34—41; — № 6. — С. 3—8.
12. Громовик Б.П. // Там же. — 2001. — № 1. — С. 4—12; — № 4. — С. 15—20; — № 5. — С. 12—23.
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; — № 3. — С. 3—11; — № 5. — С. 7—17.
15. Громовик Б.П. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 18—28.
16. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. // Там же. — 2005. — № 1. — С. 10—15.
17. Громовик Б.П., Козак О.В., Козак У.М. // Там же. — 2000. — № 5. — 20—25.
18. Громовик Б.П., Кухар А.А. // Провізор. — 2002. — № 15. — С. 3—12.
19. Громовик Б.П., Левицька О.Р., Юзевич В.М. та ін. // Фармац. журн. — 2004. — № 5. — С. 3—9.
20. Громовик Б.П., Новикович А.М., Буряк Л.М. // Там же. — 1999. — № 6. — С. 27—34.
21. Друговіна О.А., Толочко В.М. // Вісн. фармації. — 2001. — № 4. — С. 69—72.
22. Жуковкіна О.В., Посилкіна О.В., Тіманюк В.М. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 83—87.
23. Загорій В.А., Бабський А.А. // Фармац. журн. — 2000. — № 5. — С. 11—15.
24. Загорій В.А., Іванисенко В.Г., Разумних А.Г. та ін. // Там же. — 2003. — № 3. — С. 39—41.

25. Загорій В.А., Огороднік В.В., Пономаренко Т.М. // Там же. — 2002. — № 5. — С. 8—12.  
 26. Загорій В.А., Огороднік В.В., Сястиня М.Л. та ін. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 3—7.  
 27. Загорій В.А., Сястиня М.Л., Бабський А.А. та ін. // Там же. — 2002. — № 3. — С. 3—7.  
 28. Заліська О.М. // Там же. — 2000. — № 4. — С. 20—24; — № 5. — С. 15—19.  
 29. Заліська О.М. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 33—36.  
 30. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Там же. — 2001. — № 6. — С. 7—11.  
 31. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 12—15.  
 32. Картиш А.П. // Там же. — 2000. — № 1. — С. 4—13.  
 33. Кацара І.А., Толочко В.М. // Вісн. фармації. — 2001. — № 4 (32). — С. 51—54.  
 34. Клімов О.І. // Фармац. журн. — 1994. — № 2. — С. 3—22.  
 35. Корнацький В.М., Шевченко О.М. // Ліки. — 2004. — № 1—2. — С. 124—126.  
 36. Костив С., Шуванова Е. // Провізор. — 1998. — № 5. — С. 19—21.  
 37. Лесик Р.Б., Громовик Б.П., Атаманюк Д.В. та ін. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 66—75.  
 38. Мальцев В.І. // Там же. — 1993. — № 5. — С. 3—7.  
 39. Мальцев В.І., Павлюк Ю.В., Марковський Л.М. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 3—9.  
 40. Міцер О.І., Пономаренко М.С., Бабський А.А. та ін. // Там же. — 1999. — № 6. — С. 33—38.  
 41. Мнушко З.М. // Там же. — 1993. — № 1. — С. 12—13.  
 42. Мнушко З.М., Вінник О.Ю. // Ліки України. — 1999. — № 12. — С. 19—22.  
 43. Мнушко З.М., Вінник О.Ю., Страшний В.В. // Вісн. фармації. — 1998. — № 2 (18). — С. 92—96.  
 44. Мнушко З.М., Вінник О.Ю., Страшний В.В. // Фармац. журн. — 1997. — № 5. — С. 3—6.  
 45. Мнушко З.М., Дорохова Л.П. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3 (27). — С. 96.  
 46. Мнушко З.М., Дорохова Л.П., Куценко С.А. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 28—32.  
 47. Мнушко З.М., Євтушенко О.М. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 7—12.  
 48. Мнушко З.М., Калюжна Н.М., Суботникова Н.В. // Там же. — 1995. — № 6. — С. 75—78.  
 49. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 9—13.  
 50. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Там же. — 2005. — № 1. — С. 16—20.  
 51. Мнушко З.М., Куценко С.А., Дорохова Л.П. // Вісн. фармації. — 2005. — № 1. — С. 47—53.  
 52. Мнушко З.М., Лисак Г.М., Селих Ж.М. // Фармац. журн. — 2002. — № 5. — С. 3—8.  
 53. Мнушко З.М., Рогуля О.Ю., Ольховська А.Б. // Там же. — 2001. — № 5. — С. 6—12.  
 54. Мнушко З.М., Скрильова Н.М., Богаєвський Д.А. та ін. // Вісн. фармації. — 1998. — № 1. — С. 65—69.  
 55. Мнушко З.М., Страшний В.В., Євтушенко О.М. // Фармац. журн. — 2000. — № 3. — С. 13—18.  
 56. Мнушко З.М., Шевченко І.А. // Вісн. фармації. — 1997. — № 2. — С. 88—91.  
 57. Мнушко З.Н., Дорохова Л.П., Євтушенко Е.Н. і др. // Провізор. — 2001. — № 17. — С. 5—7.  
 58. Мнушко З.Н., Євтушенко Е.Н., Дорохова Л.П. // Там же. — 2001. — № 5. — С. 11—13.  
 59. Мнушко З.Н., Мигурская О.Н., Страшний В.В. // Там же. — 2003. — № 9. — С. 12—14.  
 60. Мнушко З.Н., Пестун И.В. // Там же. — 2001. — № 12. — С. 16—18.  
 61. Московець Л.Г., Пономаренко М.С., Союкіонь Л.М. // Фармац. журн. — 1996. — № 5—6. — С. 133—135.  
 62. Немченко А., Подколзіна М. // Ліки України. — 2001. — № 3. — С. 9—12; — № 4. — С. 14—16.  
 63. Немченко А.С., Галій Л.В. // Фармац. журн. — 2002. — № 4. — С. 31—36.  
 64. Немченко А.С., Панфілова А.Л. // Провізор. — 2003. — № 22. — С. 3—5.  
 65. Немченко А.С., Юрченко В.В., Сопельник У.М. та ін. // Фармац. журн. — 1992. — № 2. — С. 24—28.  
 66. Оліїнік П.В., Гасюк Г.Д. // Там же. — 2000. — № 2. — С. 43—49.  
 67. Остащук Т.Я. // Там же. — 2003. — № 6. — С. 34—36.  
 68. Парновський Б.Л. // Там же. — 1995. — № 1. — С. 36—37.  
 69. Пестун І., Толочко В. // Ліки України. — 2000. — № 4. — С. 10—13.  
 70. Півень О.П. // Фармац. журн. — 2004. — № 1. — С. 38—45.  
 71. Пономаренко М.С. // Там же. — 1993. — № 4. — С. 34—37.  
 72. Пономаренко М.С. // Там же. — 1995. — № 1. — С. 45—47.  
 73. Пономаренко М.С., Загорій В.А. // Вісн. фармації. — 1995. — № 3—4. — С. 5—7.  
 74. Пономаренко М.С., Загорій В.А. // Фармац. журн. — 1995. — № 4. — С. 14—17.  
 75. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Сястиня М.Л. та ін. // Ліки України. — 2000. — № 9. — С. 18—20.  
 76. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Огороднік В.В. та ін. // Фармац. журн. — 1999. — № 6. — С. 35—38.  
 77. Пономаренко М.С., Загорій В.А., Москаленко Л.Г. // Там же. — 1993. — № 2. — С. 21—23.  
 78. Пономаренко М.С., Сястиня М.Л., Вовк Н.Б. та ін. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 20—24.  
 79. Посилкіна О. // Ліки України. — 2002. — № 1. — С. 23—24; — № 2. — С. 20—21.  
 80. Посилкіна О., Дубровіна Н. // Там же. — 2001. — № 9. — С. 16—17; — № 10. — С. 16—18.  
 81. Посилкіна О.В. // Фармац. журн. — 2001. — № 1. — С. 12—18.  
 82. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Провізор. — 1999. — № 15—16. — С. 65—66.  
 83. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Вісн. фармації. — 2001. — № 2 (26). — С. 40—45; — № 3 (27). — С. 99.  
 84. Посилкіна О., Сагайдак Р. // Ліки України. — 2001. — № 7—8. — С. 16—17; — № 10. — С. 19—20.  
 85. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В. // Фармац. журн. — 2001. — № 2. — С. 23—27.  
 86. Посилкіна О.В., Сагайдак Р.В., Жуковіна О.В. // Вісн. фармації. — 2003. — № 1 (33). — С. 53—58.  
 87. Спіженко Ю.П. // Фармац. журн. — 1996. — № 3. — С. 5—12.  
 88. Стефанов А. // Вісн. фармакології та фармації. — 2001. — № 1—2. — С. 2—5.  
 89. Страшний В.В. // Ліки. — 1999. — № 3—4. — С. 146—149.  
 90. Сястиня М.Л. // Вісн. фармації. — 1997. — № 1 (15). — С. 1—2.  
 91. Сястиня М., Толочко В. // Ліки України. — 2001. — № 6. — С. 15—17.  
 92. Толочко В.М., Друговіна О.А. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3. — С. 102.  
 93. Толочко В.М., Кацара І.А. // Фармац. журн. — 2002. — № 5. — С. 12—16; — № 6. — С. 26—29.  
 94. Толочко В.М., Хоменко В.М. // Там же. — 1996. — № 4. — С. 110—112.

95. Трохимчук В.В., Притула Р.Л., Гульна В.С. та ін. // Там же. — 2003. — № 4. — С. 18—23.  
96. Черних В.П. // Вісн. фармації. — 2002. — № 3. — С. 3—12.  
97. Чешева М.В., Кацара І.А. // Там же. — 2001. — № 3 (27). — С. 90.  
98. Шаповалов В.В., Вишар Г.М., Шаповалова В.О. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 43—49.

Надійшла до редакції 16.06.2005.

## **Б.П.Громовик**

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТАПОВ СТАНОВЛЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЛОГИСТИКИ**

#### **Сообщение IV**

**Характерные особенности отечественной фармацевтической отрасли на этапе дальнейшей интеграции логистики на основе комплексного похода и идеологии рациональности.**

**Период второй: 1992 год — настоящее время**

Представлены результаты детального научноведческого анализа второго периода пятого этапа развития фармацевтической логистики в Украине.

## **B.P.Hromovyk**

### **RESEARCH OF STAGES OF DEVELOPMENT DOMESTIC PHARMACEUTICAL LOGISTIC**

#### **Report IV**

**Characteristics of national pharmaceutical branch at a stage of the further integration of logistics on the basis of a complex approach and ideology of rationality. Period second: 1992 year is the present**

#### **SUMMARY**

The results of the detailed scientific — metric analysis of the second period of fifth stage of development pharmaceutical logistics in Ukraine are represented.



УДК 614.2:615.1:616.1:615.838(477.7)

**В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, проф., О.В.КІСКІНА, здобувач**

**Одеський державний медичний університет**

### **ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ**

#### **Постановка проблеми**

Багатий та різноманітний ресурсно-ландшафтний потенціал України, наявність численних історично існуючих санаторно-курортних закладів, створення в останні роки розгалуженої мережі відділень ранньої реабілітації на українських курортах, необхідність реформування та удосконалення санаторно-курортної служби в країні — все це стало об'єктивною причиною необхідності створення уніфікованих стандартів у санаторно-курортній галузі, де поряд з використанням природнокліматичних особливостей курортної зони і традиційними фізичними факторами лікування широко застосовується фармакотерапія. Оскільки сучасний фармацевтичний ринок характеризується великою кількістю найменувань як оригінальних препаратів, так і препаратів-дженеріків різного рівня якості, ефективності, безпечності та вартості [4], постає питання щодо необхідності оптимізації лікарського забезпечення. Раціонально вибрана фармакотерапія зменшує витрати на придбання лікарських засобів. Досягнення нового якісного рівня лікарського забезпечення населення в умовах фінансових обмежень, що характерно для України, неможливе без удосконалення ефективності використання ресурсів, направлених на закупівлю ліків. Отже,

значення проблеми лікарського забезпечення санаторно-курортних закладів вимагає створення та розвитку чіткої системи регулювання номенклатури лікарських засобів щодо фармакотерапевтичної ефективності та економічної доцільності. Інструментом для вирішення цих питань можуть бути фармакоекономічні дослідження, результатами яких стає розробка та впровадження формулярної системи.

### **Аналіз останніх публікацій і досліджень**

Результати аналізу останніх публікацій дозволили охарактеризувати напрямки досліджень з питань оптимізації фармакотерапії конкретних нозологій з використанням фармакоекономічних підходів, зокрема:

- розроблено методику фармакоекономічного аналізу схем лікування цукрового діабету 2-го типу, туберкульозу в умовах стаціонару, поширеніх захворювань сечостатової системи, ревматоїдного артриту [7];
- запропоновано моделі фармакоекономічних стандартів лікування стено кардії II—IV функціональних класів [14];
- опрацьовано підхід до фармакоекономічної оцінки вакцинних препаратів на основі аналізу методом «вартість—вигода»[22];
- встановлено методичні підходи до проведення фармакоекономічних досліджень альтернативних схем фармакотерапії захворювань травного каналу та відпрацьовано формулярний перелік антибіотиків у військово- медичній службі [15, 27];
- проведено фармакоекономічну оцінку арсеналу гіполіпідемічних препаратів [13];
- досліджуються фармакоекономічні аспекти лікування цукрового діабету 1-го та 2-го типів [3] тощо.

### **Невирішенні частини загальної проблеми**

Сьогодні розроблені і затверджені Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних закладах України, що містять розділ «Медична реабілітація та курортологія» та рекомендовані стандарти санаторно-курортного лікування [21, 23]. У цих стандартах наведений лише перелік фармакологічних груп препаратів без зазначення конкретних схем лікування. Тому дослідження впливу фізичних та кліматобальнеологічних факторів на процес лікування і реабілітації, а також створення конкретних переліків лікарських засобів для лікування певної нозології в умовах санаторно-курортних закладів стають актуальними.

### **Формулювання мети**

Метою нашої роботи було вивчення сучасного стану санаторно-курортної галузі в Україні, визначення тенденції подальшого її розвитку та удосконалення, надання характеристики потужностей Одеської курортної зони щодо відпочинку, оздоровлення та лікування хворих, обґрунтування перспективи застосування фармакоекономічного аналізу для оптимізації медикаментозного забезпечення хворих на артеріальну гіпертензію в умовах санаторно-курортних закладів.

### **Виклад основного матеріалу**

Загальновідомо, що за останнє десятиріччя в умовах нестабільного економічного розвитку значно погіршився стан здоров'я населення, оскільки за цей період діапазон факторів ризику захворюваності, інвалідності та смертності різко розширився, а обсяг і якість профілактичної роботи та медичної допомоги суттєво скоротились.

Соціально-економічні зміни у країні, зниження життєвого рівня населення призвели до зменшення не тільки обсягів та якості амбулаторно-поліклінічної допомоги, але і курортного лікування. На жаль, курорти України сьогодні переживають не найкращий період своєї історії. Більшість курортів, незважаючи

та багатий ресурсно-ландшафтний потенціал, наявність певного арсеналу санаторно-курортних закладів різних форм власності і підпорядкованості, за відсутності державної координації та чіткого контролю використовуються не повною мірою щодо відпочинку, оздоровлення та відновлення здоров'я населення. Так, у період з 1998 по 2002 рік кількість санаторіїв в Україні зменшилась на 14,1 % [6].

В Одеському регіоні, за результатами наших досліджень, кількість оздоровчих закладів у період 2000–2004 рр. характеризується тенденцією до зростання — з 338 у 2000 р. до 379 у 2004 р. (табл.).

#### *Структура санаторно-курортних закладів Одеського регіону*

Тип санаторно-курортного закладу	Роки				
	2000	2001	2002	2003	2004
Санаторії	36	34	32	34	35
з них дитячі	11	11	9	10	10
Пансіонати з лікуванням	1	1	1	1	1
Санаторії-профілакторії	12	13	12	11	11
Будинки відпочинку	2	2	3	3	3
Пансіонат відпочинку	6	8	9	9	10
Бази та інші заклади відпочинку	280	294	313	321	318
Дитячі оздоровчо-санаторні позаміські заклади цілорічної дії	1	1	1	1	1
<b>У сього:</b>	<b>338</b>	<b>353</b>	<b>371</b>	<b>380</b>	<b>379</b>

Як видно з даних, наведених у таблиці, збільшення кількості закладів відбулося за рахунок баз відпочинку, а кількість санаторіїв, санаторіїв-профілакторіїв, пансіонатів, де здійснювалось лікування, значно зменшилась. В регіоні на початок досліджуваного періоду було 10 123, а на кінець — залишилося тільки 8449 санаторних ліжко-місць. За результатами проведеного дослідження можна констатувати зменшення потужності та обсягу надання лікувально-профілактичної допомоги в умовах санаторно-курортних закладів Одеського регіону.

Постає необхідність у відновленні санаторно-курортного сектора, адже численні дослідження та багаторічний практичний досвід свідчать, що ефективність лікування в умовах санаторно-курортних закладів висока і дозволяє в 2–3 рази зменшити кількість загострень захворювань як у дорослих, так і у дітей. Відтак, більше ніж удвічі зменшується потреба в госпіталізації, витрати на лікування в поліклініках та виплати з тимчасової непрацездатності [6].

З прийняттям Закону України «Про курорти» [18], де були визначені правові, організаційні, економічні та соціальні засади розвитку курортів в Україні, та створенням у 2001 р. Державного департаменту з питань діяльності курортів [5, 20] з'явились умови для вирішення проблем у санаторно-курортній галузі. Законодавчими [18] та нормативними актами [16, 17] передбачено створення нових інформаційних даних щодо якості природних лікувальних ресурсів, можливих обсягів, способів і режимів їх використання, правового статусу, підпорядкованості, географічного положення, кліматичних особливостей, запасів та їх лікувальної, профілактичної, реабілітаційної, природоохоронної, наукової, рекреаційної цінності [2].

Традиційно принципи якісної медичної допомоги пов'язувались з індивідуальним підходом до лікування, неформальними взаєминами лікаря і пацієнта, де особа лікаря, його моральний облік та професійна підготовка врешті визначали успіх медичного втручання. Безперечно, міжособові взаємини «лікар—пацієнт» можуть суттєво впливати на результат лікування завдяки позитивній дії морально-етичних факторів, які не підлягають формалізації і можуть бути ірраціональними. Технологічні ж програми (нормативи) медичної діяльності та практики (діагностика, лікування, реабілітація тощо) підлягають стандартизації.

На сьогодні на базі існуючих тимчасових стандартів [12, 23] розроблені рекомендовані стандарти санаторно-курортного лікування [21], в основу створення яких покладені такі принципи:

- відповідність існуючим стандартам медичного лікування;
- призначення фізіотерапевтичного лікування, санаторно-курортних комплексів з урахуванням патогенетичних механізмів захворювання;
- поєднання принципу безпечності та коректності немедикаментозної терапії з урахуванням специфіки та механізму дії фізичних факторів;
- найбільш тривале збереження клінічного ефекту та максимально можливе забезпечення поліпшення якості життя після отриманих терапевтичних комплексів.

Запропоновані стандарти санаторно-курортного лікування поряд з комплексами немедикаментозної терапії та лікувальної фізичної культури, харчування на курорті, рекомендованими термінами перебування в санаторії включають і перелік необхідної апаратури та обладнання [1, 21]. Разом з тим, за існуючими стандартами лікування не вирішуються питання оптимізації фармакотерапії, оскільки відсутні конкретні схеми лікування. Основою ж раціонального використання лікарських засобів є досягнення максимального клінічного ефекту шляхом вибору оптимальних витратно-ефективних методів лікування з урахуванням особливостей терапії в умовах поєднання з комплексами немедикаментозної терапії, кліматобальнеолікуванням тощо. При цьому основним економічним інструментом, який визначає переваги тактики лікування, є визнані методи фармакоекономічних досліджень.

Оскільки в закладах охорони здоров'я недостатньо обґрунтовані потреби в необхідних коштах для забезпечення належного рівня медичної допомоги відповідно до рекомендованих стандартів, а також значно обмежене державне фінансування гарантованого обсягу надання медичної допомоги, питання ціноутворення при оптимальних витратах для збереження і поліпшення тривалості життя є особливо актуальним. Так, низкою досліджень показано, що 79,8 % лікарів, призначаючи лікування, орієнтуються на вартість лікарських засобів. Тут особливо важливим є питання зацікавленості лікаря у призначенні більш вартісного лікарського засобу. На жаль, в медичній практиці щодо цього досить поширеним явищем є змова між лікарем та певним фармацевтичним підприємством. Втім, опитування пацієнтів свідчать, що 46,5 % хворих не приймають медичні препарати через брак коштів. На вибір фармакотерапії також впливає реклама медикаментів: 51,2 % лікарів та 64,3 % хворих обирають препарати, які рекламиуються в засобах масової інформації [9].

До найбільш масових груп хворих, з яких створюються контингенти, що направляються на санаторно-курортне лікування, відносять пацієнтів із захворюваннями системи кровообігу. До того ж існує загальна тенденція щодо збільшення захворюваності на серцево-судинні хвороби [21]. Однією з важливих складових проблеми серцево-судинних захворювань була і залишається артеріальна гіпертензія (АГ). Так, у 1997 р. зареєстровано понад 5 млн. хворих на АГ. Щорічно вперше в лікувально-профілактичних закладах виявляється близько 430 тис. хворих на АГ. За результатами епідеміологічних досліджень на АГ у країні страждають майже 13 млн. осіб, у половини з них зареєстровано граничний рівень артеріального тиску. Серед людей з підвищеним артеріальним тиском про наявність цього захворювання знають 62 % хворих, з них лікуються лише 23,2 %, причому ефективно — тільки 12,8 %. АГ є одним з основних чинників серцево-судинних захворювань. В осіб з високим артеріальним тиском у 3—4 рази частіше розвивається ішемічна хвороба серця (ІХС) і в 7 разів частіше — порушення мозкового кровообігу. Аналіз загальної смертності населення України свідчить, що 56,5 % становить смертність від хвороб системи кровообігу. Цей показник зумовлений, в основному, двома причинами — ІХС і цереброваскулярними захворюваннями (ЦВЗ), питома вага яких у структурі

смертності від хвороб системи кровообігу становить відповідно 59,3 та 30,4 %. Таким чином, АГ є загальнонаціональною проблемою [19].

Складність лікування та профілактики серцево-судинних захворювань потребує пошуку нових методів медичної реабілітації хворих з даною патологією, серед яких на сьогодні провідне значення мають методи курортної терапії [24–26]. Так, для хворих на гіпертонічну хворобу I (рідше II) стадії, IXС без вираженої стенокардії влітку оптимальним є відпочинок та оздоровлення в Північно-Причорноморській курортній зоні, до якої відноситься Одеський курортний район з курортами державного значення [10, 11, 28]. Ці курорти мають особливо цінні та унікальні природні лікувальні ресурси та прибережно-морські ландшафтні умови, основними з яких є лимани, грязі, клімат, мінеральні води [10, 11]. Широкого використання набуває псамотерапія з використанням теплого морського піску сонячного нагріву, що дає позитивні результати у хворих на АГ [8]. Вивчення сучасного стану санаторно-курортних закладів показало, що Одеський регіон є потужним центром лікування та оздоровлення хворих на серцево-судинну патологію.

Проте поряд з використанням природних лікувальних та фізичних факторів доцільна індивідуальна фармакотерапія. Відразу ж постає питання щодо розробки переліку препаратів для лікування артеріальної гіпертензії I, II стадій в умовах санаторно-курортних закладів на фармацеекономічних засадах.

## Висновок

Обґрунтована необхідність нагальної розробки методів оптимізації фармакотерапії хворих на артеріальну гіпертензію I, II стадій в умовах санаторно-курортних закладів з використанням фармацеекономічних засад.

1. Бабов К.Д., Буринский С.В., Дышловой И.М. и др. // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2004. — № 1. — С. 3–7.
2. Бабов К.Д., Нікілєрова О.М., Новодран О.В. та ін. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 49–51.
3. Бойко А.І. // Фармац. журн. — 2004. — № 5. — С. 14–19.
4. Громовик Б.П., Левицька О.Р., Юзевич В.М. та ін. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 3–9.
5. Дриневский Н.П. // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 2004. — № 2. — С. 4–8.
6. Дриневский Н.П. // Там же. — 2003. — № 2. — С. 137–139.
7. Заліська О.М. Теоретичні основи та практичне використання фармацеекономіки в Україні: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — Львів, 2004. — 33 с.
8. Зуннунов З.Р., Маматтурадов С.О. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. — 2004. — № 3. — С. 13–15.
9. Корнацький В.М., Рогулька О.М., Шевченко О.М. // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 1. — С. 82–83.
10. Лобенко А.А. // Матеріали наук. конф. «Проблемы развития курортного дела и туризма в Одесском регионе». — Одесса: Одес. гос. мед. ун-т, 2000. — С. 5–8.
11. Лобода М.В., Колесник Е.О. Основи курортології: Посібник для студентів та лікарів. — К.: Видавець Купріянова О.О., 2003. — 513 с.
12. Лобода М.В., Омецинский Б.Ф., Бабов К.Д. и др. // Мед. реабилитация, курортология, физиотерапия. — 2003. — № 2. — С. 3–6.
13. Мнушко З.Н., Труфан С.Б. // Провизор. — 2002. — № 21. — С. 18–21.
14. Немченко А.С., Підколізна М.В. // Ліки України. — 2001. — № 4. — С. 14–16.
15. Притула Р.Л. Фармацеекономічне обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців в умовах медичного страхування: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2005. — 24 с.
16. Про затвердження Порядку створення і ведення Державного кадастру природних лікувальних ресурсів: Постанова Кабінету Міністрів України № 872 від 26.07.2001 р. // <http://zakon.rada.gov.ua>
17. Про затвердження Порядку створення і ведення Державного кадастру природних територій курортів: Постанова Кабінету Міністрів України № 562 від 23.05.2001 р. // <http://zakon.rada.gov.ua>
18. Про курорти: Закон України № 2026 від 05.10.2000 р. // <http://zakon.rada.gov.ua>
19. Про Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: Указ Президента України № 117/99 від 04.02.1999 р. // <http://zakon.rada.gov.ua>
20. Про утворення Державного департаменту з питань діяльності курортів: Постанова Кабінету Міністрів України № 425 від 06.05. 2001 р. // <http://zakon.rada.gov.ua>
21. Рекомендовані стандарти санаторно-курортного лікування / За ред. Е.О. Колесника. — К.: Видавець Купріянова О.О., 2003. — 415 с.
22. Софонова І.В., Мнушко З.М. // Ліки України. — 2000. — № 11. — С. 8–10.

23. Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги населенню в лікувально-профілактичних закладах України: Наказ МОЗ України № 226 від 27.07.98 р.: В 2 т. — К., 1998. — Т. 1. — 500 с.; Т. 2. — 500 с.
24. Тишаков А.Ю., Ковлен Д.В., Обрезан А.Г. и др. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. — 2005. — № 1. — С. 9—13.
25. Тишаков А.Ю., Осадчий В.А., Пономаренко Г.Н. // Там же. — 2004. — № 3. — С. 7—10.
26. Тишаков А.Ю., Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. и др. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 3—5.
27. Трохимчук В.В., Іванисенко В.Г., Гульна В.С. та ін. // Вісн. фармації. — 2001. — № 3(27). — С. 105.
28. Ярош А.М. // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 2002. — № 1. — С. 48—50.

Надійшла до редакції 29.06.2005.

*B.B. Трохимчук, Е.В. Кискина*

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Обоснована необходимость использования фармакоэкономических подходов для оптимизации фармакотерапии в условиях санаторно-курортных учреждений.

*V.V. Trokhymchuk, O.V. Kiskina*

## PHARMACOECONOMICAL ASPECT OF THE SANATORIUM AND RESORT MEDICATION OF PATIENTS

### SUMMARY

Necessity use of pharmaco economical approaches for the optimization medication in the conditions of sanatorium and resort establishments are investigated.

УДК 615:33:615.256.3

*К.І.ПУШАК, асистент, О.М.ЗАЛІСЬКА, д-р фармац. наук, проф.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## АНАЛІЗ ДИНАМІКИ АРСЕНАЛУ ГОРМОНАЛЬНИХ КОНТРАЦЕПТИВІВ ТА ВИВЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ АСПЕКТІВ КОНТРАЦЕПЦІЇ В УКРАЇНІ

За визначенням ВООЗ, здоров'я і планування сім'ї включає в себе попередження небажаної вагітності, вільний вибір кількості дітей та часу їх народження залежно від віку і здоров'я батьків [1], тому збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком політики всіх країн світу, зокрема України. Системний підхід до проблеми забезпечує Національна програма «Репродуктивне здоров'я 2001—2005», внаслідок реалізації якої поліпшилися деякі показники рівня здоров'я в Україні [3]. Фахівці-експерти Групи з розробки політики репродуктивного здоров'я, відділ охорони здоров'я матерів та дітей Департаменту організації та розвитку медичної допомоги населенню МОЗ України опрацювали Концепцію державної програми «Репродуктивне здоров'я нації 2006—2015» відповідно до Закону України «Про державні цільові програми». Концепція повинна стати продовженням Національної програми і пропонується до обговорення [7].

Мета нашої роботи — проаналізувати динаміку арсеналу гормональних контрацептивів за всю історію їх існування в Україні та отримати їх експертну оцінку, а також вивчити фармацевтичні, соціальні аспекти контрацепції. Було розроблено диференційовані анкети для одержання експертної оцінки попиту на контрацептиви медичними спеціалістами-провізорами, а також анкети для визначення фармацевтичних, економічних, соціальних аспектів контрацепції жінками у Західному регіоні України. Анкетування проводилося в Івано-Франківській, Львівській, Рівненській, Тернопільській областях.

Першим етапом нашого дослідження було вивчення динаміки арсеналу гормональних контрацептивів з моменту виникнення — офіційної реєстрації першого лікарського препарата даної дії та складу — до сьогодення. Аналіз сукупності препаратів здійснювався за даними «Фармакотерапевтического справочника», довідників «Лекарственные препараты» та «Компендиум — лекарственные препараты» [5, 6, 8–11, 14]. Термін дослідження — понад 30 років (1972–2005 рр.).

Першим зареєстрованим гормональним контрацептивом був інфекундин (1972 р.), у 1976 р. з'явився препарат «Бісекурин» [14] — обидва контрацептиви угорського виробництва. З огляду на високі дози гормонів, виражені побічні дії цих перших препаратів жінки в подальшому їх застосовували з лікувальною, а не контрацептивною метою [14]. Результати аналізу динаміки арсеналу гормональних контрацептивів подано на рис.

Як свідчить графік, поданий на рис., за період понад 30 років існування даної групи лікарських засобів у першому десятиріччі (1972–1981 рр.) було впроваджено чотири препарати, у 1982–1993 рр. — 11, у 1994–2005 рр. — 23, тобто найбільш інтенсивне оновлення номенклатури відбувається в останні роки. Слід констатувати, що на даний час на ринку повністю відсутні препарати вітчизняного виробництва.

Кількісно охарактеризувати зміни в арсеналі гормональних контрацептивів можна за допомогою коефіцієнта оновлення ( $K_o$ ) та коефіцієнта стабільності ( $K_c$ ) [13].  $K_o$  — відношення кількості нових лікарських препаратів до величини всієї їх сукупності.  $K_c$  — відношення кількості лікарських препаратів гормональних контрацептивів, що входять в арсенали меж періодів дослідження (1972–1981 рр., 1982–1993 рр., 1994–2005 рр., а також за весь період дослідження — 1972–2005 рр.) до кількості цих препаратів у рік початку періоду (1972 р., 1982 р., 1994 р., а також за весь період існування контрацептивів в Україні (1972–2005 рр.). Результати розрахунку наведені в табл. 1.

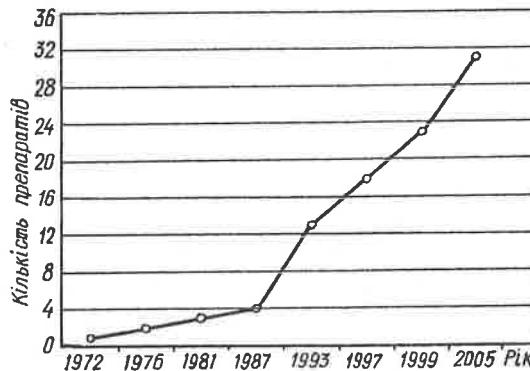
Таблиця 1

Результати аналізу арсеналу гормональних контрацептивів за 1972–2005 рр.

Роки	Кількість гормональних контрацептивів			Коефіцієнт оновлення, $K_o$	Коефіцієнт стабільності, $K_c$
	зареєстрованих	припинена реєстрація	нових		
1972	1	—	—	—	—
1972–1981	3	—	2	0,67	1,0
1982–1993	13	1	11	0,85	1,0
1994–2005	31	5	23	0,74	0,69
1972–2005	37	6	36	0,97	0

Проведений аналіз змін арсеналу гормональних контрацептивів виявив значне збільшення останнього за 1994–2005 рр. та інтенсифікацію процесу його оновлення. Це свідчить про значний попит і потребу в ефективних, доступних препаратах даної фармакологічної групи та необхідність розвитку їх вітчизняного виробництва.

Наступним етапом нашого дослідження було одержання експертної оцінки практичного арсеналу гормональних контрацептивів провізорами та визначення показників попиту на дані препарати. Для цього було проведено



Графік динаміки арсеналу гормональних контрацептивів за 1972–2005 рр.

опитування 54 провізорів, з яких 20,4 % молодих спеціалістів (зі стажем роботи не більше 5 років) та 79,6 % спеціалістів зі стажем роботи понад 5 років. Розподіл провізорів за стажем роботи був такий: до 5 років — 11 спеціалістів (20,4 %); 6–10 років — 11 (20,4 %); 11–15 років — 12 (22,2 %), 16–20 років — 10 (18,5 %), понад 21 рік — 10 спеціалістів (18,5 %). Провізорів без категорії серед експертів — 51,8 %, другої категорії — 20,4 %, першої категорії — 14,8 %, вищої категорії — 13,0 %. Середній вік експертів становив 31 рік.

Спеціалістам пропонувалося проаналізувати попит на сучасні оральні та ін'єкційні гормональні контрацептиви як «високий», «низький», «відсутній». Узагальнені результати оцінки попиту на препарати подані в табл. 2.

Таблиця 2

*Показники оцінки попиту на гормональні контрацептиви провізорами*

Попит на лікарський препарат					
високий		низький		відсутній	
назва препарату	кількість провізорів, %	назва препарату	кількість провізорів, %	назва препарату	кількість провізорів, %
Постинор	83,3	Мерсилон	51,9	Мінес	72,2
Діане-35	81,5	Мікрогіон	51,9	Екслютон	66,7
Ригевідон, ригевідон <sup>21+7</sup>	64,8	Нон-овлон	42,6	Силест	63,0
Три-регол, три-регол <sup>21+7</sup>	64,8	Норколут	42,6	Мінізистон	61,1
Регулон	59,3	Овідон	42,6	Примолют-нор	57,4
Жанін	59,3	Три-мерсі	42,6	Фемоден	51,9
Ярина	55,6	Триквілар	40,7	Депо-провера	38,9
Марвелон	53,7	Новінет	37,0		
Логест	51,9	Ліндінет-20	37,0		
		Тризистон	35,2		

Дані, наведені в табл. 2, свідчать, що найвищим є попит на постинор, діане-35, ригевідон, три-регол. Серед жінок високим попитом користуються також нові лікарські засоби для запобігання вагітності, а саме, жанін, ярина. Дещо нижчий попит на мерсилон, мікрогіон, нон-овлон, норколут, овідон і три-мерсі. Практично відсутній попит на препарати мінес, екслютон, силест.

Репродуктивний процес може порушуватися такими чинниками: шкідливими факторами зовнішнього середовища (наслідками аварії на ЧАЕС тощо), стресами, поганими звичками, станом здоров'я загалом і зокрема репродуктивного (наявність запальних захворювань статевих органів як жінки, так і чоловіка, невиношування вагітності та беспліддя) та ін. До того ж непланована вагітність, що закінчується абортом, є непоправною шкодою здоров'ю жінки, насамперед репродуктивного.

Серед причин материнської смертності аборти і пов'язані з ними ускладнення забирають життя майже кожної сьомої жінки. За даними ВООЗ, близько 50 % вагітностей, які настають щоденно, неплановані, близько 25 % — небажані. Приблизно 150 тис. вагітностей закінчується щодня абортами, що становить щорічно у світі до 53 млн. штучних абортів. Встановлення факту непланованої вагітності та період прийняття рішення про виношування є сильним стресом для жінки, що змінює стан центральної нервової системи, порушує перебіг нормальних фізіологічних процесів. Усе це може стати причиною ушкодження зародка в ранні терміни вагітності та погіршити умови подальшого розвитку плода [2]. Отже, непланована вагітність в кожному випадку загрожує здоров'ю жінки і дитини. Контрацепція з арсеналом заходів і засобів покликана попередити небажану вагітність і зробити материнство, батьківство, а також дитинство своєчасним, щасливим.

За даними літератури, найпоширенішими методами контрацепції є високоекективні гормональні лікарські засоби [3, 4]. Так, у країнах Західної Європи їм віддають перевагу 42 % жінок Австрії, 38 % – Великобританії, 37 % – Швеції, 33 % – Німеччини, 31 % – Франції. В Україні ж гормональними лікарськими засобами користується лише 7 % жінок [1]. Методи контрацепції в Україні регламентуються Наказом МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги в Україні» [12].

Нами було проведено анкетування 87 жінок щодо фармацевтичних, соціальних аспектів методів контрацепції відповідно до вищезазначеного наказу. Середній вік опитаних – 28 років, віковий діапазон: 22–60 років. Сімейний стан респондентів: 56,3 % – заміжні, 43,7 % – незаміжні. Відповідальнє батьківство для абсолютної більшості жінок (81,6 %) є важливим. Достатню поінформованість з даного питання відзначили майже 76 % опитаних. Виявлено, що інформацію про методи запобігання вагітності жінки отримують у лікарів-гінекологів (93,1 % респондентів), провізорів (20,7 %) та через засоби масової інформації (12,6 %). При виборі методу контрацепції найбільша частина жінок (46,0 %) віддає перевагу бар'єрному методу (презерватив), 36,8 % – природному (календарний метод, метод базальної температури, метод цервіального слизу, симптомотермальний метод, перерваний статевий акт), 25,3 % – гормональному (комбіновані та моногормональні контрацептиви), 12,6 % – внутрішньоматковим спіралям, 16,1 % – сперміцидам. Отже, основна питома вага припадає на бар'єрний метод запобігання вагітності. Опитані взагалі не використовують хірургічну контрацепцію (стерилізацію) та абстиненцію. Одержані результати дають можливість формувати раціональний асортимент контрацептивів в аптекі.

На думку значної частини жінок, загроза небажаної вагітності потребує комплексу заходів. Отже, кілька методів контрацепції одночасно використовують 38 % опитаних. При цьому найпопулярнішими поєднаннями є: бар'єрний – сперміцидний та бар'єрний – природні методи (по 7 % жінок). Аргументуючи власний метод попередження вагітності, більше половини опитаних (51,7 %) особливо відзначили:

- зручність застосування – 33,3 %;
- високу ефективність – 33,3 %;
- рекомендацію гінеколога – 26,4 %.

Менш вагомими чинниками при виборі методу опитаними виявилися економічна складова контрацепції – важлива для 10,3 % жінок, а також зворотність дії методу – 4 %. При цьому альтернативні аргументи опитаних на користь обраної контрацепції стосувалися безпеки способу, незалежності у часі, можливості набрати вагу (для худорлявих жінок), супутніх захворювань (щитовидної залози тощо).

Таким чином, проведений аналіз виявив значне оновлення арсеналу гормональних контрацептивів в останні десятиріччя ( $K_o$  1982–1993 pp. – 0,85,  $K_o$  1994–2005 pp. – 0,74). Визначені показники попиту на препарати цієї групи дозволяють формувати асортимент ліків в аптеках, а також проводити відповідну фармацевтичну опіку з питань найбільш використовуваних методів контрацепції.

## Висновки

1. Проведено аналіз динаміки арсеналу гормональних контрацептивів за весь період існування їх на вітчизняному ринку (понад 30 років). Значного оновлення арсенал гормональних контрацептивів зазнав у 1987–2005 рр.

2. Встановлено, що жінки Західного регіону України віддають перевагу бар'єрному методу запобігання вагітності (46 %). Слід констатувати, що частота використання гормональних лікарських засобів за останні п'ять років зросла в 1,8 раза.

3. Виявлено, що головними чинниками при виборі методу попередження вагітності для жінок є зручність застосування та ефективність методу. Економічний фактор при виборі методу контрацепції є менш важливим для жінок. 38 % жінок використовують одночасно кілька методів контрацепції.

1. Гладченко С.В., Мамчур В.И., Хомяк Н.В. и др. Противозачаточные средства: Справочное руководство. — Х.: ООО «НКЦ «Партнер», 1999. — 176 с.
2. Гойда Н.Г., Жилка Н.Я. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — № 3. — С. 71—74.
3. Гойда Н.Г., Жилка Н.Я., Єнікеєва М.Є. // Репродуктивное здоровье женщины. — 2004. — № 4. — С. 31—34.
4. Жан Коэн // Там же. — № 4. — 2003. — С. 91—92.
5. Компендиум 1999/2000 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 1999. — 1200 с.
6. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова — К.: МОРИОН, 2004. — 1664 с.
7. Концепція державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006 — 2015 рр.» // Ваше здоров'я. — 2005. — № 26. — С. 7—10.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1987. — Ч. 1 — 624 с.; Ч. 2 — 573 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2 ч. — Вильнюс, 1993. — Ч. 1 — 542 с.; Ч. 2 — 527 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей: В 2 т. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 1 — 560 с.; Т. 2. — 592 с.
11. Могилевкіна І.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 1. — С. 111—113.
12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 620 від 29.12.2003 р. «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» // Клінічні протоколи та нормативи надання допомоги (Акушерство і гінекологія): Нормативне виробничо-практичне видання. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2004. — 252 с.
13. Парновський Б.Л., Смирнова Л.П., Швадчак В.М. // Фармац. журн. — 1985. — № 6. — С. 64—66.
14. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1972. — 423 с.; 1976. — 607 с.; 1981. — 464 с.

Надійшла до редакції 01.08.2005.

*K.I.Pushak, O.N.Zaliskaya*

#### АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АРСЕНАЛА ГОРМОНАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ И ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ КОНТРАЦЕПЦИИ В УКРАИНЕ

Проведен анализ динамики арсенала гормональных контрацептивов за время существования их в Украине, определены коэффициенты обновления, свидетельствующие об интенсивности внедрения новых препаратов в последнее десятилетие. Отмечено полное отсутствие отечественных гормональных контрацептивов в Украине.

Результаты экспертной оценки провизорами гормональных препаратов свидетельствуют о высоком спросе на постинор, диане-35, ригевидон, три-регол, а также современные контрацептивы — жанин, ярина, что позволяет формировать рациональный ассортимент аптеки.

Изучены фармацевтические, социальные аспекты методов контрацепции в Западном регионе Украины для обеспечения надлежащей фармацевтической опеки женщин.

*K.I.Pushak, O.M.Zaliska*

#### THE ANALYSIS OF DYNAMICS OF AN ARSENAL OF HORMONAL CONTRACEPTIVES AND STUDYING OF PHARMACEUTICAL ASPECTS OF CONTRACEPTION IN UKRAINE

##### SUMMARY

The analysis of dynamics of an arsenal of hormonal contraceptives in time them in Ukraine is carried out, the factors of updating testifying to intensity of introduction of new preparations last decade are determined. Full absence of domestic hormonal contraceptives in Ukraine is marked.

Results of an expert estimation pharmacists of hormonal preparations testify to a great demand on postinor, diane-35, rigevidon, three-regol, and also modern contraceptives — janin, yaryna that allows to form rational assortment of a apothecie.

Pharmaceutical, social aspects of methods of contraception in the Western region of Ukraine for maintenance good pharmaceutical practice of women are investigated.

# **Фармацевти в системі профілактики і лікування ВІЛ/СНІД-інфекції**

УДК 615.15:614.274:616.98-092.19-084-08(477)

**У.Я.ЯНИШИН, асистент**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## **ЗАВДАННЯ ФАРМАЦЕВТІВ У СИСТЕМІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВІЛ/СНІД-ІНФЕКЦІЇ В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** профілактика, лікування, ВІЛ/СНІД-інфекції

Однією з найглобальніших сучасних світових проблем є розповсюдження ВІЛ/СНІД-інфекції.

За даними ВООЗ та ЮНЕЙДС (UNAIDS — United Nations Joint Programme on HIV/AIDS — об'єднана програма ООН з ВІЛ-інфекції і СНІДу), на кінець 2004 р. загальна кількість людей, хворих на ВІЛ/СНІД, становить 39,4 млн. Відмітимо, що СНІД, тобто синдром набутого імунодефіциту, є захворюванням інфекційної природи, яке характеризується порушенням функції імунної системи. Збудником захворювання є вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), який відноситься до групи вірусів Retrinavir. СНІД є кінцевою стадією ВІЛ-інфекції. Протягом 2004 р. 5 млн. людей заразилися ВІЛ, з них 700 тис. діти віком до 15 років. Найбільша кількість інфікованих спостерігається у країнах з низьким рівнем життя. За цей рік у світі епідемія продовжує залишатися причиною смерті близько 3 млн. людей.

Наведемо ряд статистичних даних. За період 1987—2004 рр. серед громадян України зареєстровано 74 856 випадків захворювань на ВІЛ-інфекцію, 8918 осіб захворіли на СНІД, а 5367 — уже померли. Епідемія ВІЛ/СНІД-інфекції в Україні і надалі продовжує поширюватися.

У 2004 р. серед громадян України за період спостережень зареєстровано найвищі показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію — 26,22 випадку на 100 тис. населення (12 491 особа), захворюваності на СНІД — 5,76 випадку (2743 особи), смертності від СНІДу — 3,73 випадку (1775 осіб).

У 2004 р. порівняно з 2003 р. кількість ВІЛ-інфікованих громадян України збільшилась на 16,7 %, кількість громадян, що захворіли на СНІД, зросла за цей період на 31,2 % (з 1915 до 2743 випадків), кількість померлих від СНІД у 2004 р. збільшилась на 27,61 %.

Основними шляхами передачі ВІЛ-інфекції у 2004 р. були: парентеральний, в основному при введенні ін'єкційних наркотиків — 46,25 %; статевий (переважно гетеросексуальний) — 32,35 %; від матері-до дитини — 18,2 %; не встановлений — 3,2 %.

Мета нашої роботи — розглянути правові та організаційні аспекти системи боротьби з ВІЛ/СНІД-інфекцією в Україні, відповідні завдання аптек та фармацевтів як закладів та спеціалістів охорони здоров'я.

Основні положення подолання епідемії ВІЛ/СНІДу та її наслідків базуються на державній політиці боротьби зі СНІДом в Україні, законодавчих та нормативних актах [1]. Вони закладені в Концепцію стратегії дій Уряду, які спрямовані на запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2011 р., і Національну програму забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги та лікування ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД на 2004—2008 рр., які затверджені Постановою Кабінету Міністрів України № 264 від 04.03.2004 р.; Положення «Про Національну координаційну раду з питань запобігання поширенню

ВІЛ-інфекції/СНІДу», основним завданням якої є розроблення і внесення на розгляд Кабінету Міністрів України пропозицій стосовно визначення пріоритетів державної політики, програм та заходів щодо запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу; сприяння консолідованому використанню коштів бюджетів різних рівнів і міжнародних та громадських організацій, що призначенні для фінансування програм з проблем ВІЛ-інфекції/СНІДу, з метою їх раціонального та ефективного використання; інформування Президента, Верховної Ради, Кабінету Міністрів та громадськості України про стан з протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу; проведення моніторингу за виконанням зазначених програм та заходів. Посадовий склад Національної координаційної ради з питань запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу такий: голова Координаційної ради – ~~Віце прем'єр України, заступник голови~~ заступник Міністра охорони здоров'я України, представники центрів СНІДу, два представники організацій людей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД, один з яких є заступником голови Координаційної ради (за згодою).

Для поліпшення роботи щодо запобігання захворюванню на СНІД та соціального захисту населення в Україні створюється Фонд боротьби з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, основні завдання якого полягають в акумуляції позабюджетних та міжнародних коштів з метою забезпечення фінансовими ресурсами реалізації програм із запобігання захворюванню на ВІЛ-інфекцію та СНІД і фінансування відповідних заходів; сприяння об'єднанню міжнародних зусиль, спрямованих на боротьбу з ВІЛ-інфекцією та СНІДом в Україні [2].

Координуючим стратегічним органом з даної проблеми є Український центр боротьби та профілактики з ВІЛ/СНІДом (далі Центр), а також підпорядковані йому регіональні центри. У своїй діяльності вони керуються Конституцією України, Указами Президента України «Про невідкладні заходи щодо запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу»; «Про додаткові заходи щодо посилення боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом»; законами України, постановами Кабінету Міністрів України та іншими нормативними документами.

Основними завданнями і функціями Центру є:

- організація заходів з профілактики ВІЛ/СНІД-інфекції;
- забезпечення організаційно-методичного керівництва діяльністю закладів охорони здоров'я з питань надання консультативної, діагностичної, лікувальної та профілактичної допомоги населеню щодо ВІЛ-інфекції;
- облік, профілактичне лікування і диспансеризація медичних працівників, що мали ризик інфікуватися при виконанні професійних обов'язків;
- проведення навчання медичних кадрів закладів охорони здоров'я з профілактики ВІЛ-інфекції;
- забезпечення розробки та виконання заходів державної, регіональних і місцевих програм профілактики ВІЛ/СНІД-інфекції, здійснення моніторингу та оцінки ефективності їх реалізації;
- участь у складанні та наданні заявок щодо централізованої закупівлі за рахунок коштів Державного бюджету України, бюджетів Ради Міністрів Автономної Республіки Крим, місцевих органів виконавчої влади лікарських засобів (ЛЗ), імунобіологічних препаратів та обладнання, дезінфекційних засобів, необхідних для здійснення діагностики лікування ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД; забезпечення прозорості в питаннях закупівлі, розподілу та контролю за ефективним та раціональним використанням ЛЗ та обладнання; надання інформації про наявність та обсяг препаратів для лікування у відповідь на офіційні запити ВІЛ-сервісних організацій;
- впровадження інформаційно-просвітницьких заходів, спрямованих на зменшення ризику інфікування ВІЛ серед різних верств населення, із зосередженням уваги на уразливих групах;

— співпраця із засобами масової інформації з висвітлення питань, пов'язаних з проблемами ВІЛ/СНІД-інфекції; здійснення інформаційно-просвітницьких заходів щодо подолання дискримінації ВІЛ-інфікованих осіб.

Для реалізації політики Центру на регіональних рівнях у Волинській, Харківській, Донецькій, Запорізькій та інших областях створені і продовжують створюватися регіональні центри. Основні напрямки їхньої діяльності — здійснювати консультативно-діагностичні, лікувально-профілактичні заходи та епідеміологічний моніторинг за ВІЛ-інфекцією на території своєї області, а також розробляти, впроваджувати та використовувати форми та методи діагностики, лікування ВІЛ-інфікованих та профілактики розповсюдження інфекції серед різних груп населення. Регіональні центри співпрацюють з органами та закладами охорони здоров'я області, центрами здоров'я, Товариством Червоного Хреста, суспільними організаціями з розробки програм з профілактики ВІЛ у різних групах населення, здійснюють методичне та практичне керівництво по їх виконанню. Слід ставити питання про форми співпраці аптечних закладів з регіональними центрами, насамперед з раціонального використання ЛЗ, у т.ч. рослинного походження, які підвищують імунітет [4].

Аптеки як заклади охорони здоров'я і фармацевти як спеціалісти охорони здоров'я повинні брати активну участь у заходах з профілактики ВІЛ-інфекції та СНІДу, забезпеченні відповідних категорій хворих ЛЗ, наданні їм фармацевтичної опіки. Вирішення цього питання можливе лише на основі теоретичних узагальнень сучасного стану фармакотерапії ретровірусних інфекцій, фармакоекономіки відповідних ЛЗ специфічної дії, побудови баз даних про ЛЗ для профілактики, діагностики та лікування ВІЛ/СНІД-інфекції.

Фармацевти, які можуть безпосередньо спілкуватися з ВІЛ-інфікованими, повинні володіти інформацією про специфіку перебігу у таких осіб захворювань, що часто зустрічаються, наприклад ГРВІ (гострих респіраторних вірусних інфекцій).

Актуальною вихідною проблемою є аналіз стану лікарського забезпечення хворих на ВІЛ/СНІД з вивченням його тенденцій згідно з досвідом розвинутих держав світу і з урахуванням проблеми фінансування.

Абсолютно правдивим є те, що аптечні працівники вже спілкуються з інфікованими особами, надають їм певну інформацію про ЛЗ. З урахуванням негативної динаміки розповсюдження ВІЛ/СНІДу слід передбачити збільшення випадків такого прогнозування, тому у програмах післядипломної підготовки провізорів слід передбачити питання етіології та патогенезу, а також перші прояви захворювання, методи діагностики, специфічні ЛЗ, методи психологічної підтримки [3]. ВІЛ-інфіковані здебільшого є особами молодого віку або дітьми. Рання смерть викликає важкі психологічні проблеми як у самих хворих і близьких їм людей, так і у медичних працівників. Науково обґрунтовано те, що психічний стан впливає на імунну систему і що існує тісний (у т.ч. і біохімічний) взаємозв'язок між нервовою та імунною системами. Багато дослідників встановили залежність між наявністю стресу, настроєм людини і динамікою маркерів прогресування ВІЛ-інфекції. Проте не всі вчені погоджуються з таким твердженням. Вплив психологічного стану на виразність об'єктивних і суб'єктивних симптомів при важких захворюваннях можливий до обмеженого рівня. Саме тому у комплексному лікуванні ВІЛ/СНІД-інфекції слід використовувати як медикаментозну терапію, так і психо-соціальну допомогу людям, хворим на ВІЛ/СНІД, та їх родинам.

На власному досвіді викладання проблематики ВІЛ/СНІДу на передаєтатційних циклах підвищення кваліфікації провізорів із спеціальності «загальна фармація» у Волинській, Закарпатській, Івано-Франківській, Рівненській, Тернопільській, Чернівецькій областях ми переконалися, що працівники аптек проявляють значний інтерес до методів профілактики, діагностики, ліку-

вання ВІЛ/СНІД-інфекції і мають потребу в інформаційних матеріалах, які є дозволили їм вести, займатись елементами фармацевтичної опіки, в т.ч. з особами потенційного ризику.

Для інформаційного забезпечення з даних питань за допомогою інтернету фармацевти можуть скористатися такими сайтами: [www.aids.org/](http://www.aids.org/); [www.aidsinfo.nih.gov/](http://www.aidsinfo.nih.gov/); [www.aidsonline.com/](http://www.aidsonline.com/); [www.aidsonline.com/pt/re/aids/home.htm](http://www.aidsonline.com/pt/re/aids/home.htm); [www.unaids.org/](http://www.unaids.org/); [www.thebody.com](http://www.thebody.com); [www.worldaidsday.org/default.asp](http://www.worldaidsday.org/default.asp); [www.hopkins-aids.edu/](http://www.hopkins-aids.edu/) aids.; [www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/) [www.aids.ru/](http://www.aids.ru/).

## Висновки

1. Проблема боротьби з ВІЛ/СНІД-інфекцією у світі і в Україні набуває все більшої актуальності через високі показники росту захворюваності та смертності від зазначеного захворювання.

2. В Україні створюється система профілактики та лікування хворих на ВІЛ/СНІД на чолі з Центром боротьби та профілактики ВІЛ/СНІД-інфекції.

3. Для аптек та фармацевтів як закладів та фахівців охорони здоров'я актуальну проблемою є активна участь у системі боротьби з ВІЛ/СНІДом, для чого необхідно створювати спеціальне інформаційне та методичне забезпечення.

1. Запорожан В.Н., Аряєв М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. — К.: Здоров'я, 2004. — С. 483—572.
2. Положення про Національну координаційну раду з питань запобігання поширенню ВІЛ-інфекції/СНІДу // Еженедельник «Аптека». — 2005. — № 22 (493). — С. 83.
3. Пурик О.П. // ВІЧ-інфекція: многообразие аспектов. — 2001. — № 6. — С. 15—31.
4. Янишин У.Я., Крамаренко Г.В. // Фітотерапія. Часопис. — 2005. — № 2. — С. 61—63.
5. [www.aids.org/](http://www.aids.org/); [www.aidsinfo.nih.gov/](http://www.aidsinfo.nih.gov/); [www.aidsonline.com/](http://www.aidsonline.com/); [www.aidsonline.com/pt/re/aids/home.htm](http://www.aidsonline.com/pt/re/aids/home.htm); [www.unaids.org/](http://www.unaids.org/); [www.thebody.com](http://www.thebody.com); [www.worldaidsday.org/default.asp](http://www.worldaidsday.org/default.asp); [www.hopkins-aids.edu/](http://www.hopkins-aids.edu/) aids.; [www.aids.gov.br/](http://www.aids.gov.br/) [www.aids.ru/](http://www.aids.ru/).

Надійшла до редакції 11.07.2005.

*У.Я.Янишин*

ЗАДАНИЕ ФАРМАЦЕВТОВ В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** профилактика, лечение, ВИЧ/СПИД-инфекции

Проблема борьбы с ВИЧ/СПИД-инфекцией в мире и в Украине приобретает все большую актуальность в связи с высокими показателями роста заболеваемости и смертности. В Украине организуется система профилактики и лечения больных на ВИЧ/СПИД во главе с Центром борьбы и профилактики ВИЧ/СПИД-инфекции. Для аптек и фармацевтов как учреждений и специалистов здравоохранения актуальной проблемой является действенное участие в системе борьбы с ВИЧ/СПИДом, для чего необходимо организовывать специальное информационное и методическое обеспечение.

*U. Ya. Yanyshyn*

TASKS OF PHARMACISTS IN SYSTEM OF PROPHYLAXIS  
AND THE HIV/AIDS-INFECTION TREATMENT IN UKRAINE

**Key words:** prophylaxis, treatment, HIV/AIDS-infection

## SUMMARY

The problem of fight against — HIV/AIDS-infection in a world and Ukraine acquires everything greater actuality through the high indexes of growth of morbidity and death rate from the indicated disease. The system of prophylaxis and treatment of patients on HIV/AIDS at the head with Center of fight and the HIV/AIDS-infection prophylaxis is created in Ukraine. For pharmacies and pharmacists as establishments and specialists of health protection the issue of the day is operating participation in the system of fight against HIV/AIDS for what it is necessary to create the special informative and methodical providing.

# ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

УДК 615:658.3

*М.В. СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

## МЕТОДИКА ВИВЧЕННЯ ПОТРЕБИ В КЛІНІЧНИХ ПРОВІЗОРАХ ДЛЯ ПОЛІКЛІНІК В УКРАЇНІ

У даний час сім вищих навчальних закладів України готують клінічних провізорів, які за нормативами, що затверджені наказом МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я України», працюватимуть у медичних стаціонарах, поліклініках, станціях швидкої медичної допомоги та територіальних центрах екстренної медичної допомоги і медицини катастроф.

Перший випуск таких спеціалістів в Україні після закінчення ними інтернатури здійснено в 2005 р. у Національному фармацевтичному університеті. Проте потреба в клінічних провізорах обґрунтована лише для медичних стаціонарів [1—3]. Метою нашої роботи було вивчення орієнтовної потреби в клінічних провізорах для поліклінік у розрізі Автономної Республіки Крим, областей України, міст Києва та Севастополя і по Україні в цілому. Очікувані показники дозволяють прогнозувати інтегральну потребу в клінічних провізорах для медичних стаціонарів, поліклінік, станцій швидкої медичної допомоги.

За встановленим МОЗ України нормативом одна посада клінічного провізора передбачена дляожної поліклініки, яка розташована в містах з населенням понад 25 тис. чоловік і в якій є 25 або більше посад лікарів (у статистичній звітності такі поліклініки не виділяються, тому централізовано їх чисельність встановити неможливо). Загалом за звітними даними за 2004 р. в Україні функціонує 2310 поліклінік, територіальний розподіл яких наведено у табл. 1. З них у Львівській області загалом є 108 поліклінік, 50 з яких (табл. 2)

Таблиця 1

*Кількість поліклінік в Україні станом на 31.12.2004 р. і потреба в клінічних провізорах для них*

Територіальний розподіл (автономна республіка, область, місто)	Кількість поліклінік		Територіальний розподіл (автономна республіка, область, місто)	Кількість поліклінік	
	усього	в т.ч. з посадою клінічного провізора		усього	в т.ч. з посадою клінічного провізора
Крим	70	32	Одеська	120	56
Вінницька	105	49	Полтавська	121	56
Волинська	46	21	Рівненська	58	27
Дніпропетровська	232	107	Сумська	62	29
Донецька	211	98	Тернопільська	54	25
Житомирська	70	32	Харківська	95	44
Закарпатська	50	23	Херсонська	56	26
Запорізька	80	37	Хмельницька	63	29
Івано-Франківська	54	25	Черкаська	96	44
Київська	121	56	Чернівецька	52	24
Кіровоградська	73	34	Чернігівська	80	37
Луганська	114	53	Київ	37	17
Львівська	108	50	Севастополь	19	9
Миколаївська	63	29	По Україні:	2310	1069

Таблиця 2

Кількість поліклінічних відділень та поліклінік, які мають 25 і більше посад лікарів та знаходяться в містах Львівської області з населенням понад 25 тис. чоловік

№ з.п.	Назви поліклінічних закладів	Кількість штатних посад лікарів в амбулаторно- поліклінічних установах	Кількість населення
Поліклінічні відділення			
1	Бродівської ЦРЛ	60,75	63 203
2	Буської ЦРЛ	37,25	49 663
3	Городоцької ЦРЛ	69,75	72 322
4	Жидачівської ЦРЛ	41,00	78 851
5	Жовківської ЦРЛ	63,50	108 674
6	Золочівської ЦРЛ	69,75	73 360
7	Кам'янсько-Бузької ЦРЛ	42,50	60 749
8	Миколаївської ЦРЛ	44,50	65 363
9	Мостицької ЦРЛ	51,50	60 598
10	Перемишлянської ЦРЛ	50,00	45 780
11	Пустомитівської ЦРЛ	59,25	110 982
12	Радехівської ЦРЛ	45,75	51 705
13,	м. Самбора (два поліклінічних відділення)	99,50	108 768
14			
15	Сколівської ЦРЛ	38,50	49 024
16	Сокальської ЦРЛ	78,00	96 660
17	Старосамбірської ЦРЛ	50,00	80 805
18	Стрийської ЦРЛ	57,00	62 810
19	Турківської ЦРЛ	35,75	53 558
20	Яворівської ЦРЛ	66,25	122 782
21	Новояворівської районної лікарні Яворівського району	83,75	33 283
22,	Міської лікарні № 1 м. Львова (два поліклінічних відділення)	256,50	130 000
23			
24	Міської лікарні № 3 м. Львова	123,25	67 200
25,	міської лікарні № 4 м. Львова (два поліклінічних відділення)	115,75	56 600
26			
27	міської лікарні № 5 м. Львова	102,25	50 001
28,	міської лікарні № 6 м. Львова (два поліклінічних відділення)	110,75	64 200
29			
30	диспансеру «Фтизіопульмонологія» м. Львова	53,50	732 818
31	Львівського шкірно-венерологічного диспансеру	34,25	633 300
32	Львівського психоневрологічного диспансеру	30,00	732 818
Поліклініки міста Львова			
33	міська № 1	80,75	37 500
34	міська № 2	217,00	106 900
35	міська № 4	205,50	110 100
36	міська № 5	197,50	86 100
37	стоматологічна № 1	75,25	175 300
38	стоматологічна № 3	65,75	145 400
39	стоматологічна № 4	90,50	185 200
40	стоматологічна № 5	67,75	140 900
41	Поліклінічне відділення Бориславської ЦРЛ	79,75	40 532
42	Поліклінічне відділення Стебниківської міської лікарні Дрогобицького району	45,75	25 588
43	Поліклініка м. Дрогобича	89,50	79 119
44	Стоматологічна поліклініка м. Дрогобича	39,25	79 119

Продовження таблиці 2

№ з.п.	Назва поліклінічних закладів	Кількість штатних посад лікарів в амбулаторно- поліклінічних установах	Кількість населення
45	Поліклінічне відділення обласної лікарні м. Новий Розділ Миколаївського району	60,50	29 569
46	Поліклінічне відділення Стрийської центральної міської лікарні	74,00	67 280
47	Стоматологічна поліклініка м. Стрий	30,50	62 479
48	Поліклінічне відділення Трускавецької міської лікарні	41,75	41 327
49	Поліклінічне відділення Червоноградської центральної лікарні	168, 50	70 568
50	Стоматологічна поліклініка м. Червоноград	27,00	70 568

за наказом МОЗ України № 33 від 2000 р. повинні мати штатну посаду клінічного провізора, у т.ч. спеціалізовані поліклініки стоматологічного, пульмонологічного, дерматологічного профілів.

Таким чином, загалом по Львівській області фактична потреба в клінічних провізорах становить 50 одиниць. Із загальної кількості поліклінік 46,3 % повинні мати у штаті клінічних провізорів.

Такий методичний підхід визначення фактичної потреби в клінічних провізорах актуальний і для інших регіонів України. Одночасно для орієнтовного вивчення потреби в клінічних провізорах для інших регіонів ми використали модельний підхід, умовно розповсюдживши зафіковану у Львівській області питому вагу поліклінік з посадою клінічного провізора (46,3 %) на інші регіони України. Наведені в табл. 1 (останній стовпчик) дані відповідають орієнтовній потребі поліклінік Автономної Республіки Крим, відповідної області, міст Києва та Севастополя в клінічних провізорах. Орієнтовна потреба поліклінік України в клінічних провізорах інтегрально становить 1069 одиниць.

## Висновки

1. Розрахована фактична нормативна потреба в клінічних провізорах для поліклінік Львівської області, яка становить 50 одиниць.

2. Розрахована орієнтовна потреба у клінічних провізорах для поліклінік у розрізі Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя і по Україні в цілому — 1069 одиниць.

1. Заліська О.М. // Фармац. журн. — 2005. — № 2. — С. 28—34.
2. Заліська О.М., Парновський Б.Л. // Там же. — 2005. — № 4. — С. 10—12.
3. Слабий М.В. // Там же. — 2004. — № 6. — С. 23—26.

Надійшла до редакції 12.07.2005.

## M.B. Слабый

### МЕТОДИКА ИЗУЧЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОВИЗОРАХ ДЛЯ ПОЛИКЛИНИК В УКРАИНЕ

Предложен алгоритм определения потребности в клинических провизорах для поликлиник с учетом норматива, утвержденного приказом МЗ Украины № 33 от 23.02.2000 г. Разработана модель и определена потребность в клинических провизорах для поликлиник Львовской области. Ориентировочная интегральная потребность в клинических провизорах для поликлиник Украины составляет 1069 единиц.

## M.V. Slabyi

### THE METHODIC OF STUDY OF NEED IN CLINICAL PHARMACEUTISTS FOR POLYCLINICS IN UKRAINE

#### SUMMARY

The algorithm of determination of need in clinical pharmaceutists for polyclinics account the standard of Ministry Heathcare order 23.02.2000 № 33 has been offered. The model and determination of need in clinical pharmaceutists for polyclinics of Lviv regio have been elaborated. The integral need in clinical pharmaceutists for polyclinics in Ukraine has been established 1069.



## ЮВІЛЕЙ

УДК 615.15.92(Губський)

### ДО 60-РІЧЧЯ ПРОФЕСОРА ЮРІЯ ІВАНОВИЧА ГУБСЬКОГО



1 жовтня 2005 р. виповнилося 60 років від дня народження члена-кореспондента АМН України, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, провідного вченого в галузі біохімічної фармакології Юрія Івановича ГУБСЬКОГО.

Юрій Іванович народився в Харкові, навчався у Харківському медичному інституті, 2-му Московському медичному інституті ім. М.І.Пирогова та Київському медичному інституті ім. О.О.Богомольця, який закінчив у 1969 р. з відзнакою і був занесений до Золотої Книги пошани КМІ. Протягом багатьох років науково-педагогічна діяльність Ю.І.Губського пов'язана саме з цим провідним вищим медич-

ним навчальним закладом держави, де він пройшов шлях від аспіранта до професора, завідувача Центральної науково-дослідної лабораторії (1986—1987 рр.), а з 1997 р. — завідувача кафедри.

З 1987 по 1992 рік Ю.І.Губський працював заступником директора з наукової роботи та в.о. директора Київського НДІ фармакології та токсикології МОЗ України (нині — Інститут фармакології та токсикології АМН України), де він заснував відділ біохімічної фармакології та розпочав розробку фундаментальних питань фармакологічної корекції пошкодження клітин за дії токсичних сполук фосфорорганічного та хлорорганічного походження.

З 1992 р. Ю.І.Губський працює на адміністративній та науково-організаційній роботі в Міністерстві охорони здоров'я, Вищій атестаційній комісії та Академії медичних наук України: заступник голови Вченої медичної ради МОЗ України (1991—1992 рр.), начальник управління та атестаційного відділу медичних, біологічних, хімічних та аграрних наук ВАКу (з 1992 по 2000 рік), член Президії ВАКу України (1992—1997 рр.). Його було обрано першим Головним вченим секретарем (з 1993 по 1996 рік), членом Президії АМН України (1992—1997 рр.).

На початку 90-х років ХХ ст. проф.Ю.І.Губський разом з проф. І.С.Чекманом і докторами медичних наук В.Й.Кондратюком та Н.І.Шарікіною зробили значний внесок в організацію та початок діяльності першого в нашій державі Фармакологічного комітету. У багатогранній експертній та науково-організаційній роботі цієї важливої державної установи (нині Фармакологічного центру МОЗ України) Ю.І.Губський бере активну участь протягом багатьох років як заступник голови Фармкомітету, голова експертної комісії та член Президії і Вченої ради Фармцептру.

Незаперечним визнанням наукових заслуг Ю.І.Губського є його обрання в 1994 р. членом-кореспондентом АМН України. Як один із засновників ВАКу України він багато зробив для формування нормативної бази присвоєння наукових ступенів доктора та кандидата наук, створення мережі спеціалізованих вчених рад в нашій державі. На пропозицію та за ініціативою Юрія Івановича в середині 90-х років ХХ ст. на базі фармацевтичних кафедр КМАПО було засновано першу в Києві спеціалізовану Вчену раду по захисту докторських та

кандидатських дисертацій з фармацевтичних наук. За визначний особистий внесок у створення національної системи атестації наукових та науково-педагогічних кадрів вищої кваліфікації Ю.І.Губському в 1997 р. було присвоєне почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України.

Член-кореспондент АМН України Ю.І.Губський є автором близько 400 наукових робіт, у т.ч. широко відомих наукових монографій та довідників, таких як «Корекция химического поражения печени» (К., 1989); «Химические катастрофы и экология» (К., 1993); «Лекарственные средства в психофармакологии» (у співавторстві, К., 1997). Ним створені перші україномовні підручники для студентів вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів III—IV рівнів акредитації: «Біологічна хімія» (2000 р.), «Біоорганічна хімія» (2004 р.) — та навчальних програм для вищих навчальних закладів держави з цих дисциплін. За його науковим керівництвом підготовлено 10 докторських та 11 кандидатських дисертацій з біохімії, фармакології та токсикології. Нині Ю.І.Губський займається розробкою питань комп'ютерного моделювання біохімічних механізмів дії фізіологічно активних сполук, квантово-хімічних розрахунків структури та фармакологічних властивостей антиоксидантів.

Як завідувач кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця Ю.І.Губський зробив незаперечний внесок у підвищення рівня наукової та навчальної роботи на кафедрі. Він є одним з фундаторів фармацевтичного факультету Національного медичного університету, створивши разом з очолюванням ним педагогічним колективом методичну базу та розпочавши викладання таких дисциплін, як органічна, фармацевтична і токсикологічна хімія; веде активну підготовку кадрів спеціалістів та магістрів з фармації.

Ю.І.Губський постійно веде значну науково-організаційну та видавничу діяльність: він очолює створену за його ініціативою Проблемну комісію МОЗ та АМН України «Біологічна та медична хімія», є головою вперше створеної в нашій державі за його пропозицією та ініціативою спеціалізованої Вченої ради Д 26.003.07 «Медична біохімія», членом Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини АМН України, членом Комісії з медицини Науково-методичної ради МОЗ України, Президії та Вченої ради Фармакологічного центру МОЗ України, Центральної ради Українського біохімічного товариства, головним редактором започаткованого ним журналу АМН України «Медична хімія», членом редакційних колегій «Фармацевтичного журналу», «Українського біохімічного журналу», журналів «Клінічна фармація» та «Современные проблемы токсикологии».

Проф. Ю.І.Губський провадить також значну громадську роботу: він є Президентом Всеукраїнської ради захисту прав та безпеки пацієнтів, співголовою Науково-експертної ради з реформування системи охорони здоров'я при профільному Комітеті Верховної Ради України, активно виступає за збереження та розвиток фундаментальної медичної та фармацевтичної науки в нашій державі.

Редакційна колегія «Фармацевтичного журналу», колектив фармацевтичного факультету та кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця від усього серця вітають Юрія Івановича з його ювілеєм, бажають ювіляру міцного здоров'я та подальших творчих успіхів в його багатогранній науково-педагогічній та громадській діяльності.

*Колектив фармацевтичного факультету  
Національного медичного університету  
ім. О.О.Богомольця*

*Редакційна колегія  
«Фармацевтичного журналу»*

## ПРОФЕСОРУ ЄВГЕНІЮ ГРИГОРОВИЧУ КНИШУ — 65 РОКІВ



29 серпня виповнилося 65 років від дня народження доктора фармацевтичних наук, завідувача кафедри управління та економіки фармакії з курсом медичного та фармацевтичного товарознавства Запорізького державного медичного університету Євгенія Григоровича КНИША, змістом життя якого стало служіння фармакії.

43 роки зв'язують Євгенія Григоровича із Запорізьким державним медичним університетом. Після закінчення Роменського медичного училища та служби в рядах Радянської Армії він вступив до Запорізького фармацевтичного інституту. Випускника-відмінника залишили асистентом кафедри фармацевтичної хімії. Ще будучи студентом, Євгеній Григорович займався науковими дослідженнями і в результаті цілеспрямованої та наполегливої роботи в 1971 році захистив дисертацію і здобув вчений ступінь кандидата хімічних наук.

Працюючи доцентом, постійно займаючись науковими дослідженнями, проводячи велику педагогічну діяльність, Євгеній Григорович у 1988 році захистив дисертацію на звання доктора фармацевтичних наук.

З 1989 року Євгеній Григорович — професор кафедри фармацевтичної хімії. Він має більше 400 друкованих праць, 54 авторські свідоцтва і 21 патент України. Але фармацевтичний інститут розширювався, розвивався, став медичним інститутом, а потім медичним університетом. У зв'язку з цим виникла потреба в керівництві провідними кафедрами і за це із властивою йому відповіальністю й заповятістю береться Євгеній Григорович. І ось уже вісім років він успішно працює завідувачем кафедри управління та економіки фармакії.

За цими сухими біографічними фактами стоїть людина високої ерудиції, професіонал, політик і психолог, Вчитель з великої букви. Кожний крок його зважений і продуманий до дріб'язків. Як талановитий педагог Євгеній Григорович намагається застерегти своїх учнів від необачних вчинків. Навіть уваження він робить тактовно, з найтоншим почуттям гумору, тому ні в кого немає приводу ображатися на нього. І найголовніше: він вчить усі питання вирішувати професійно і ніколи не боятися брати відповіальність на себе.

Колеги, друзі та учні вітають Євгенія Григоровича зі славним ювілеєм і зичать йому здоров'я, достатку і подальших творчих успіхів. Нехай робота на благо народу України надає Євгенію Григоровичу Книшу життевого оптимізму, надихає його на нові відкриття!

Запорізька регіональна фармацевтична асоціація  
Колеги, друзі, учні

# НОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

УДК 616.41-002-08:615.45

Б.М.ДАЦЕНКО, д-р мед. наук, проф., М.В.ДУБИНСЬКИЙ, канд. мед. наук

Харківська медична академія післядипломної освіти,  
Управління охорони здоров'я Полтавської облдержадміністрації

## «АНТИТРОМБ» — ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ ПРЕПАРАТ ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИЦТВА ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕН

**Ключові слова:** гострий тромбофлебіт, хронічний тромбофлебіт, аноректальний тромбоз, емоксипін, антитромб

Останнім часом відмічається чітка тенденція до зростання кількості хворих з патологією поверхнево розташованих судин. Наявний перелік лікарських форм, які використовуються для лікування тромбофлебіту, варикозної хвороби, аноректального тромбозу, представлений, в основному, препаратами за кордонного виробництва і не повністю задовольняє потреби клініцистів як за асортиментом, так і за терапевтичною ефективністю. Створення ефективного препарату вітчизняного виробництва у формі мазі для місцевого лікування судинних захворювань та їх тромботичних ускладнень є актуальним і необхідним для вирішення існуючих проблем практичної медицини та фармації. Особливу увагу з точки зору комплексного впливу на патогенетичні зміни, що мають місце при запальних захворюваннях судин, привертає нова оригінальна субстанція емоксипін. Емоксипін — синтетичний водорозчинний антиоксидант прямої дії з широким спектром біологічної активності: нормалізує мікроциркуляцію за рахунок зниження в'язкості та зсідання крові, зменшує проникність капілярів і поліпшує функціональний стан ішемізованих тканин, має пряму антикоагулянтну дію, активізує систему фібринолізу. Між тим потенціальні можливості даної субстанції розкриті далеко не повністю [1—3].

На основі емоксипіну була розроблена рецептура мазі, що являє собою комбінований препарат і складається з емоксипіну та емульсійної гідрофільній основи. Основа забезпечує загальні якісні параметри мазі (агрегативну, хімічну та мікробіологічну стабільність) і має специфічні властивості (здатна до пенетрації субстанції, розподіляється на шкірі та слизових оболонках тонким несповзаючим шаром, виявляє помірну осмотичну дію). Мазь емоксипінова зареєстрована в Україні ВАТ «Лубніфарм» під фіrmовою назвою «АНТИТРОМБ»\*.

Доклінічна оцінка специфічної фармакологічної активності мазі «АНТИТРОМБ» дозволила встановити наявність у препарату виражених протизапальних властивостей. Так, за показником антиексудативної активності, розрахованім на моделі коалінового набряку, мазь «АНТИТРОМБ» виявилась удвічі активнішою порівняно з референтною гепариновою ( $p < 0,05$ ).

Дослідження впливу запропонованої мазі «АНТИТРОМБ» на перебіг експериментального гострого тромбофлебіту підтвердило наявність у неї виражених протизапальних властивостей. При її застосуванні у піддослідних тварин

\*Реєстраційне посвідчення № Р.03.03/0632 від 27.03.2003.

відмічалась швидка регресія основних клінічних проявів гострого тромбофлебіту (табл. 1).

Таблиця 1

*Результати вивчення впливу мазі «АНТИТРОМБ» на розвиток клінічних симптомів гострого тромбофлебіту в експерименті (3-я доба досліду)*

Симптоми	Тіварини з вираженими симптомами, кількість/%		
	неліковані	референтний препарат	«АНТИТРОМБ»
Набряк	6/100	4/66,6	3/50,0
Гіперемія	6/100	4/66,6	3/50,0
Локальне підвищення температури, °C	6/100	5/83,3	4/66,6
Регіонарний лімфаденіт	6/100	4/66,6	1/16,7

Слід зазначити, що відсутність проявів регіонарного лімфаденіту при застосуванні мазі «АНТИТРОМБ» свідчить про абортівний характер перебігу гострого тромбофлебіту і швидку регресію паравазальних запальних реакцій.

При використанні мазі «АНТИТРОМБ» відмічено значне зменшення розмірів тромбу, його розпущення з елементами реканалізації, відсутність формених елементів крові у паравазальній клітковині, значне зменшення набряку.

Поряд з вищезазначеними властивостями мазі «АНТИТРОМБ» в експерименті на тваринах була доведена її радіопротекторна дія, що обумовлено прямим антиоксидантним ефектом субстанції. Щодо означених властивостей мазь «АНТИТРОМБ» продовжують вивчати.

Ураховуючи результати доклінічних досліджень, які довели, що мазь «АНТИТРОМБ» має протизапальну, тромболітичну, антиоксидантну дію, що клініко-морфологічно проявляється в зменшенні запальної реакції тканин і тромболітичною дією з реканалізацією судин при гострому тромбофлебіті, було проведено комплексну клінічну оцінку її лікувальних властивостей та їх відповідності результатам експериментального (доклінічного) дослідження препарату. Клінічна ефективність мазі «АНТИТРОМБ» оцінена на 56 хворих з гострим тромбофлебітом і гострим аноректальним тромбозом (табл. 2).

Таблиця 2

*Розподіл хворих залежно від характеру патологічного процесу*

Нозологічні форми	Групи хворих	
	основна («АНТИТРОМБ»)	контрольна (референтний препарат)
Гострий тромбофлебіт	19	17
Гострий аноректальний тромбоз	9	11
Усього:	28	28

Усі хворі при вступі до стаціонару були обстежені клініко-лабораторно стосовно підтвердження правильності діагнозу і наявності супутньої патології. Хворі з тяжкими супутніми захворюваннями серцево-судинної системи з ознаками декомпенсації у розробку не включалися.

Мазь «АНТИТРОМБ» призначали пацієнтам основної групи у вигляді нашкірних аплікацій на ділянку ураження широм у 2—3 мм (0,1 г/см) 2—3 рази на добу. При аноректальному тромбофлебіті 1—3 г мазі вводили в анальний канал на марлевому тампоні двічі на день. Тривалість лікування становила від 5 до 10—12 днів. Хворим контрольної групи за аналогічною методикою застосовували референтний препарат (мазь гепаринову). Мазь «АНТИТРОМБ» і референтний препарат призначали додатково до стандартних схем лікування. Ефективність лікування контролювали в динаміці: щоденно проводили загальномолекулярне обстеження, термометрію, забір крові для дослідження (клінічний

аналіз і коагулограму) здійснювали на 1-у, 3-ю і 7-у добу лікування і порівнювали з вихідними (до лікування) даними. Додатково за допомогою транскutanного рО<sub>2</sub>-монітора фірми «Radiometer» (Данія) досліджували рівень насищення киснем тканин у зоні запалення, що дозволяло судити про ступінь мікроциркуляторних порушень. За норму приймали рівень кисневого насищення тканин вище 60 мм рт.ст.; порушення мікроциркуляції середнього ступеня відповідали показникам 40—50 мм рт.ст., більш низькі цифри (10—40 мм рт.ст.) вказували на тяжкі порушення трофіки тканин.

У зв'язку із специфікою кожного із зазначених видів патології та методів контролю ефективності лікування результати застосування мазі «АНТИТРОМБ» оцінювали окремо для кожної групи хворих.

Застосування мазі «АНТИТРОМБ» у хворих на гострий тромбофлебіт показало її високу ефективність порівняно з референтним препаратом. Так, місцевий бальовий синдром у хворих основної групи зникав на 3—4 добу лікування (в контрольній — на 6—7 добу), запальна інфільтрація по ходу тромбованої вени і гіперемія шкіри над нею піддавалися зворотному розвитку (до повного зникнення) протягом 9—11 діб в основній і 14—17 діб у контрольній групах, нормалізація показників лейкограми та коагулограми відбувалася вдвічі швидше, а тривалість термінів стаціонарного лікування скорочувалася на 7—10 діб також в основній групі (табл. 3).

Таблиця 3

*Результати вивчення клініко-лабораторної ефективності мазі «АНТИТРОМБ» у хворих на гострий тромбофлебіт*

Показники	Групи хворих	
	основна	контрольна
Тривалість бальового синдрому, доби	3,57 ± 0,15	6,11 ± 0,26*
Розсмоктування інфільтрату по ходу вени, доби	9,47 ± 0,33	14,29 ± 0,53*
Строки стаціонарного лікування, доби	17,47 ± 0,81	23,88 ± 0,97*
Нормалізація показників лейкограми, доби	5,50 ± 0,16	8,33 ± 0,23*
Нормалізація показників коагулограми, доби	4,63 ± 0,17	10,21 ± 0,43*

\*Різниця вірогідна між показниками основної та контрольної груп.

Залишкові явища перенесеного гострого тромбофлебіту у вигляді хронічної форми захворювання через 3 місяці не виявлені в жодного з 19 хворих, пролікованих антиромбом, а у 2 з 17 хворих, пролікованих референтним препаратом, реєстрували ознаки хронізації запального процесу з формуванням трофічної виразки в одного хворого. Середні терміни амбулаторного лікування хворих основної групи становили 2,1 тижня, контрольної — 3,2 тижня.

Особливу ефективність мазі «АНТИТРОМБ» спостерігали при лікуванні хворих з гострим аноректальним тромбозом (табл. 4).

Таблиця 4

*Результати вивчення клінічної ефективності мазі «АНТИТРОМБ» у хворих з гострим аноректальним тромбозом*

Показники	Групи хворих	
	основна	контрольна
Зникнення бальового синдрому, доби	3,33 ± 0,16	7,01 ± 0,36*
Зникнення болю при дефекації, доби	9,55 ± 0,24	11,91 ± 0,26*
Зникнення патологічних домішок в калових масах, доби	7,11 ± 0,27	11,09 ± 0,21*
Ліквідація клінічних ознак тромбозу, доби	17,50 ± 0,31	21,72 ± 0,54*
Строки стаціонарного лікування, доби	12,10 ± 1,3	16,30 ± 2,10*

\*Див. виноску табл. 3.

Як видно з даних, наведених у табл. 4, при лікуванні маззю «АНТИТРОМБ» відмічено виражений позитивний лікувальний ефект: швидко регресували явища гострого аноректального тромбозу, зникав бальовий синдром і явища дискомфорту при дефекації, нормалізувалося самопочуття, суттєво скорочувався термін лікування.

Усі хворі добре переносили препарат «АНТИТРОМБ», випадків шкірно-подразнювальної дії та алергічних реакцій в жодному випадку зареєстровано не було.

## Висновок

Мазь «АНТИТРОМБ» є високоефективним препаратом для лікування гострого тромбофлебіту та аноректального тромбозу, який виявляє антикоагулянтну та протизапальну з вираженим антиексудативним ефектом дію і поліпшує мікроциркуляцію та трофіку тканин. Побічної дії препарату не зареєстровано. Мазь «АНТИТРОМБ» рекомендується до якнайшвидшого застосування в широкій медичній практиці (для стаціонарного й амбулаторного лікування).

### Доповідна записка-звіт про результати застосування мазі «АНТИТРОМБ» в умовах поліклініки Первомайської центральної районної лікарні на прикладах хворих, що звернулися по амбулаторну хірургічну, проктологічну і травматичну допомогу

1. *Хворий К.*, 61 рік. Звернувся з приводу хронічного варикозного тромбофлебіту лівої голені. Схема лікування: непрямі антикоагулянти (фенілін — за схемою), аспірин 325, пентоксифілін, місцево — мазь «АНТИТРОМБ» на варикозно розширену тромбовану вену. Хворий відчув зниження бальового синдрому на 10-у добу, відчуття розпирання — на 5-у добу від початку лікування. Побічних дій у вигляді гіперемії і свербежу не відмічено.

2. *Хвора М.*, 18 років. Звернулася з приводу удару правої кисті, підшкірної посттравматичної гематоми. Схема лікування: диклофенак-натрій (по 1 табл. один раз на день, після їди), місцево — мазь «АНТИТРОМБ» у вигляді компресу. Хвора відмітила зменшення бальового синдрому на 2-у добу, зниження набряку та інфільтрації — на 5-у добу. Хвора виписана після одужання.

3. *Хворий Р.*, 41 рік. Звернувся з приводу гострого тромбозу гемороїдальних вузлів. Мазь застосовували у вигляді компресів на вузли і ректально вводили за допомогою шприца з гумовим наконечником двічі на добу. Хворий відмітив зниження бальового синдрому на 2-у добу лікування, болів при дефекації — на 7-у добу лікування; повне купірування ознак тромбозу гемороїдальних вузлів спостерігалось через 14 днів. Слід відмітити, що застосування мазі «АНТИТРОМБ» зовнішньо й одночасне введення через шприц ректально дозволило відмовитися від супозиторіїв. Після одужання хворого виписано до праці.

4. *Хвора Н.*, 50 років. Звернулася з приводу лімфостазу правої верхньої кінцівки після радикальної мастектомії справа з приводу рака молочної залози, II клінічна група. Схема лікування: пентоксифілін, фуросимід, місцево — мазь «АНТИТРОМБ» у вигляді аплікацій 2—3 рази на день. Хвора відмітила зниження відчуття розпирання у кінцівці на 8-у добу лікування, зниження болю та тяжкості у кінцівках — на 5-у добу від початку лікування, що зробило дешевим і більш доступним лікування метастазів в онкологічної хворої.

## Висновок

— Застосування мазі «АНТИТРОМБ» ефективне при лікуванні гострого та хронічного тромбофлебітів нижніх кінцівок і приводить до зниження середніх строків лікування як у стаціонарі, так і в поліклінічних умовах порівняно з іншими мазями антикоагулянтної дії.

— При лікуванні гемороїдального тромбозу застосування мазі «АНТИТРОМБ» зовнішньо у вигляді компресів і ректального введення шприцом дозволяє відмовитися від застосування супозиторіїв без збільшення строків лікування.

— При лікуванні посттравматичної гематоми м'язів, тканин шкірних покривів мазь «АНТИТРОМБ» дозволяє купірувати проявлення набряку і бальового синдрому в середньому на 3—4 доби.

— У всіх хворих, які застосовували мазь «АНТИТРОМБ», не відмічено випадків непереносності або алергізуючої дії.

Лікар-хірург А.І.Анарін

1. Егоров Е.А., Шведова А.А., Образцова И.С. // Вестн. офтальмологии. — 1989. — № 5. — С. 52—55.
2. Матвеев С.Б., Марченко В.В., Голиков П.П. // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 9. — С. 38—42.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.— М.: Медицина, 1988. — Т.1. — 414 с.
4. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств. / Под ред. чл.-кор. АМН Украины А.В. Стефанова, д-ра мед. наук. В.И. Малыцева, канд. мед. наук Т.К. Ефимцевой. — К.: Авиценна, 2001. — 426 с.
5. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. — М.: Медицина, 1989. — С. 134—135.

Надійшла до редакції 29.03.2005.

*Б.М. Даценко, Н.В. Дубинский*

### «АНТИТРОМБ» — ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

**Ключевые слова:** острый тромбофлебит, хронический тромбофлебит, аноректальный тромбоз, эмоксипин, антитромб

Рассматриваются вопросы лечения больных с патологией поверхностно расположенных сосудов. Особое внимание с точки зрения комплексного влияния на патогенетические изменения, имеющие место при воспалительных заболеваниях сосудов, привлекает новая оригинальная субстанция — эмоксипин — синтетический водорастворимый антиоксидант прямого действия. На основании эмоксипина разработана рецептура мази под фирменным названием «АНТИТРОМБ». На реальном цифровом материале анализируются результаты лечения острого и хронического тромбофлебита, а также аноректального тромбоза.

*B.M.Datsenko, M.V.Dubynsky*

### «ANTITROMB»™ IS THE HIGH-EFFECTIVE PREPARATION OF THE NATIVE MANUFACTURE FOR LOCAL TREATMENT OF THE INFLAMMATORY DISEASES OF THE VEINS

#### SUMMARY

**Key words:** acute tromboflebitis, chronic tromboflebitis, anorectic thrombosis, emoxipin, ANTI-TROMB»™

The problems of curing the ill with the pathology of the shallow situated vessels are examined in the article. New original substance — emoxipin — synthetic, water-instant antioxidant of the directly action attracts the special attention, from the point of view of the complex influence on to pathogenic changes, that happen to exist together with inflammatory diseases of the veins.

The prescription of the ointment «ANTITROMB»™ was developed on the basis emoxipin.

The results of curing acute and chronic tromboflebitis as well as anorectal thrombosis are being analyzed on practicable digital material.



**РЕДАКЦІЯ «ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ»**

**ЗАПРОШУЄ ДО СПІВПРАЦІ**

**РЕКЛАМОДАВЦІВ**

# ДО ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ GMP У ВИРОБНИЦТВО

УДК 615.1:338.45:615.01

**Ю.В.ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.Г.НІКІТЮК, канд. фармац. наук,  
В.І.ПАЛІЙ, інженер-технолог**

*Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення*

## **РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ ВІДПОВІДНОСТІ ПІДПРИЄМСТВ ВИМОГАМ GMP**

Загальновизнаним у світі методом гарантування якості лікарських засобів є система норм та правил, які охоплюють усі етапи створення та обігу лікарського засобу — від його фармацевтичної розробки та дослідження до промислового виробництва, оптової, роздрібної реалізації та застосування [1]. Ця система має на меті забезпечення якості лікарських засобів, їх ефективності та безпечності. При цьому найголовнішою метою є забезпечення інтересів пацієнта, захист його здоров'я.

Нещодавно прийнята Постанова Кабінету Міністрів України [2] визначає необхідність введення в Україні належної виробничої, дистрибуторської, лабораторної та клінічної практик, встановлює терміни їх запровадження в Україні як обов'язкових з 1 січня 2009 року. Належна виробнича практика (далі НВП) є одним з найголовніших елементів системи забезпечення якості лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що якість будь-якого лікарського засобу залучається під час розробки, а забезпечується саме під час його виробництва і при подальшому обігу може бути лише збережена, але не може бути поліпшена.

Міністерством охорони здоров'я України, Державною службою лікарських засобів і виробів медичного призначення цілеспрямовано вживаються необхідні заходи для впровадження в Україні зазначених стандартів. Так, у 2001 р. наказом МОЗ України № 506 було затверджено Настанову з НВП [3], вимоги якої гармонізовані з відповідними правилами GMP ЄС [4, 5], а також ураховують вимоги GMP ВООЗ [6]. Упродовж наступних років було розроблено, затверджене наказами МОЗ України та видано більше 10 документів системи стандартизації, які є документами нормативно-технічного характеру, пов'язаними з НВП [7—15], що забезпечило реальну нормативно-технічну базу для запровадження цих стандартів. Усі ці документи гармонізовані з відповідними документами Європейського Союзу та враховують аналогічні рекомендації ВООЗ. У 2001 р. Україна першою серед країн СНД видала національну Фармакопею [16], яка гармонізована з Європейською фармакопеєю, і стала 39-ю країною світу, що має власну національну Фармакопею. В 2004 р. вийшло з друку перше Доповнення до Державної фармакопеї України [17].

З 2003 р. в Україні запроваджена добровільна сертифікація виробництв лікарських засобів на їх відповідність вимогам належної виробничої практики. Правова основа цієї сертифікації базується на нормативно-правових актах — Порядках, затверджених наказами Міністерства охорони здоров'я та зареєстрованих у Міністерстві юстиції України [18, 19].

Зважений підхід до запровадження правил НВП в Україні, який базується на створенні нормативно-технічної та нормативно-правової бази, дозволив протягом 2003—2004 рр. реально започаткувати добровільну сертифікацію виробництв лікарських засобів на їх відповідність стандартам НВП [20].

## **Постановка завдання**

Основною процедурою, пов'язаною з сертифікацією виробництв лікарських засобів на відповідність вимогам НВП, є інспектування виробничих дільниць. Гармонізація міжнародного законодавства щодо обігу лікарських засобів, включаючи питання реєстрації, забезпечення якості лікарських засобів під час їх виробництва тощо, передбачає зокрема застосування однакових процедур, у т.ч. щодо інспектування. Основні правила інспектування виробництв лікарських засобів для їх оцінки на відповідність вимогам GMP, які застосовуються країнами ЄС та іншими країнами світу, визначені нормативними документами Міжнародної конвенції фармацевтичних інспекцій (PIC/S) [21]. Відповідно до вимог PIC/S при проведенні інспектувань складаються протоколи (звіти). Однією з вимог до складання цих протоколів є визначення зауважень та невідповідностей вимогам НВП, а також їх класифікація — критичні, суттєві або несуттєві. Порядок сертифікації виробництв лікарських засобів, що прийнятий в Україні [18], в т.ч. і основні розділи звіту за результатами інспектування, гармонізовані з вимогами PIC/S. Зазначення зауважень та невідповідностей, їх класифікація є підставою для обґрунтування висновку щодо відповідності або невідповідності тієї або іншої виробничої дільниці вимогам НВП.

У той же час, на наш погляд, найбільш об'єктивною і показовою оцінкою відповідності виробництва вимогам НВП може бути кількісна оцінка. Але для того, щоб зробити кількісну оцінку рівня відповідності, необхідно оцінити рівень відповідності за кожним з розділів НВП, визначених Настановою [3], для чого, у свою чергу, потрібно:

- розробити форми оцінних листів;
- апробувати оцінні листи при проведенні інспектування підприємств на відповідність вимогам НВП;
- чітко та коротко сформулювати зауваження та невідповідності (якщо такі виявляються) за кожним пунктом кожного з розділів Настанови;
- деталізувати та класифікувати рівень відповідності виробництва кожному з пунктів кожного розділу Настанови;
- визначити оцінку по кожному з розділів;
- розрахувати загальну оцінку відповідності виробництва вимогам НВП.

На сьогодні підхід, який ґрунтуються на кількісній оцінці відповідності підприємства вимогам НВП, у спеціальній літературі не описаний. Документи PIC/S та ВООЗ [22, 23] містять лише рекомендації, згідно з якими під час інспектування повинні заповнюватися оцінні протоколи (так звані чек-листи). Практика роботи інспекторатів країн — членів PIC/S та інших країн світу, в яких фармацевтична промисловість уже досить тривалий час реально працює за стандартами НВП, передбачає лише перелік невідповідностей (якщо такі виявлені) за розділами НВП, визначення загального висновку щодо відповідності або невідповідності підприємства чи його окремих дільниць вимогам НВП. Така практика для України, де лише нещодавно розпочалася відповідна сертифікація виробництв, на наш погляд, не дозволяє достатньо чітко та об'єктивно оцінити рівень відповідності вимогам НВП, який може досягатися поступово.

Ця публікація присвячена розробці підходів до об'єктивної кількісної оцінки ступеня відповідності виробництв лікарських засобів вимогам належної виробничої практики та їх практичної апробації при проведенні сертифікації підприємств на відповідність вимогам НВП. Для прикладу було взято оцінку відповідності вимогам НВП певної дільниці виробництва твердих дозованих лікарських форм на одному з вітчизняних підприємств.

## **Розробка методики оцінки ступеня відповідності підприємства вимогам НВП**

Настанова [3] складається з дев'яти основних розділів, які охоплюють вимоги щодо управління якістю, персоналу, приміщень і обладнання, системи документації, технологічного процесу, контролю якості, робіт за контрактом, системи роботи з рекламизаціями та відкликанням, системи самоінспектування. У розділі 1 «Управління якістю» викладена фундаментальна концепція забезпечення якості при виробництві лікарських засобів. Згідно з нею в кожному з розділів у загальних рисах сформульований принцип, орієнтований на забезпечення того аспекту якості, якому присвячений цей розділ, і наведений текст правил, викладених настільки детально, щоб виробники могли зрозуміти їхню сутність і додержуватися при реалізації цього принципу.

У доповнення до основних принципів і правил належної виробничої практики, викладених у дев'яти розділах, у Настанову включено 13 додатків, що містять більш докладні правила щодо виробництва окремих лікарських форм, а також вимоги до належного функціонування окремих систем. Вимоги додатків застосовуються в разі виробництва на дільниці цих лікарських форм або використання відповідних систем.

Виходячи із структури та змісту основних розділів та додатків Настанови [3], доцільним є розробка форми та змісту оцінних листів, які передбачають надання оцінки дотриманняожної конкретної вимоги НВП за кожним пунктом кожного з основних розділів Настанови, а також додатків (в разі їх застосування для оцінки певної дільниці).

При створенні документації системи якості Інспекторату щодо процедури підготовки, проведення інспектування, оформлення результатів та визначення висновків нами були розроблені форми оцінних листів, які включають такі розділи:

- загальна інформація, яка включає називу підприємства та виробничої дільниці;
- основний зміст оцінних листів у формі таблиць;
- узагальнені результати з відповідними підрахунками;
- дані, необхідні для оформлення оцінних листів як документа: дата складання протоколу та підпис інспектора (інспекторів), що здійснювали (здійснювали) інспектування, тощо.

Оцінні листи включають такі розділи (стовпчики):

- 1 — номер за порядком згідно з пунктами Настанови [3];
- 2 — конкретні вимоги НВП згідно з Настановою [3] за кожним пунктом розділу або додатку;
- 3, 4, 5, 6 — визначення оцінки відповідності виробництва лікарських засобів щодоожної конкретної вимоги НВП, зазначеної у стовпчику 2.

Приклад форми оцінного листа наведений нижче.

### **Приклад форми оцінного листа за розділом «Персонал»**

Підприємство \_\_\_\_\_  
Виробництво \_\_\_\_\_

№	Вимоги НВП	A	B	C	D
1	2	3	4	5	6
Загальні вимоги					
5.2.1	Необхідна кількість персоналу з потрібною кваліфікацією та практичним досвідом роботи відповідно до обсягів виробництва. Коло обов'язків будь-якого співробітника не повинно бути занадто великим, щоб виключити ризик зниження якості				

1	2	3	4	5	6
5.2.2	Наявність організаційної схеми. Наявність посадових інструкцій та відповідних повноважень для виконання обов'язків персоналу на відповідальних посадах. Відсутність безпідставного дублювання обов'язків				

<b>Керівний персонал</b>					
5.2.3	Віднесення до керівного персоналу керівників виробництва і ВКЯ. Наявність Уповноваженої особи (осіб). Зайнятість керівного персоналу повний робочий день. Забезпечення незалежності керівника виробництва і керівника ВКЯ				
5.2.4	Визначення вимог та обов'язків Уповноваженої особи:				

A підтвердження, що кожна серія лікарських засобів виготовлена і перевірена відповідно до вимог нормативної документації та реєстраційного досьє

<b>Навчання персоналу</b>					
5.2.8	Забезпечення навчання персоналу, діяльність якого може вплинути на якість продукту				
5.2.9	Забезпечення первинного та подальшого навчання персоналу з теорії та практики НВП, навчання відповідно до своїх обов'язків за відповідними програмами. Складання протоколів навчання. Оцінювання практичної ефективності навчання				

<b>Гігієнічні вимоги до персоналу</b>					
5.2.13	Наявність детальних програм та методик з гігієни праці. Забезпечення знань персоналом цих методик				
5.2.14	Проходження медичного огляду при прийомі на роботу та періодичного подальшого				
5.2.19	Забезпечення персоналу засобами для миття та дезінфекції рук				

Загальна кількість питань .....

3 них:

Повністю відповідає (A) .....

Некритичні (не суттєві) зауваження (B) .....

Критичні (суттєві) зауваження (C) .....

Повністю не відповідає (D) .....

$$G = \frac{4A + 3B + C}{4 \cdot (A + B + C + D)} \cdot 100 \%$$

Найбільш критичні (суттєві) зауваження (невідповідності, недоліки):

Інспектор(и) \_\_\_\_\_  
(підпис)

\_\_\_\_\_  
(прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

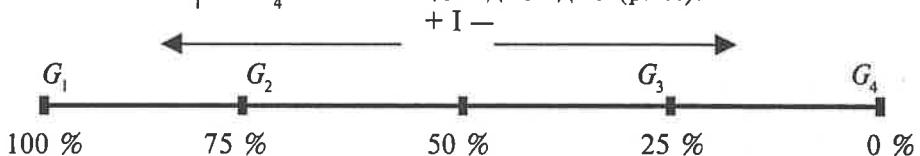
## Теоретичне обґрунтування методики кількісної оцінки відповідності підприємства вимогам НВП

Позитивний висновок щодо відповідності виробництва вимогам НВП може бути зроблений в разі, якщо загальна кількісна оцінка відповідності виробничої дільніці вимогам НВП становить не менше 75 %. При цьому обов'язковим є те, щоб рівень відповідності за кожним розділом або додатком також становив не менше 75 %. Жодна з невідповідностей не може бути критичною, в іншому разі це призводить до загальної негативної оцінки відповідності дільніці вимогам НВП у цілому.

Загальноприйнятим критерієм відповідності в системах якості, як правило, є 75 % (стосується різних тестів, завдань). Якщо відсоток становить 75 % і більше, то дана система відповідає певним вимогам. Такий же критерій був використаний нами для оцінки підприємства за розділами НВП та для оцінки відповідності підприємства вимогам НВП у цілому, про що докладніше наведено нижче. Отже, ступінь відповідності ( $G$ ) виражаємо у відсотках.

Для отримання кількісної оцінки відповідності за кожним пунктом НВП необхідно перевести класифікацію невідповідностей вимогам НВП: «відповідає», «несуттєві», «суттєві або критичні», що є критеріями якісної оцінки, яка наближається до напівкількісної. Для цього застосовано таку класифікацію оцінних категорій: «повністю відповідає» ( $G_1$ ), «скоріше відповідає, ніж не відповідає» ( $G_2$ ), «скоріше не відповідає, ніж відповідає» ( $G_3$ ) та «повністю не відповідає» ( $G_4$ ).

Ступінь відповідності знаходиться в діапазоні від 100 до 0 %. Конкретне значення величин  $G_1$  та  $G_4$  є 100 та 0 % відповідно (рис.).



Розподіл значень оцінних категорій у діапазоні від 100 до 0 %.

Проте при встановленні конкретних значень  $G_2$  та  $G_3$  виникають певні методичні труднощі, тому що значення «скоріше відповідає, ніж не відповідає» на інтервалі зміщене від середини в бік «повністю відповідає», а значення «скоріше не відповідає, ніж відповідає» — в бік «повністю не відповідає». Виходячи з симетричності інтервалу та рівної вірогідності конкретних значень  $G_2$  та  $G_3$ , можна констатувати, що  $G_2$  та  $G_3$  повинні розміщуватись або по різni боки від середини інтервалу, або симетрично від середини інтервалу.

Ураховуючи те, що оцінка відповідності більша 75 % має значення «відповідає», про що йшлося вище, значення  $G_2$  та  $G_3$  можуть знаходитися в межах 75—50 % та 50—25 % відповідно.

За основу кількісної оцінки відповідності нами застосований підхід, який базується на визначенні середньозваженої величини. В цьому методі для визначення загального ступеня відповідності використовується формула (1)

$$G, \% = \frac{\sum_{i=1}^4 n_i \cdot G_i}{N}, \quad (1)$$

де  $G$  — загальний ступінь відповідності, %;

$n_i$  — кількість питань (пунктів);

4 — кількість оцінних категорій;

$G_i$  — ступінь відповідності за кожним з розділів або додатків НВП, %;

$N$  — загальна кількість питань (пунктів), за якими проводиться оцінка.

Наводимо приклади розрахунків з використанням формули (1).

1) Якщо  $G_2 = 75\%$ ,  $G_3 = 25\%$ ,

$$G = \frac{n_{100} \cdot 100\% + n_{75} \cdot 75\% + n_{25} \cdot 25\% + n_0 \cdot 0}{N} = \frac{13 \cdot 100\% + 3 \cdot 75\% + 5 \cdot 25\%}{22} = 75\%,$$

де  $n_{100}$  — кількість питань «повністю відповідає» — 13;

$n_{75}$  — кількість питань «скоріше відповідає, ніж не відповідає» — 3;

$n_{25}$  — кількість питань «скоріше не відповідає, ніж відповідає» — 5;

$n_0$  — кількість питань «повністю не відповідає» — 1;

$N$  — загальна кількість питань (пунктів), за якими проводиться оцінка, — 22.

2) Якщо  $G_2 = 66\%$ ,  $G_3 = 33\%$ ,

$$G = \frac{n_{100} \cdot 100\% + n_{66} \cdot 66\% + n_{33} \cdot 33\% + n_0 \cdot 0}{N} = \frac{13 \cdot 100\% + 3 \cdot 66\% + 5 \cdot 33\%}{22} = 75,6\%,$$

де  $n_{100}$  — кількість питань «повністю відповідає» — 13;

$n_{66}$  — кількість питань «скоріше відповідає, ніж не відповідає» — 3;

$n_{33}$  — кількість питань «скоріше не відповідає, ніж відповідає» — 5;

$n_0$  — кількість питань «повністю не відповідає» — 1;

$N$  — загальна кількість питань (пунктів), за якими проводиться оцінка, — 22.

3) Якщо  $G_2 = 60\%$ ,  $G_3 = 40\%$ ,

$$G = \frac{n_{100} \cdot 100\% + n_{60} \cdot 60\% + n_{40} \cdot 40\% + n_0 \cdot 0}{N} = \frac{13 \cdot 100\% + 3 \cdot 60\% + 5 \cdot 40\%}{22} = 76,4\%,$$

де  $n_{100}$  — кількість питань «повністю відповідає» — 13;

$n_{60}$  — кількість питань «скоріше відповідає, ніж не відповідає» — 3;

$n_{40}$  — кількість питань «скоріше не відповідає, ніж відповідає» — 5;

$n_0$  — кількість питань «повністю не відповідає» — 1;

$N$  — загальна кількість питань (пунктів), за якими проводиться оцінка, — 22.

З наведених прикладів видно, що вибраний підхід, коли  $G_2 = 75\%$ , а  $G_3 = 25\%$ , є найбільш вимогливим. У подальших розрахунках був використаний саме такий підхід, на якому ґрунтуються запропонована методика кількісної оцінки ступеня відповідності вимогам НВП.

### Практичне застосування розробленої методики

Як було зазначено вище, для кількісної оцінки відповідності кожного пункту вимогам НВП застосовується такий підхід: «повністю відповідає» (100% відповідності), «скоріше відповідає, ніж не відповідає» (75% відповідності), «скоріше не відповідає, ніж відповідає» (25% відповідності) та «повністю не відповідає» (0% відповідності).

При проведенні сертифікації інспектор для оцінки відповідності виробництва кожному з пунктів вимог НВП та заповнення оцінного листа ставить необхідні питання, переглядає документи, які підтверджують отримані відповіді, з'ясовує для себе відповідність підприємства або системи вимогам НВП. Після того як у інспектора сформувалася власна думка про відповідність певного чинника виробництва або системи вимогам НВП, він обговорює їх із заявником для остаточного з'ясування і заповнює відповідну графу форми оцінного листа таким чином:

— якщо виробництво лікарських засобів у повному обсязі відповідає певній вимозі НВП, то робиться позначення у відповідній графі стовпчика А (100% відповідності);

— якщо існують несуттєві зауваження (невідповідності, недоліки), робиться позначення у відповідній графі стовпчика В (75% відповідності);

— в разі суттєвих зауважень (невідповідності, недоліки) робиться позначення у відповідній графі стовпчика С (25% відповідності);

— якщо виявляється відсутність дотримання певного чинника вимогам НВП, робиться позначення у відповідній графі стовпчика D (0 % відповідності).

Класифікація зауваження як критичного може бути здійснена в разі внесення позначення у стовпчик С або D форми оцінного листа, аналогічній тій, що наведена на с. 44, 45. У той же час, внесення позначення до стовпчика D цієї форми не може бути класифіковано як критична невідповідність вимогам НВП. Наприклад, в разі якщо підприємство не здійснило кваліфікацію проекту встановленого обладнання (вимога п. М9 Настанови), інспектор повинен внести позначення до відповідної графи стовпчика D, що свідчить про відсутність дотримання цієї вимоги НВП, але це навряд чи може бути визначено як критична невідповідність, якщо решта етапів кваліфікації проведена належним чином.

У кожному випадку, коли встановлені зауваження щодо відповідності виробництва лікарських засобів вимогам НВП («несуттєві», «суттєві», «критичні»), інспектор, що здійснює перевірку та заповнює оцінні листи, надає роз'яснення з визначенням конкретних зауважень («невідповідностей», «недоліків») у незаповненому рядку колонки 2 форми, яка розташована під рядком, де міститься відповідна вимога НВП.

Після заповнення оцінного листа інспектор здійснює підрахунок позначень, які містяться у графах (стовпчиках) 3—6, та вносить отримані дані до розділу «Загалом».

Ступінь відповідності дільниці вимогам певного розділу НВП ( $G$ ) у відсотках розраховують за формулою

$$G = \frac{4A + 3B + C}{4 \cdot (A + B + C + D)} \cdot 100\%, \quad (2)$$

де  $A, B, C, D$  — кількість позначень у стовпчиках 3 ( $A$ ), 4 ( $B$ ), 5 ( $C$ ), 6 ( $D$ ) відповідно.

Під час проведення інспектування підприємство може усунути частину виявлених недоліків (невідповідностей), але незалежно від цього до оцінного листа вносяться всі зауваження, що були зафіксовані. Якщо зауваження і невідповідності у процесі інспектування, про це також робляться позначення в протоколі, які враховуються під час розрахунків за формулою (2) як такі, що усунуті (повністю або частково).

Для оцінки загального рівня відповідності виробничої дільниці встановленим критеріям за всіма розділами НВП нами розроблений відповідний протокол узагальненої оцінки. Форма цього протоколу має такі розділи:

- загальна інформація про підприємство, яка включає назву підприємства та виробничої дільниці;
- цифрові показники відповідності виробничої дільниці встановленим критеріям за розділами;
- розрахунки оцінки рівня відповідності.

Цифрові показники відповідності виробничої дільниці встановленим критеріям за розділами НВП оформляють у вигляді протоколу, який включає нижчесписаний розділ (стовпчики).

1. Найменування розділу НВП або обов'язкового додатку відповідно до нумерації, що визначена в Настанові [3];
2. Загальний результат відповідності вимогам НВП за розділами у відсотках;
3. Загальна кількість питань;
- 4, 5, 6, 7. Кількісна характеристика відповідності виробництва лікарських засобів щодо конкретних вимог НВП (зазначаються у формі як  $A, B, C, D$  відповідно).

Форма загального протоколу оцінки відповідності підприємства (дільниці) вимогам НВП наведена нижче.

*Форма загального протоколу оцінки відповідності підприємства (дільниці) вимогам НВП*

Підприємство \_\_\_\_\_

Дільниця \_\_\_\_\_

Вимоги НВП	Загальний результат відповідності, %	Загальна кількість питань	Результати оцінки відповідності			
			A	B	C	D
1	2	3	4	5	6	7
1. Управління якістю		28				
2. Персонал		34				
3. Приміщення та обладнання		44				
4. Документація		29				
5. Технологічний процес		64				
6. Контроль якості		22				
7. Виробництво та аналіз за контрактом		15				
8. Рекламації та відкликання		15				
9. Самоінспекції		3				
A. Виробництво стерильних лікарських засобів		93				
B. Виробництво біологічних лікарських засобів		44				
C. Виробництво радіоактивних лікарських засобів		10				
D. Виробництво медичних газів		49				
E. Виробництво лікарських засобів з рослинної сировини		9				
F. Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів		5				
G. Виробництво рідин та м'яких лікарських засобів		9				
H. Виробництво аерозолів		9				
J. Комп'ютерні системи		19				
K. Застосування іонізуючого випромінювання		46				
L. Виробництво досліджуваних лікарських засобів		51				
M. Кваліфікації та валідація		45				
N. Випуск за параметрами		21				

Загалом:		664				
----------	--	-----	--	--	--	--

$$G = \frac{4A + 3B + C}{4 \cdot (A + B + C + D)} \cdot 100 \% \quad (3)$$

Розділи НВП, до яких зроблено найбільше критичних зауважень:

.....

Інспектор(и) \_\_\_\_\_  
(підпис)

(прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

Кількісна характеристика відповідності виробничої дільниці лікарських засобів конкретним вимогам НВП вноситься інспектором до граф протоколу узагальненої оцінки шляхом перенесення показників, що містяться в розділі «Загалом», відповідних оцінних листів, за окремими розділами або додатками:

— до стовпчика 4 (А) вноситься показник з графи «Загалом» стовпчик 3 (А) відповідної форми оцінного листа (кількість пунктів відповідного розділу НВП, що повністю відповідають вимогам НВП);

— аналогічно показники із стовпчиків 4 (В), 5 (С), 6 (Д) оцінного листа вносяться до відповідних стовпчиків 5 (В), 6 (С), 7 (Д) загального протоколу оцінки відповідності підприємства (дільниці) вимогам НВП відповідно.

Результати розрахунків інспектор простирає у стовпчику 2 форми протоколу, до стовпчика 3 він вносить загальну кількість питань за кожним розділом (ця кількість, як видно з форми оцінного листа, зазначається в кінці кожного оцінного листа щодо кожного розділу вимог НВП, які були оцінені під час інспектування).

У графу (рядок) «Загалом» вноситься узагальнена інформація.

— до стовпчиків 4—7 цієї графи — сума показників, що містяться у відповідних стовпчиках;

— до графи у колонці 2 — узагальнений відсоток відповідності всієї виробничої дільниці вимогам НВП.

Узагальнений відсоток відповідності всієї виробничої дільниці вимогам НВП розраховується за формулою (2) з використанням даних, внесених у форму загального протоколу оцінки відповідності підприємства (дільниці) вимогам НВП.

Оцінні листи та протоколи узагальненої оцінки відповідності виробничої дільниці вимогам НВП є внутрішніми документами Інспекторату. Вони одночасно служать для визначення кількісної оцінки відповідності вимогам НВП і забезпечують можливість оцінити об'єктивність та неупередженість інспектора на підставі сформульованих зауважень. У звіті за результатами інспектування, який передається заявнику [16], знаходить відображення лише узагальнена кількісна оцінка відповідності виробничої дільниці вимогам НВП, а також усі зауваження з їх класифікацією («несуттєві», «суттєві», «критичні»), які були зафіковані під час інспектування та сформульовані у відповідних графах оцінних листів.

Для підготовки звіту за результатами інспектування, а також визначення підприємством плану заходів і термінів усунення виявлених зауважень нами розроблена форма протоколу узагальнених зауважень, яка передбачає такі розділи:

— загальна інформація про підприємство, яка включає назву підприємства та виробничої дільниці;

— основний зміст протоколу у формі таблиці;

— дані, необхідні для оформлення протоколу як документа: дата складання та підпис інспектора (інспекторів), що здійснювали (здійснювали) інспектування.

Основний зміст протоколу включає такі розділи (стовпчики):

1. Номер за порядком;

2. Невідповідності з посиланням на конкретні вимоги НВП згідно з Настановою [3];

3. Класифікація зауважень (невідповідностей) «несуттєве», «суттєве» або «критичне»;

4. Терміни усунення зауважень (порушень) або результати усунення, якщо вони усунуті під час інспектування або в разі надання документів, що підтверджують усунення.

Форма протоколу узагальнених зауважень наведена нижче.

**Форма протоколу узагальнених зауважень**

Підприємство \_\_\_\_\_  
Дільниця \_\_\_\_\_

№ з/п	Невідповідності з посиланнями на Настанову 42-01-2001	Критичність зауваження	Терміни/результати усунення невідповідностей
1	2	3	4

Інспектор(и) \_\_\_\_\_

(підпис)

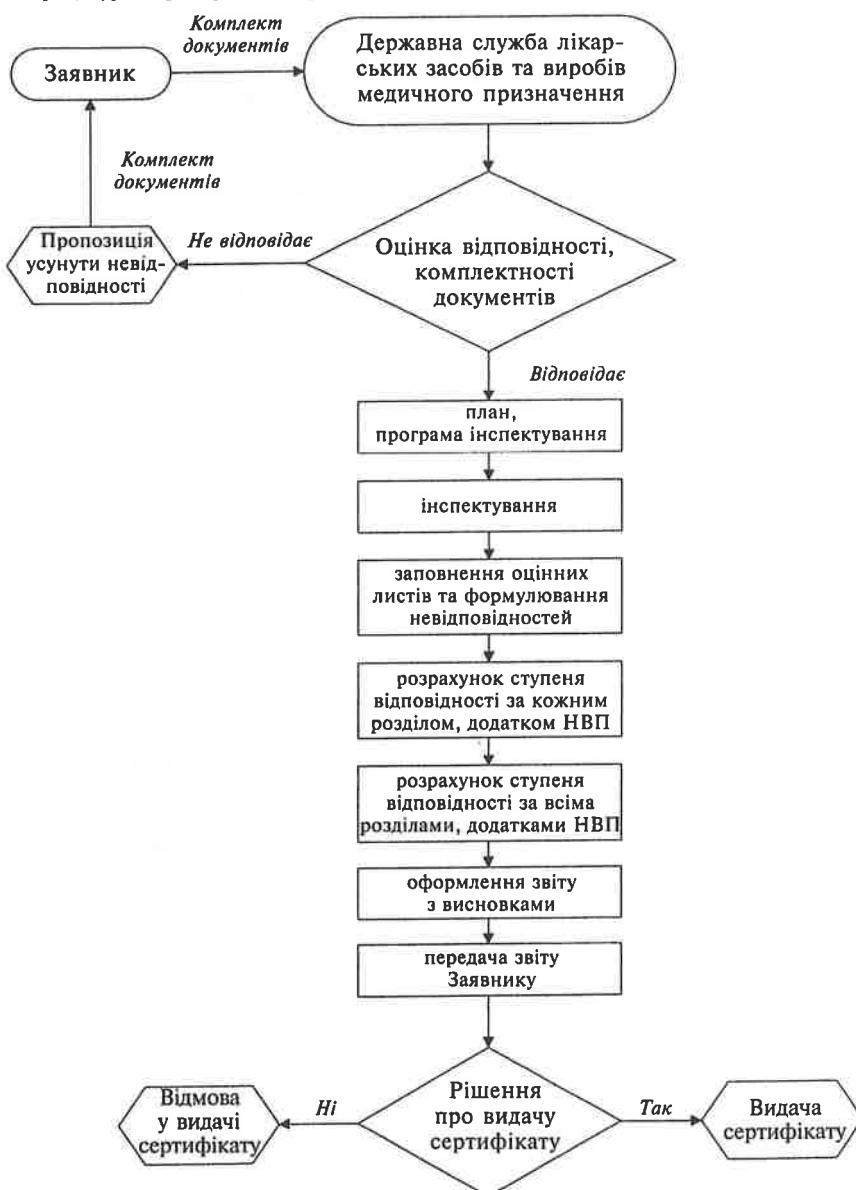
(прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

**Результати та їх обговорення**

Процедура сертифікації підприємств включає декілька етапів (блок-схема).

**Блок-схема процедури сертифікації**



При проведенні інспектування дільниці виробництва твердих дозованих лікарських форм одного з підприємств були оглянуті та оцінені:

- система управління якістю;
- система підготовки, навчання, допуску у виробництво, гігієнічних вимог та контролю персоналу;
- приміщення та обладнання (виробнича дільниця, склади сировини та матеріалів, готової продукції, лабораторії контролю якості, системи підготовки води, повітря, виробниче та контрольно-вимірювальне обладнання тощо, питання кваліфікації);
- система належної документації;
- технологічний процес, у т.ч. питання щодо очищення приміщень та обладнання і відповідних видів валідації;
- контроль якості (в т.ч. питання щодо відбору проб);
- система роботи з рекламаціями та з відкликанням продукції;
- система самоінспектування;
- система відпуску готової продукції та роботи з дистрибуторами.

Під час інспектування здійснено оформлення оцінних листів. При визначенні зауважень (невідповідностей) у відповідні графи оцінного листа (див. нижче) внесені коментарі та позначення згідно з класифікацією цих зауважень. Після заповнення оцінних листів здійснено підрахунок кількості позначень в кожній колонці (A, B, C, D), що дозволило здійснити підрахунок кількісної оцінки за кожним розділом Настанови [3].

Приклад оформленого оцінного листа за одним з розділів («Персонал») подано нижче (у прикладі наведені лише ті пункти, до яких виявлені зауваження). Виявлені зауваження (невідповідності) формулюються як невідповідності принципам НВП. Кожне з виявлених зауважень може відноситися до кількох пунктів розділу НВП.

*Приклад фрагменту оформленого оцінного листа за розділом «Персонал»*

Підприємство \_\_\_\_\_  
Виробництво \_\_\_\_\_

№	Вимоги НВП				
		A	B	C	D
1	2	3	4	5	6
5.2.1	Необхідна кількість персоналу з потрібною кваліфікацією та практичним досвідом роботи відповідно до обсягів виробництва. Коло обов'язків будь-якого співробітника не повинно бути занадто великим, щоб виключити ризик зниження якості  <i>На Уповноважену особу покладені функції відповідальності за заходи екологічної безпеки, що може привести до перевантаження її функціональними обов'язками</i>			+	
5.2.2	Наявність організаційної схеми. Наявність посадових інструкцій та відповідних повноважень для виконання обов'язків персоналу на відповідальних посадах. Відсутність безпідставного дублювання обов'язків  <i>Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені</i>		+		

5.2.5	Визначення вимог та обов'язків керівника виробництва			
a)	забезпечення виробництва і зберігання продукції згідно із затвердженою документацією  <i>В Настанові з якості підприємства не визначені</i>		+	
б)	затвердження та забезпечення виконання інструкцій, що стосуються виробництва  <i>В Настанові з якості підприємства не визначені</i>		+	

1	2	3	4	5	6
5.2.6	Визначення вимог та обов'язків керівника ВКЯ				
a)	схвалення (відхилення) вихідної сировини, матеріалів, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої і готової продукції				

г)	затвердження специфікацій, інструкції з відбору проб, методик випробувань тощо			+ <i>Обов'язки керівника відділу контролю якості в Настанові з якості підприємства не визначені. Специфікації затверджуються керівником виробництва</i>	
----	--	--	--	--	--

5.2.7	Визначення спільних обов'язків керівників виробництва і ВКЯ (узгодження письмових методик; нагляд і контроль за навколошнім середовищем; нагляд за дотриманням гігієни праці, валідація процесів; навчання; затвердження постачальників сировини та матеріалів; затвердження контрактних виробників; визначення умов зберігання сировини, матеріалів і продукції; зберігання протоколів; самоінспектування тощо)  <i>Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені</i>				+ <i>Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені</i>
-------	--	--	--	--	---

Загальна кількість питань — 34

З них:

Повністю відповідає (A) — 28

Некритичні (несуттєві) зауваження (B) — 5

Критичні (суттєві) зауваження (C) — 1

Повністю не відповідає (D) — 0

$$G = \frac{4A + 3B + C}{4 \cdot (A + B + C + D)} \cdot 100 \% = \frac{4 \cdot 28 + 3 \cdot 5 + 1}{4 \cdot (28 + 5 + 1 + 0)} \cdot 100 \% = 94,1 \% \quad (4)$$

Найбільш критичні (суттєві) зауваження (невідповідності, недоліки):

не виявлено

Інспектор(и) \_\_\_\_\_

(підпис)

(прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

Як видно з вищенаведених даних, одні і ті ж по суті зауваження одночасно стосуються різних пунктів розділу НВП, але їх можна класифікувати по-різному залежно від зауважень та змісту пункту, наприклад, таке позначення, як «*Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені*», є суттєвим зауваженням при оцінці за п. 5.2.7 Настанови [3], про що зроблено позначення в оцінному листі (за розділом «Персонал»). У той же час ця невідповідність є несуттєвим зауваженням при оцінці за п. 5.2.2 Настанови [3], оскільки на підприємстві є організаційна схема, посадові інструкції, відповідні повноваження для виконання певних обов'язків, безпідставне дублювання відсутнє тощо.

Таким чином, виявлена невідповідність може одночасно позначатися в оцінних листах за різними розділами та додатками. При цьому кількісна оцінка відповідності також залежить від змісту конкретного пункту, до якого є зауваження. Такий підхід до кількісної оцінки є дуже вимогливим, оскільки кожна виявлена невідповідність знижує відсоток відповідності (G) за окремими певними розділами й оцінку відповідності НВП у цілому.

Проведена оцінка показала, що відповідність системи персоналу вимогам НВП становила 94,1 %, що відповідає встановленому критерію відповідності  $\geq (75 \%)$ .

Аналогіно були складені оцінні листи щодо оцінки за всіма іншими розділами Настанови [3], що характеризують ступінь відповідності проінспектованої дільниці вимогам НВП, а саме: управління якістю, приміщення та обладнання, документація, технологічний процес, контроль якості, рекламиції та відкликання, самоінспекції, відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів, кваліфікації та валідація.

Результати, отримані шляхом підрахунків за вищезазначену методикою по кожному з оцінних листів, зведені в оцінному протоколі, наведені нижче.

*Протокол загальної оцінки відповідності виробничої дільниці вимогам НВП*

Вимоги НВП	Загальний результат відповідності, %	Загальна кількість питань	Результати оцінки відповідності			
			A	B	C	D
1	2	3	4	5	6	7
1. Управління якістю	83,0	28	13	13	2	0
2. Персонал	94,1	34	28	5	1	0
3. Приміщення та обладнання	87,7	43	28	12	3	0
4. Документація	83,6	29	14	13	2	0
5. Технологічний процес	87,0	58	36	18	4	0
6. Контроль якості	86,9	21	14	5	2	0
8. Рекламації та відкликання	80,0	15	5	9	1	0
9. Самоінспекції	75,0	3	0	3	0	0
F. Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів	85,0	5	4	0	1	0
M. Кваліфікації та валідація	86,8	36	19	16	1	0
<b>Загалом:</b>		86,7	272	161	94	17
						0

$$G = \frac{4A+3B+C}{4 \cdot (A+B+C+D)} \cdot 100 \% = \frac{4 \cdot 161 + 3 \cdot 94 + 17}{4 \cdot (161 + 94 + 17 + 0)} \cdot 100 \% = 86,7 \% \quad (5)$$

Найбільш критичні зауваження визначені до таких розділів НВП:

не виявлено

Інспектор(и) \_\_\_\_\_ (підпис) \_\_\_\_\_ (прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

Як видно з Протоколу загальної оцінки відповідності виробничої дільниці вимогам НВП, кількісна оцінка дотриманняожної конкретної вимоги НВП за основними розділами, а також за додатками до Настанови [3] становить 75 % і більше. Загальна кількісна оцінка відповідності дільниці виробництва твердих дозованих лікарських форм вимогам НВП, розрахована за наведеною методикою, становить 86,7 %. Критичних зауважень (невідповідностей) не виявлено.

Зауваження, які були зафіксовані під час інспектування та сформульовані у відповідних графах оцінних листів, їх класифікація тощо зведені у протоколі узагальнених зауважень. Фрагмент оформленого протоколу узагальнених зауважень (відносно розділу Настанови «Персонал») наведений нижче.

*Фрагмент протоколу узагальнених зауважень*

Підприємство \_\_\_\_\_

Дільниця \_\_\_\_\_

№ з/п	Невідповідності з посиланнями на Настанову 42-01-2001	Критичність зауваження	Терміни/результати усунення невідповідностей
1	2	3	4

2	Персонал		
1	На Уповноважену особу покладені функції відповідальності за заходи екологічної безпеки, що може привести до перевантаження її функціональними обов'язками (п.5.2.1 Настанови)	Несуттєва	
2	Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені (п.5.2.2 Настанови)	«	
3	Обов'язки керівника відділу виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені (п.5.2.5 Настанови)	«	
4	Обов'язки керівника відділу контролю якості в Настанові з якості підприємства не визначені (п.5.2.6 Настанови)	«	
5	Спільні обов'язки керівника відділу контролю якості та керівника виробництва в Настанові з якості підприємства не визначені (п.5.2.7 Настанови)	Суттєва	

Інспектор(и) \_\_\_\_\_

(підпис)

(прізвище, ім'я, по-батькові)

Дата

Розроблені форми оцінних листів, протоколів оцінки, протоколів узагальнених зауважень дозволили визначити кількісну оцінку щодо відповідності дільниці виробництва твердих дозованих лікарських форм, що інспектувалася, чітко класифікувати виявлені зауваження і зробити обґрутований висновок щодо можливості сертифікації виробничої дільниці.

Ураховуючи вищезазначене, нами був зроблений висновок щодо можливості видачі сертифікату відповідності дільниці виробництва твердих дозованих лікарських форм вимогам НВП, який був відображенний у звіті за результатами інспектування. У визначені у Порядку [15] терміни підприємство отримало сертифікат відповідності дільниці вимогам НВП.

## Висновки

1. Розроблено форми оцінних листів для визначення оцінки за кожним розділом НВП та загальної оцінки відповідності виробництва вимогам НВП у цілому.
2. Вперше розроблена і теоретично обґрутована методика кількісної оцінки відповідності виробничої дільниці (підприємства) вимогам НВП.
3. Зазначений підхід до кількісної оцінки апробований при проведенні сертифікації дільниці твердих дозованих лікарських форм одного з вітчизняних підприємств на відповідність вимогам НВП.

Практично доведено ефективність розробленого об'єктивного підходу до кількісної оцінки ступеня відповідності виробництв вимогам належної виробничої практики.

1. Державна фармакопея України. — Х., 2001. — 531 с.
2. Державна фармакопея України. — Доп. 1. — Х., 2004. — 494 с.
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова 42-01-2001. — К.: МОЗ України, 2001. — 82 с.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів. Настанова 42-02-2002. — К.: МОЗ України, 2002. — 36 с.

5. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. Настанова 42-01-2002. — К.: МОЗ України, 2002. — 6 с.
6. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. Настанова 42-01-2003. — К.: МОЗ України, 2003. — 42 с.
7. Лікарські засоби. Валідація процесів. Настанова 42-3.5:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
8. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. Настанова 42-3.4:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
9. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 60 с.
10. Лікарські засоби. Допоміжні речовини. Настанова 42-3.6:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 12 с.
11. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності. Настанова 42-3.2:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 42 с.
12. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1:2003. — К.: МОЗ України, 2004. — 16 с.
13. Порядок проведення атестації та акредитації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів. Наказ МОЗ України № 10 від 14.01.2004 р. // Офіц. вісн. України. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 621.
14. Порядок проведення сертифікації виробництва лікарських засобів (зі змінами). Наказ МОЗ України № 391 від 30.10.2002 р. // Там же. — 2002. — № 48. — С. 148.
15. Постанова Кабінету Міністрів України № 1419 від 28.10.2004 р. // Там же. — 2004. — № 44. — С. 15.
16. Как разрабатывать и осуществлять государственную лекарственную политику. — 2-е изд. — Женева: ВОЗ, 2001. — 107 с.
17. Пасечник М.Ф., Подпружников Ю.В., Никитюк В.Г. // Фармац. Україна. — 2004. — № 1. — С. 14–17.
18. Технические требования, которые должны выполнять государства, присоединяющиеся к Конвенции по фармацевтическим инспекциям или к системе сотрудничества по фармацевтическим инспекциям. — PIC, 1987. Документ РН 6/87.
19. Commission directive 91/356/EEC of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use // Offic. J. of the European Communities. — 1991. — № L 193. — 30 p.
20. Commission directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Text with EEA relevance) // Offic. J. of the European Union. — 2003. — № L 262. — P. 22–26.
21. Document PH 6/91 Guide to the preparation of information requested under article 2 of the Convention for the mutual recognition of inspection in respect of the manufacture of pharmaceutical products. — PIC, November 1991.
22. Good manufacturing practices for pharmaceutical products // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtyssecond report. — Geneva: World Organization, 1992. — S. 14—79 (WHO Technical Report Series, № 823).
23. Provisional guidelines on the pharmaceutical manufacturers // WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtyssecond report. — Geneva: World Health Organization, 1992. — S. 80—91 (WHO Technical Report Series, № 823).

Надійшла до редакції 24.02.2005.

*Ю.В.Подпружников, В.Г.Никитюк, В.И.Палий*

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ СООТВЕТСТВИЯ ПРЕДПРИЯТИЙ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Инспекторатом по надлежащей производственной, дистрибуторской практике, контролю соблюдения лицензионных условий Государственной службы лекарственных средств и изделий медицинского назначения разработана и внедрена методика оценки степени соответствия предприятия требованиям надлежащей производственной практики (НПП). Впервые обоснована методика количественной оценки и практически апробированы при проведении сертификации предприятий на соответствие требованиям НПП оценочные листы для оценки по каждому разделу НПП и общей оценки соответствия производства требованиям НПП в целом, которые позволяют замечания, сформулированные по каждому пункту НПП, перевести в количественные рамки.

Для примера приведена оценка соответствия НПП определенного участка производства твердых дозированных лекарственных форм на одном из фармацевтических предприятий Украины.

Разработанная методика позволит четко классифицировать обнаруженные замечания, дать количественную оценку соответствия предприятия требованиям НПП и сделать обоснованный вывод относительно возможности сертификации производственного участка.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO THE ESTIMATION  
OF ACCORDANCE TO REQUIREMENTS OF GMP FOR MANUFACTURE

SUMMARY

By Inspectorate on good manufacturing and distribution practice, control of compliance with licensing conditions of administration on medicinal and medical use products was developed and introduced the method for estimation of degree of accordance to the requirements of the good manufacturing practice (GMP) for manufacturer. The method of quantitative estimation is first grounded in this article. Check lists for estimation on every section of GMP and general estimation for accordance of production to the GMP requirements which allow the formulated remarks on every paragraph of GMP to translate in quantitative scopes were first developed and practically approved during conducting of certification of manufacturers on accordance to the GMP requirements.

For example the estimation of accordance of GMP for certain area of production of the solid dose forms on one of the pharmaceutical enterprises of Ukraine was taken.

The developed method will allow expressly to classify the detected remarks, to give the quantitative estimate of the accordance to the GMP requirements for manufacture and to do the grounded conclusion about the possibility of certification for production area.

**ФАРМАЦЕВТИЧНА СПАДЩИНА**

*Наприкінці квітня цього року на Черкащині відбулася науково-практична конференція аптечних працівників з нагоди вшанування пам'яті та використання професійної спадщини талановитого організатора фармацевтичної справи, непересічної особистості Віктора Степановича ЧЕРНИША, який 25 років очолював обласну аптечну службу і якому у квітні виповнилося би 70 років. На жаль, йому не судилося дожити до цього дня.*

Відкриваючи конференцію, заступник генерального директора Черкаського обласного комунального підприємства «Фармація» О.І.Борисенко відзначила, що В.С.Черних був чудовим керівником, принциповим начальником і вчителем для своїх підлеглих. Його життя — це глибока відданість справі і приклад для наслідування. Він мав близкучий талант організатора, відрізнявся високим професіоналізмом, приймав розумні і виважені рішення. Проте, створюючи людину, Бог не дав їй ані вічної молодості, ані вічного земного буття. Натомість він подарував їй пам'ять. І саме пам'ять робить нас і наші справи вічними. І доки жива наша пам'ять — людина живе серед нас.

Від імені всіх присутніх Олександра Іванівна Борисенко подякувала всім учасникам і гостям конференції, що знайшли можливість взяти участь в її роботі. «Єдиною шаною і дарунком у цей день, — зазначила О.І.Борисенко, — можуть бути тільки наші спогади про ті добре справи, які залишив Віктор Степанович Черниш після себе». Із спогадами про В.С.Черниша та про його роль у розвитку і становленні аптечної справи на Черкащині виступили його колеги та друзі.

Нижче публікуємо виступ доцента кафедри організації та економіки фармації Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика В.О.Борищук та спогади провізора вищої категорії В.П.Славінського, присвячені пам'яті Віктора Степановича Черниша.



*В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц.*

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

## **ПРОФЕСІЙНА СПАДЩИНА ВІКТОРА СТЕПАНОВИЧА ЧЕРНИША – ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ПОДАЛЬШОГО РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ**

Науково-практичні конференції, присвячені видатним організаторам фармацевтичної справи, можна розглядати як берегиню колективної пам'яті колег та друзів про тих, що відійшли у вічність, але завдяки своїй невтомній праці та ініціативі можуть бути зразком для нового покоління фармацевтичних працівників. Такі конференції мають неоціненне значення у висвітленні їх подвигницької ролі у становленні та розвитку фармацевтичної справи і в цілому охорони здоров'я. Вони дають можливість сучасному поколінню провізорів та фармацевтів дізнатися про правду історії, тим більше що живі учасники і свідки минулого.

Проводити такі науково-практичні конференції необхідно, насамперед, для того, щоб не втрачався зв'язок поколінь, а також, щоб, ідучи в майбутнє, не забувати уроки минулого і щоб сучасне і нові прийдешні покоління змогли використовувати накопичений досвід і професійну спадщину попередників.

Метою цієї конференції, як і п'яти попередніх, уже проведених в інших регіонах країни, є повернення з небуття славних імен синів і дочок нашого народу, видатних керівників аптечної справи, які своєю самовідданою працею закладали цеглини прекрасної будови, яка зветься самостійною Українською державою.

Дана конференція — це віддача боргу пам'яті Віктора Степановича Черниша — людини великої душі, Людини з Великої літери, яка була чесним, справедливим і успішним керівником, а для багатьох і надійним другом і залишилася в нашій пам'яті вічноживою, енергійною, доброю і веселою. Поряд з цим, і це дуже важливо, необхідно, щоб професійна спадщина В.С.Черниша використовувалася сучасними поколіннями працівників фармацевтичної галузі з урахуванням нових умов і сучасних реалій.

На основі зібраних матеріалів, архівних документів, спогадів та свідчень колег та близьких, фактів та подій тогочасної доби організатори конференції хотіли б відновити пам'ять про видатного керівника і чудову людину з високими моральними якостями, неординарну особистість — Віктора Степановича Черниша, який упродовж багатьох років очолював аптечну службу Черкащини і дуже багато зробив для її становлення та розвитку, а також створити ефект його присутності у свідомості і серцях фармацевтичних працівників.

Життєвий шлях Віктора Степановича Черниша, як іожної людини, безумовно, був свій, особистий, і, разом з тим, у ньому, як у дзеркалі, відображалася діяльність кращих представників українського народу, що вірою і правдою служили на благородній ниві охорони здоров'я.

В.С.Черниш був представником золотої плеяди освічених, ерудованих керівників аптечної служби обласного рівня новітньої історії України. Саме завдяки їх високому професіоналізму і таланту організатора в Україні була створена розгалужена аптечна мережа, яка за рівнем організації була однією з найкращих в колишньому Радянському Союзі.

Як і Віктор Степанович, вони за своєю природою були людьми шляхетними і щирими, широкої душі, стверджували в аптечних колективах атмосферу високої професійної честі і людської гідності, багатьом молодим випускникам

допомагали стати висококваліфікованими спеціалістами. Такої світлої пам'яті також заслуговують колишні керівники аптечної служби інших областей:

Любов Олександрівна Семикіна (Дніпропетровська область),

Григорій Олександрович Сюр (Запорізька область),

Євген Федорович Пакриш (Київська область),

Борис Павлович Єгоров (Київ),

Ната Семенівна Московець (Луганська область),

Григорій Якович Крот, Михайло Миколайович Федусів, Віра Михайлівна Васильєва (Львівська область),

Віктор Олександрович Куделич, Микола Павлович Сало (Полтавська область),

Федір Кирилович Доманюк (Рівненська область),

Владислав Анатолійович Касьяненко (Сумська область),

Василь Федорович Полуйчак, Михайло Іванович Перегінець (Тернопільська область),

Олександр Григорович Омельченко (Харківська область),

Віктор Михайлович Філенко (Херсонська область) та ін.

У рамках наукової конференції, звичайно, неможливо назвати всіх видатних керівників аптечної служби України різних рівнів та рядових аптечних працівників, які були символом конкретних аптечних колективів і, безумовно, заслуговують на добре слова та пам'ять.

Названі і неназвані керівники, пам'ять про яких живе у наших серцях і які здобули нашу глибоку повагу, створювали матеріальну базу аптечної служби України і формували професійну майстерність свою і своїх підлеглих. І хоч сьогодні їх з нами, на жаль, уже немає, наш обов'язок — пам'ятати про них.

Відомо, що пам'ять — це єдина цінність, не підвладна девальвації. Але і вона, не будучи зафіксована в слові, з часом тъмяніє. І якщо її не поновлювати у свідомості людей, пам'ять згасає. Минуле, сьогодення та майбутнє — це єдине ціле. Без минулого не було б сьогодення, без сьогодення не може бути майбутнього. Тому сучасне і наступні покоління повинні знати про попередників, усвідомлювати, що вони є спадкоємцями високих професійних чеснот і традицій, традицій відданості справі, безкорисливості високопрофесійного і морального обов'язку.

Разом з тим, і це надзвичайно важливо, ми повинні з повагою ставитися до своїх колег і при їх житті, віддавати їм належну шану, приділяти увагу, підтримувати морально, а за можливістю матеріально, створювати атмосферу пошани в колективах і в суспільному житті.

На слова вдячності та поваги заслуговують наші сучасники — керівники аптечної мережі і рядові працівники, які живуть серед нас, багато з них ще працюють, інші вийшли на пенсію.

Професійна спадщина В.С.Черниша, безумовно, стала можливою завдяки самовіданній праці його колег — працівників апарату аптекоуправління та завідувачів аптек міста Черкаси та Черкаської області, людей ініціативних та високопрофесійних. Серед них заступники Віктора Степановича, які працювали з ним в різні періоди, — Ніна Володимирівна Балакіна і Катерина Іванівна Астахова; завідуючий обласної аптечної бази Лев Борисович Голденпен; завідуючі ЦРА: № 97 Корсунь-Шевченківського району Олександра Гавrilівна Клименко, № 17 Монастирищенського району Олексій Олексійович Гіssa, № 116 Шполянського району Всеvolod Петрович Славінський, № 10 міста Черкаси Іван Петрович Грабар; завідуюча контрольно-аналітичною лабораторією Таїса Володимирівна Гуржій. Це люди з команди Віктора Степановича, вони заслуговують на подяку і вшанування.

Окремо слід відзначити Віру Трохимівну Тамко і Григорія Яковича Вдовенка як спеціалістів з тієї ж команди В.С.Черниша, які успішно продовжують працювати на посадах завідуючих центральних районних аптек № 29 Кам'янки та № 30 Золотоноші.

Очевидно, справедливим буде в цей день подякувати сучасним керівникам аптечної служби, які успішно продовжують кращі професійні традиції попередників, примножують їх чесною працею в наш непростий час. Серед них керівники аптечної служби області — Юрій Іванович Рось, його заступники: Олександра Іванівна Борисенко, Олена Олексіївна Соболєва, завідуючі Канівською ЦРА № 91 Жанна Василівна Ніколенко, Монастирищенською ЦРА № 17 Олена Іванівна Чорноконь, Уманською ЦРА № 77 Василь Григорович Чорний та ін.

Нам не слід скупитися на добрі слова і добрі вчинки. Треба щоденно проявляти доброту, бо найцінніше — це життя і любов до людей, яким за професією, продовжуючи кращі традиції попередників, ми зобов'язані служити, працюючи так, щоб кожний хворий був своєчасно забезпечений необхідними ліками.

Сучасники Віктора Степановича, його колеги, пересічні громадяни, що зверталися по допомогу, всі, хто працював з ним, одностайні в оцінці його прекрасних людських якостей — високого гуманізму, надзвичайної доброзичливості і повсякчасної готовності допомогти, скромності у повсякденному житті.

Я особисто добре зновував Віктора Степановича по спільній роботі в системі Головного аптечного управління МОЗ України та в об'єднанні «Укрфармація», і ми неодноразово спілкувалися і не тільки у службових справах.

Віктор Степанович був вимогливим керівником і прихильником додержання трудової дисципліни, відзначався відповідальністю, енергійністю і глибоким оптимізмом, у поводженні з підлеглими та громадянами, що до нього зверталися завжди був тактовним, любив знайомитися з людьми різних поглядів і часто з ними зближувався. Він був людиною надзвичайно розсудливою, глибокого розуму, чим завжди привертав до себе співрозмовників. Безумовно, Віктор Степанович викликав великий інтерес до своєї особистості і як досвідчений професіонал та організатор аптечної служби. Усі, кому довелося з ним працювати, згадують його з великою вдячністю і теплотою. Своєю небайдужістю він надихав людей і дарував їм упевненість у майбутньому.

Діяльність В.С.Черниша на всіх ділянках роботи, на всіх кар'єрних сходинках є класичним прикладом професійного подвижництва, що, на нашу думку, є однією з граней українства.

Віктор Степанович був прикладом для колег і в інших областях України щодо ініціативного і самовідданого ставлення до своїх професійних обов'язків. З усією відповідальністю можна стверджувати, що в цілому спадщина Віктора Степановича та його соратників, його відданість справі, нестандартні підходи до вирішення гострих проблем можуть слугувати і сьогоднішньому поколінню фармацевтичних працівників при вирішенні складних проблем фармації, пошуках більш ефективних шляхів та механізмів медикаментозного забезпечення населення, які б відповідали сучасним вимогам.

Віктор Степанович Черниш народився 25 квітня 1935 року в с. Ладан Прилуцького району Чернігівської області в сім'ї службовця. У 1938 р. сім'я переїхала на постійне місце проживання в с. Михайлівку Кам'янського району Черкаської області, де і пройшли дитячі та шкільні роки Віктора Степановича. Після закінчення в 1950 р. Михайлівської середньої школи Віктор Степанович навчався в Черкаському медичному училищі, закінчив його на «відмінно» і в 1954 р. здобув професію фельдшера.

З 1954 по 1957 рік він служив у рядах радянської армії, а після демобілізації працював у Кам'янській санітарно-епідеміологічній станції інструктором санпросвіти.

З 1958 по 1963 рік В.С.Черниш навчався в Запорізькому медичному інституті і після одержання диплома провізора розпочав свій професійний шлях на посаді завідуючого фармацевтичним відділенням Черкаського медичного училища, де працював два роки. Після цього він протягом шести років працював заступником завідуючого центральною районною аптекою № 1 міста Черкаси, завідуючим магазину «Медтехніка», а в жовтні 1970 року був призначений керуючим Черкаським аптечно-управлінням, де працював до лютого 1995 року.

Як керівник аптечної служби Черкаської області В.С.Черниш з надзвичайною відповідальністю брався за виконання простих і складних питань, пов'язаних з медикаментозним забезпеченням населення та лікувально-профілактичних закладів області, приділяючи особливу увагу забезпеченню ліками населення в сільській місцевості. Він багато зробив для розвитку та зміцнення матеріально-технічної бази аптек Черкащини. Так, за час його керівництва в області було побудовано і відкрито 34 аптеки і 74 переведено в нові приміщення, в т.ч. майже всі центральні районні аптеки (21). На той час в області було відкрито 13 лікарняних аптек. Міжлікарняна аптека № 9 тривалий час була школою передового досвіду.

Значну увагу команда В.С.Черниша приділяла розвитку аптечної мережі в сільській місцевості. Майже в кожному селі питання забезпечення населення лікарськими засобами вирішувалося шляхом будівництва аптек, розміщення їх у приміщеннях, виділених колгоспами чи сільськими радами, або організації аптечних пунктів при фельдшерсько-акушерських пунктах. Таким чином на Черкащині було відкрито 52 сільські аптеки, побудовано нове приміщення для Черкаського аптечного складу та Уманської фармацевтичної фабрики, переведено в нове приміщення Уманський аптечний склад.

Працівники Черкаського аптечного управління велику увагу приділяли заготові лікарської рослинної сировини. В області щорічно виконувалися і перевиконувалися плани її заготівлі. До цієї роботи широко залучалося місцеве населення і школярі. Починаючи з 1981 р., серед школярів проводилися конкурси «Аптека Айболита» з підведенням підсумків по заготові лікарських рослин. Кращі школярі отримували путівки в пionерські тaborи, іншим вручали цінні подарунки, відповідна інформація надавалась у місцеву пресу і на радіо.

Надзвичайно дбайливо ставився В.С.Черниш до фармацевтичних кадрів, своїх колег як в апараті управління, так і в аптечній мережі. В області приділялась увага кваліфікації фахівців, щорічно проводилися конкурси «Кращий за професією», переможці нагороджувались грошовими преміями та грамотами, всіляко заохочувались раціональні пропозиції фахівців, багато уваги приділялось професійному зростанню молодих спеціалістів та їх просуванню по службі. В результаті аптечна мережа Черкаської області відзначалась надзвичайною стабільністю фармацевтичних кадрів, працівники аптек з розумінням ставилися до вимогливості Віктора Степановича як обласного керівника. Разом з тим він користувався заслуженим авторитетом у колег та керівних працівників області.

Використовуючи форму пайового будівництва житла, В.С.Черниш намагався поліпшити побутові умови працівників в місті Черкаси та районних центрах. Лише за перший рік роботи в одному зданому в Черкасах будинку фармацевтичні працівники одержали 12 квартир.

За час діяльності Віктора Степановича на посаді керівника аптечної служби Черкащини в області була створена сучасна довідково-інформаційна служба про лікарські засоби. В кожному лікувально-профілактичному закладі були організовані кабінети фармацевтичної інформації. Аптечні працівники налаштовувались на те, щоб, навіть в умовах дефіциту ліків, а це, дійсно, був час тотального

дефіциту, хворому була надана медикаментозна допомога. Значна увага приділялась виробництву на обласній фармацевтичній фабриці найпростіших ліків: настоянок з лікарської рослинної сировини, перекису водню, розчину йоду тощо, а також виконанню аптечною мережею плану товарообороту.

Колектив аптекоуправління двічі був нагороджений Переходним Червоним Прапором ЦК профспілки медичних працівників та Міністерства охорони здоров'я України.

Діяльність Віктора Степановича Черниша відзначена багатьма Почесними грамотами, подяками міністра. Його нагороджено орденом Трудового Червоного Прапора, медаллю «Ветеран праці». В.С.Черниш мав найвищі звання своєї галузі, такі як «Відмінник охорони здоров'я» і заслужений працівник охорони здоров'я.

Безумовно, це був великий син українського народу, який самовіддано служив своїй професії, своїй країні і його ставлення до справи, підходи до вирішення складних проблем, яких завжди було чимало, та професійна спадщина в цілому можуть і нині слугувати сьогоднішньому поколінню фармацевтичних працівників, бути зразком виконання професійного обов'язку, пошукувів створення більш ефективних механізмів у медикаментозному забезпеченні населення в сучасних умовах.

Отже, сучасному поколінню фармацевтичних працівників є що успадкувати від надбань своїх попередників. При цьому слід усвідомлювати, що їх професійна спадщина фактично є і джерелом духовності з якої кожен із нас може черпати силу і підтримку в повсякденному житті, натхнення в подальшій роботі.

Надійшла до редакції 25.05.2005.

●  
УДК 614.27

*В.П.СЛАВІНСЬКИЙ, провізор вищої категорії*

## **СПОГАДИ ПРО ВІКТОРА СТЕПАНОВИЧА ЧЕРНИША**

Вступні екзамени до Одеського фармацевтичного інституту відбувалися гомінливо і цікаво. У 1958 р. стати студентом вузу було дуже важко: конкурс становив більше 10 чоловік на одне місце. Серед веселої юрби абітурієнтів В.С.Черниша не було, бо він ішов поза конкурсом, оскільки мав «диплом з відзнакою» середнього навчального закладу.

Перші дні занять — це дні знайомств. Віктор Черниш відразу ж зумів виділитися серед інших. Особливо для мене було дивовижним те, коли часто Віктор демонстративно залишав практичні заняття. Пізніше стало відомо, що він зумів завчасно, раніше інших при відмінній якості виконати практичну роботу.

Першу сесію ми з Віктором склали на підвищену стипендію. Мене бентежило те, що Віктор увесь час мене «обходив», тобто раніше ніж я виконував практикум. З максимальною напругою за весь час навчання мені вдалося «обійти» Віктора не більше 2–3 разів.

З чорноморським містом Одесою ми розпорошилися після закінчення першого курсу, а другий і наступні курси вже проходили в місті на Дніпрі — Запоріжжі.

Добре пам'ятаю початок третього курсу. У ті часи навчальний рік розпочинався роботами на колгоспних ланах. Наш курс відрядили у Васильківський район. Вересень місяць. Колгоспні лани щедро нагороджували трудівників села добірним урожаєм. Безмежні поля кавунів, кукурудзи, кормового буряка, соняшника. Пора була чудова: весь день працюєш і весь день їси кавуни.

Організаторські здібності Віктора Черниша виявилися вже на перших курсах. Він уже тоді був старостою курсу. Віктор не любив «розкачки». Незважаючи на хворобу він знайшов бригадира і вблагав його провести хронометраж виконуваних нами робіт. Вимоги були прості і конкретні: ми приїхали не «прохолоджуватися», а працювати з розрахунком поповнити свій бюджет. Нам пішли назустріч, але прийшлося нелегко: працювали від світання до смеркання. А вже при зустрічі в інституті зі студентами інших груп стало відомо, що тільки ми повернулися в рідну Alma mater з добрячими сумами грошей. Кожен з нас у середньому заробив по 450 крб. (дві місячні стипендії), а ще й була економія стипендії за вересень. Тоді ми себе дійсно почували «фінансовими королями».

Період навчання в інституті — це прекрасна мить нашого життя. У студентському гуртожитку час проходив весело, радісно. З Віктором ми жили в одній кімнаті. На той час я вже оволодів нотною грамотою, а старший брат подарував мені баян. Віктор теж грав на цьому інструменті. Ми часто збиралися з друзями, веселилися, співали під баян. Репертуар був різноманітним. Наш куратор, викладач філософії Нера Данилівна — чарівна молода жінка наших з Віктором років — часто проводила з нами вечори відпочинку. Ми всі дружньо були закохані в неї.

У великому колективі Запорізького фармацевтичного інституту велася значна робота з фізичного виховання та спорту. Віктор любив фізкультуру, займався штангою. У вільний час на відкритих майданчиках нас манив волейбол. Ми з Віктором входили у збірну команду з волейболу нашого курсу.

Закінчивши вищу школу, ми всі роз'їхалися за призначенням. Вісім років я відпрацював завідуочим ЦРА № 86 смт. Теплик Вінницької області, постійно підтримуючи зв'язок зі своїм студентським другом, який працював начальником Черкаського аптеоуправління. За його пропозицією я прийняв аптечну службу Шполянського району.

На той час Віктор Степанович уже встиг багато зробити щодо поліпшення матеріально-технічної бази та розширення аптечної мережі Черкащини.

Працюючи завідуочим ЦРА № 116 міста Шполи, я постійно контактував з моїм другом, тепер уже начальником обласного масштабу. Завдяки ініціативності і чудовим організаційним здібностям він успішно втілював свої знання й ерудицію у практичні справи. «Диплом з відзнакою», одержаний В.С.Чернишом, був не просто формальним документом. Це була реалізація глибоких знань, одержаних в інституті, у практичному житті.

При безпосередній участі Віктора Степановича за невеликий проміжок часу у Шполянському районі були відкриті аптеки № 186 в с. Васильків, № 193 в місті Шполі та збудована за типовим проектом аптека № 113 в с. Лебедин, яка неодноразово виходила переможцем огляду серед сільських аптек області. В нові приміщення були переведені аптеки № 115 с. Матусів, № 25 с. Лип'янка, № 168 с. Антонівка.

Незважаючи на постійну зайнятість, Віктор Степанович завжди знаходив можливість відвідати сільську аптечну мережу. Під час будівництва аптек або проведення капітальних ремонтів він зі знанням справи орієнтувався в кошторисах, технічній документації, завжди давав корисні поради, робив необхідні виправлення при спорудженні нових об'єктів.

З почуттям глибокого болю і скорботи ми відзначаємо 70 років від дня народження Віктора Степановича Черниша, який, на превеликий жаль, не дожив до свого ювілею.

Його організаторський талант у фармацевтичній справі, неосяжна робота по зміщенню матеріально-технічної бази і розширенню аптечної мережі області, батьківське душевне принципове ставлення до підлеглих, сердечна турбота про простих трудівників залишаться в нашій пам'яті назавжди.

Надійшла до редакції 25.05.2005.



## ОГЛЯДИ

УДК 615.262.1+615.276.3:616-08(477)+616-08(100)

*Н.Л. ГЕРБОЛКА, магістр фармації*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

### **НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ТА ПРОТИРЕВМАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ВІТЧИЗНЯНІЙ ТА СВІТОВІЙ МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), показані до застосування при запальних процесах різної природи і локалізації, болях і лихоманках, є лікарськими засобами, які найширше застосовуються в медичній практиці. За даними ВООЗ, близько 20 % населення нашої планети регулярно застосовують НПЗП [1]. У світі щороку виписують понад 500 мільйонів рецептів на НПЗП, щодня майже 30 мільйонів людей приймають ці ліки, причому 2/3 з них — без призначення та контролю лікаря. На превеликий жаль, НПЗП, асортимент яких найбільший і які найчастіше призначаються, одночасно є лідерами по частоті та широті побічних дій (реакцій) і спричиняють половину всіх ускладнень фармакотерапії [8].

Мета нашої роботи — порівняльний аналіз арсеналу НПЗП вітчизняної та світової медичної практики.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби згідно з класифікацією ATC відносяться до групи другого рівня M01 — протизапальні та протиревматичні засоби. Група M01 складається з трьох груп третього рівня: M01A — нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби, M01B — комбіновані протизапальні (протиревматичні) засоби та M01C — специфічні протиревматичні лікарські засоби [6]. До групи M01A входять НПЗП, які призначаються перорально та внутрішньом'язово. Саме ця група і стала предметом наших досліджень.

Група M01A складається з семи груп четвертого рівня, які, у свою чергу, поділяються на 5, 19, 5, 19, 5, 6, 17 груп п'ятого рівня (табл. 1).

Об'єктами нашого дослідження були дані Британського національного формулляра 49-е вид., довідників ЛЗ «Відаль 2005» та «Компендіум 2000—2004» і дані AESGP [2—5, 6, 9].

Нами проведено аналіз динаміки асортименту НПЗП, зареєстрованих в Україні за п'ять років (табл. 2). На даний момент з семи існуючих груп четвертого рівня M01A в Україні зареєстровані представники шести груп. Препарати з усіх семи груп були зареєстровані лише в 2002 р. Найменш популярною групою є бутилпіразолідини, і на сьогодні препарати цієї групи в Україні не використовуються. Найбільш стабільними групами серед усіх НПЗП є похідні оцтової кислоти та її аналоги, оксиками та похідні пропіонової кислоти, за винятком етололаку (2001 р.), теноксикаму (2003 р.) і тіапрофенової кислоти (2000 р.). Для коксибів характерний ріст за рахунок нових груп НПЗП. Для групи «Інші нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби» характерні значні зміни, поява нових та зникнення старих НПЗП. Найбільшою стабільністю у цій групі відзначаються німесулід та ніфлумова кислота. Варто також зазначити, що з існуючих у світі НПЗП в Україні представлена лише певна їх частина.

Наступним етапом наших досліджень було порівняння арсеналу НПЗП з групи M01A, зареєстрованих у Великобританії, Росії та Україні (табл. 3).

Таблиця 1

Класифікація протизапальних та протиревматичних засобів згідно із системою ATC

M01 — протизапальні та протиревматичні засоби	
A — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби	A — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
A — бутилпіразолідини	H — коксиби
01 — фенілбутазон      05 — клофезон 02 — мофебутазон      06 — кебузон 03 — оксифенбутазон	01 — целекоксиб      04 — парекоксиб 02 — рофекоксиб      05 — еторикоксиб 03 — вальдекоксиб      06 — луміракоксиб
B — похідні оцтової кислоти та її аналоги	X — інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби
01 — індометацин      10 — фентіазак 02 — суліндак      11 — ацеметацин 03 — толметин      12 — дифеніпрамід 04 — зомепірак      13 — оксаметацин 05 — діклофенак      14 — проглуметацин 06 — алклофенак      15 — кеторолак 07 — бумацізон      16 — ацеклофенак 08 — етодолак      17 — буфексамак 09 — лоназолак 51 — індометацин, комбінації 55 — діклофенак, комбінації	01 — набуметон      14 — орготеїн 02 — кислота ніфлумова      17 — пімесулід 04 — азапролазон      18 — фепразон 05 — глукозамін      21 — діацерейн 07 — бензидамін      22 — морніфлумат 12 — глукозаміноглікану      23 — тепідан полісульфат      24 — оксацепрол 13 — проквазон      25 — хондроїтину сульфат 67 — пімесулід, комбінації 68 — фепразон, комбінації
C — оксикамі	B — комбіновані протизапальні (протиревматичні) засоби
01 — піроксикамі      05 — лорноксикам 02 — теноксикам      06 — мелоксикам 04 — дрохсикам	A — НПЗП в комбінації з кортикостероїдами
E — похідні пропіонової кислоти	01 — фенілбутазон і кортикостероїди 02 — дипіроцетил і кортикостероїди 03 — кислота ацетилсаліцилова і кортикостероїди
01 — ібuprofen      10 — індопрофен 02 — напроксен      11 — кислота тіапрофенова 03 — кетопрофен      12 — оксапрозин 04 — фенопрофен      13 — ібупроксам 05 — фенбуфен      14 — дексибупрофен 06 — беноксапропен      15 — флуноксапропен 07 — супрофен      16 — алмінопрофен 08 — пірпрофен      17 — декскетопрофен 09 — флурбіпрофен 51 — ібuprofen, комбінації 53 — кетопрофен, комбінації	X — інші НПЗП в комбінації з препаратами інших груп
G — фенамати	C — специфічні протиревматичні засоби
01 — кислота мефенамова 02 — кислота толфенамова 03 — кислота флуфенамова 04 — кислота меклофенамова 51 — кислота мефенамова, комбінації	A — хіноліни
	01 — оксицинхорен
	B — препарати золота
	01 — натрію ауротіомалат      04 — ауротіоглюказа 02 — натрію ауротіосульфат      05 — ауротіопрол 03 — аурофін
	C — пеніциламін і аналоги
	01 — пеніциламін      02 — буциламін
	X — інші специфічні антиревматичні засоби

З семи існуючих груп ЛЗ з групи M01A у вищезазначеніх країнах використовуються лише шість. У всіх країнах заборонені до використання ЛЗ з групи бутилпіразолідинів. Порівняно з Росією та Україною у Великобританії найбільш повно представлена група похідних оцтової кислоти та її аналогів, а також похідних пропіонової кислоти. В Росії найбільшою за асортиментом є група оксикамі, а в Україні — «Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби».

Як у Росії, так і в Україні на відміну від Великобританії не застосовують такі ЛЗ з групи похідних оцтової кислоти та їх аналогів, як суліндак, етодолак

Таблиця 2  
Зареєстровані в Україні НПЗП з групи M01A

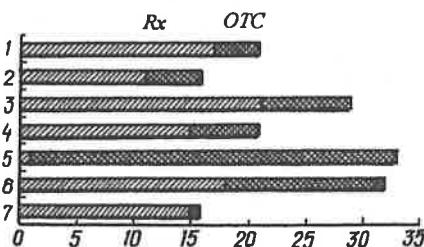
Лікарські засоби	Код	Кількість груп п'ятого рівня						
		M01A	АТС	2000 р.	2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.
<b>M01A A</b>			<b>Бутилпіразолідини</b>					
Фенілбутазон	A01	5	1	1	1	0	0	
			+	+	+	-	-	
<b>M01A B</b>			<b>Похідні оцтової кислоти та її аналоги</b>					
Індометацин	B01	19	5	4	4	5	5	
Диклофенак натрію	B05		+	+	+	+	+	
Етодолак	B08		+	-	-	-	-	
Кеторолак	B15		+	+	+	+	+	
Ацеклофенак	B16		-	-	-	+	+	
Диклофенак, комбінації			+	+	+	+	+	
<b>M01A C</b>			<b>Оксиками</b>					
Піроксикам	C01	5	3	3	3	2	2	
Теноксикам	C02		+	+	+	+	+	
Мелоксикам	C06		+	+	+	-	-	
			+	+	+	+	+	
<b>M01A E</b>			<b>Похідні пропіонової кислоти</b>					
Ібuprofen	E01	19	5	4	4	4	6	
Напроксен	E02		+	+	+	+	+	
Кетопрофен	E03		+	+	+	+	+	
Флурбіпрофен	E09		-	-	-	-	+	
Тіапрофенова кислота	E11		+	-	-	-	-	
Декскетопрофен	E17						+	
Ібuprofen, комбінації	E51		+	+	+	+	+	
<b>M01A G</b>			<b>Фенамати</b>					
Мефенамова кислота	G01	5	1	2	2	1	1	
Мефенамова кислота, комбінації	G51		+	+	+	+	+	
			-	+	+	-	-	
<b>M01A H</b>			<b>Коксиби</b>					
Целекоксиб	H01	6	0	0	1	2	3	
Рофекоксиб	H02		-	-	+	+	+	
Луміракоксиб	H06		-	-	-	-	+	
			-	-	-	-	-	
<b>M01A X</b>			<b>Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби</b>					
Набуметон	X01	17	5	4	4	7	6	
Ніфлумова кислота	X02		+	+	+	+	-	
Азапропазон	X04		+	+	+	+	+	
Глюкозамін	X05		+	+	1	-	-	
Німесулід	X17		-	-	-	+	+	
Діацерейн	X21		+	+	+	+	+	
Морніфлумат	X22		-	-	-	+	+	
Хондроїтину сульфат	X25		+	-	-	-	-	
Німесулід, комбінації	X67		-	-	-	+	+	

та ацеметацин. З групи похідних пропіонової кислоти не застосовують фенопрофен та фенбуфен. Що ж до групи коксібів, то в усіх розглянутих країнах використовується целекоксиб. У Великобританії використовуються ЛЗ трьох груп (целекоксибу, вальдекоксибу та еторикоксибу) з шести існуючих. В Україні, крім целекоксибу, використовують ЛЗ з групи луміракоксибу та рофекоксибу. Стосовно останнього є дані, що при його застосуванні особливо підвищений ризик серцево-судинних ускладнень [7] і що рофекоксиб не використовується ні у Великобританії, ні в Росії.

Нами проаналізовано зміну рецептурного та безрецептурного статусу доступних за інформацією НПЗП з групи М01 з 2001 по 2004 рік у країнах Євросоюзу та інших країнах світу — всього у 33 країнах.

Аналіз даної сукупності НПЗП показав, що більшість з них у багатьох країнах світу відноситься до рецептурних препаратів. Виняток становить ібуuprofen (рис.). Серед доступної нам для дослідження сукупності НПЗП з групи М01 найпопулярнішими є ібуuprofen, диклофенак і кетопрофен (рис.).

З 2001 по 2004 рік спостерігалося 11 переходів рецептурних препаратів у безрецептурні



Кількість рецептурних та безрецептурних НПЗП у світі (2004 р.):

1 — мезенамова кислота (G01), 2 — флуорбіпрофен (E09), 3 — кетопрофен (E03), 4 — напроксен (E02), 5 — ібуuprofen (E01), 6 — диклофенак (B05), 7 — толметин (B03)

Таблиця 3  
Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби з групи М01А у різних країнах

Лікарські засоби	М01А	Велико-Британія	Росія	Україна
<b>М01А В</b>				
		Похідні оцтової кислоти та її аналоги		
		6	4	4
Індометацин	B01	+	+	+
Суліндак	B02	+	-	-
Диклофенак натрію	B05	+	+	+
Етодолак	B08	+	-	-
Ацеметацин	B11	+	-	-
Кеторолак	B15		+	+
Ацеклофенак	B16	+	+	+
<b>М01А С</b>				
		Оксиками		
		3	4	2
Піроксикам	C01	+	+	+
Теноксикам	C02	+	+	-
Лорноксикам	C05		+	-
Мелоксикам	C06	+	+	+
<b>М01А Е</b>				
		Похідні пропіонової кислоти		
		8	6	5
Ібуuprofen	E01	+	+	+
Напроксен	E02	+	+	+
Кетопрофен	E03	+	+	+
Фенопрофен	E04	+	-	-
Фенбуфен	E05	+	-	-
Флурбіпрофен	E09	+	+	+
Тіапрофенова кислота	E11	+	+	-
Декскетопрофен	E17	+	+	+
<b>М01А G</b>				
		Фенамати		
		1	0	1
Мефенамова кислота	G01	+		+
<b>М01А Н</b>				
		Коксиби		
		3	1	3
Целекоксиб	H01	+	+	+
Рофекоксиб	H02		-	+
Вальдекоксиб	H03	+	-	-
Еторикоксиб	H05	+	-	-
Луміракоксиб	H06		-	+
<b>М01А X</b>				
		Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби		
		1	3	5
Набуметон	X01	+	+	-
Ніфлумова кислота	X02	-	+	+
Глюкозамін	X05	-	-	+
Німесулід	X17	-	+	+
Діацерейн	X21	-	-	+
Хондроїтину сульфат	X25	-	-	+

Таблиця 4  
Зміни рецептурного або безрецептурного статусу НПЗП

Країна	Диклофенак (B05)	Флурбіпрофен (E09)	Кетопрофен (E03)	Напроксен (E02)
Німеччина	Rx→OTC (2004)	Rx→OTC (2004)		Rx→OTC (2002)
Польща	Rx→OTC (2004)	Rx→OTC (2004)		
Швейцарія	Rx→OTC (2004)			Rx→OTC (2004)
Швеція			Rx→OTC (2003)	
Бельгія				Rx→OTC (2004)
Угорщина				Rx→OTC (2004)
Сінгапур		Rx→OTC (2002)		
Австралія			OTC→Rx (2004)	

(prescription-to-nonprescription switch) (Rx→OTC) і лише один випадок зворотного переходу (OTC→Rx) (табл. 4.). Більшість цих переходів (64 %) відбулася в 2004 р., причому в країнах Європи.

Варто зазначити, що у багатьох країнах безрецептурними є лише окремі граничні дозування препаратів з певною кількістю в упакуванні (наприклад, в Австралії безрецептурним є лише диклофенак в таблетках для внутрішнього застосування в дозі не вище 25 мг та не більше 30 таблеток в упаковці). Також часто препарат є безрецептурним лише для осіб, старших певного віку (наприклад, в Іспанії таблетки з диклофенаком в дозі 25 мг є безрецептурними лише для осіб, старших 14 років). У деяких країнах зустрічаються випадки, коли безрецептурними є лише окремі препарати (наприклад, препарати з напроксеном у Бельгії) або комбіновані з іншими діючими речовинами (наприклад, препарати ібупрофену в Канаді) (табл. 5).

Таблиця 5  
Рецептурний або безрецептурний статус деяких НПЗП у країнах світу (2004 р.)

Країна	Ібупрофен, E01	Диклофенак, B05	Кетопрофен, E03	Напроксен, E02	Мефенамова кислота, G01	Флурбіпрофен, E09	Толмезтин, B03
Австрія	400 мг, з 12 років	Rx	Rx	200 мг,	NR	Rx	Rx
Бельгія	Окремі препарати	«	«	Окремі препарати	«	«	NR
Великобританія	400 мг	«	«	Rx	«	Окремі препарати	Rx
Греція	Rx	«	«	«	Rx	NR	«
Данія	200 мг	«	«	«	NR	—	«
Ірландія	400 мг, з 12 років макс. № 50	«	«	«	Rx	Окремі препарати	«
Іспанія	Дорослим 400 мг Дітям 5 10мг/кг	25 мг з 14 років	«	Дорослим 200 мг	«	NR	«
Італія	OTC	25 мг	25 мг	Rx	«	—	NR
Нідерланди	400 мг р-н 20 мг/мл	OTC	25 мг	OTC	NR	Rx	Rx
Німеччина	400 мг	12,5 мг	Rx	250 мг, макс. 7500 мг	Rx	Окремі препарати	«
Норвегія	200 мг, макс. № 20	Rx	—	250 мг, макс. № 20	NR	—	NR
Польща	400 мг, макс. № 12	OTC	Rx	220 мг, макс. № 20	Rx	OTC	—

Продовження таблиці 5

Країна	Ібупрофен, Е01	Диклофенак, В05	Кетопрофен, Е03	Напроксен, Е02	Мефенамова кислота, G01	Флурбіпрофен, Е09	Толмептин, В03
Португалія	200 мг, макс. № 60	Rx	«	Rx	«	—	OTC
Словацька Республіка	OTC	OTC	«	OTC	NR	OTC	—
Словенія	«	«	NR	Rx	«	—	NR
Угорщина	«	Комбіновані препарати	Rx	Табл.	Rx	Rx	—
Україна	«	Rx	«	Rx	«	NR	NR
Фінляндія	400 мг, макс. 4 г в уп.	«	25 мг, макс. 375 мг в уп.	«	«	«	«
Франція	200 мг, Р-н 2 г/100 мл, макс. 4 г	«	25 мг, макс. 500 мг в уп.	«	«	Rx	«
Хорватія	200 мг	«	Rx	275 мг	NR	«	—
Чеська Республіка	Табл. 400 мг Сироп 12 мг/кг Суп. 600 мг	Табл. 25 мг Суп. 100 мг	«	Rx	«	NR	—
Швейцарія	200 мг, макс. 4 г	25 мг	«	200 мг	Rx	Rx	Rx
Швеція	OTC	Rx	OTC	Rx	NR	NR	NR
Австралія	200 мг	25 мг, макс № 30	Rx	250 мг, макс. № 20	макс. № 30	Rx	Rx
Нова Зеландія	OTC	OTC	OTC	OTC	OTC	—	«
Китай	200 мг	Rx	—	—	—	—	—
Корея	OTC	OTC	Rx	OTC	OTC	—	NR
Сінгапур	Табл./капс. 200 мг Суп. 100 мг/5 мл	Rx	«	Rx	Rx	—	«
Республіка Філіппіни	Комбіновані препарати 200 мг	—	—	—	250 мг	NR	—
Японія	OTC	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx	Rx
Канада	Комбіновані препарати	«	«	«	«	«	«
Мексика	400 мг	OTC	OTC	OTC	«	«	«
США	200 мг	—	12,5 мг	200 мг	«	—	«

Примітка. — безрецептурний статус, Rx — рецептурний статус, NR — не зареєстровані або нема даних.

## Висновки

1. Група М01А нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів є численною. Далеко не весь арсенал існуючих НПЗП використовується в Україні і у світі. Найпопулярнішими є НПЗП з таких груп, як похідні оцтової кислоти та її аналоги, похідні пропіонової кислоти, оксирами та коксиби.

2. Більшість НПЗП відноситься до рецептурних препаратів. Тенденція до переходу з рецептурного в безрецептурний статус переважає тенденцію переходу у зворотному напрямку.

3. У багатьох країнах безрецептурними є лише окремі препарати або окремі граничні їх дозування з певною кількістю в упаковці і тільки для осіб, старших певного віку.

1. Вікторов А.П. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 1(33). — С. 79—89.
2. Компендиум 1999/2000 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 1999. — 1200 с.
3. Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2000. — 1384 с.
4. Компендиум 2001/2002 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2001. — 1446 с.
5. Компендиум 2003 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2003. — 1583 с.
6. Компендиум 2004 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2004. — 1664 с.
7. НПВП: риск или польза? // Фармацевт-практик. — 2005. — № 5. — С. 17—18.
8. Свиницкий А.С., Пузанова О.Г. // Провизор. — 2004. — № 23. — С. 27—28.
9. [/http://www.vidal.ru/vidal/index.htm](http://www.vidal.ru/vidal/index.htm), [/http://www.bnf.org/bnf/](http://www.bnf.org/bnf/)

Надійшла до редакції 11.07.2005.

*Н.Л.Герболка*

## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ

Проведен анализ арсенала нестероидных противовоспалительных и противоревматических лекарственных средств в отечественной и мировой практике.

*N.L.Herbolka*

## NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AND ANTRHEUMATIC MEDICINES IN UKRAINIAN AND WORLD MEDICAL PRACTICE

### SUMMARY

Nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic medicines used in Ukrainian and world medical practice was under the research.

## **ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ**

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

*Р.Б.ЛЕСИК, д-р фармац. наук, проф.,  
Б.С.ЗІМЕНКОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф.*

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького*

### **СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИРАКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДІАМІДІВ 5-КАРБОКСИМЕТИЛІДЕН-2,4-ТІАЗОЛІДИНДІОН-3-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ**

**Ключові слова:** синтез, тіазолідиндіони, протиракова активність

В останні роки проблема 4-тіазолідонів як джерел інноваційних синтетичних лікарських засобів одержала перспективу вирішення в галузі протиракових агентів. Систематичні дослідження, проведені на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, дозволили ідентифікувати велику групу сполук зазначеного класу, для яких характерні виразна протиракова активність *in vitro* та низькі токсикометричні параметри [14, 15]. Варто зазначити, що одержані нами дані корелюють з результатами інших наукових закладів, які фундаментально вивчають аспекти фармакокорекції онкологічних захворювань. Так, дослідження PPAR-рецепторів як біомішенней

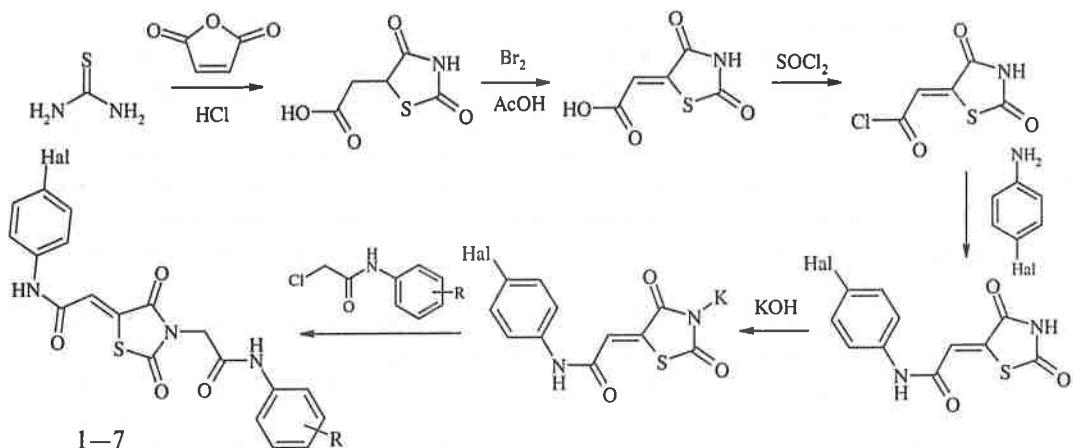
лютенційних хіміотерапевтичних агентів дозволило досягти суттєвого прогресу, що не обмежується лише протидіабетичною тематикою. Зокрема, висунуто і науково підтверджено концепцію, що PPAR $\gamma$ -агоністи, в т.ч. 2,4-тіазолідиндіони, мають терапевтичний потенціал в лікуванні запальних станів та деяких видів раку [10, 12, 17]. Крім того, серед 4-тіазолідонів ідентифіковано інгібітори взаємодії антиапоптичних білків Bcl-XI та BH3, які сприяють нормалізації природної загибелі клітин [11, 16, 18], інгібітори зв'язування фактора ракового некрозу пухлин TNF $\alpha$  з його рецептором TNFRc-1 [8], інгібітори ініціювання процесу трансляції, що затримують мітотичний цикл у фазі G1 через часткове виснаження міжклітинних депо іонів Ca $^{2+}$  [9]. Істотний вплив на зазначені ланки патогенезу онкологічних захворювань чітко окреслює перспективу 4-тіазолідонів як потенційних лікарських засобів в онкології.

Дана робота продовжує цикл статей [1, 4, 5, 14, 15, 19] щодо пошуку потенційних протиракових агентів з групи 4-азолідонів та споріднених гетероцикліческих сполук, метою роботи є опрацювання ефективного методу синтезу діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтових кислот та вивчення їх протипухлинної активності.

## Результати та їх обговорення

У результаті вивчення особливостей N-алкілювання похідних 2,4-тіазолідиндіону встановлено, що зазначений метод є ефективним підходом до синтезу діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти. Достатня варіабельність для перетворень у положеннях 3 і 5 тіазолідиннового циклу дає підстави для можливого впровадження зазначеного методу в комбінаторній хімії.

Ключовими реагентами для реалізації запланованого фрагменту досліджень стали ариламіди 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону, одержані за запропонованою нами раніше схемою синтезу [2]. Взаємодією наведених сполук з гідроксидом калію в етанолі синтезовано відповідні калійні солі, алкілюванням яких хлорацетамідами в середовищі ДМФА—етанол одержано серію діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти (1—7).



Структура діамідів 1—7 підтверджена методом спектроскопії ПМР. Так, для зазначених сполук характеристичними є синглети протонів метиленової групи при ~4,50 м.ч. та фрагменту =CH при ~7,40 м.ч. Амідні протони проявляються у вигляді двох двопротонних синглетів у слабому магнітному полі в ділянці 10,00—11,30 м.ч. Для ароматичних протонів характерні класичні розщеплення сигналів у ділянці 7,00—8,05 м.ч.

Вивчення протиракової активності синтезованих сполук проводилось у Національному Інституті Раку США (NCI — National Cancer Institute, Bethesda,

Таблиця 1  
Результати вивчення протипухлинної активності сполук на трьох лініях ракових клітин *in vitro*

Сполука	Мітотична активність, %			Висновок NCI про сполуку
	NCI-H460	MCF7	SF-268	
1	106	111	111	Неактивна
2	107	111	116	«
3	23	43	87	Активна
4	87	61	86	Неактивна
5	108	103	100	«
6	92	82	94	«
7	77	74	75	«

Серед тестованих сполук найвищу активність виявила сполука 3 (*N*-(4-хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[({4-сульфаніламідофенілкарбамоїл})метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід), на фоні якої тотальна мітотична активність клітин лінії раку легень NCI-H460 становила 23 %, що згідно з критерієм NCI (граничним для трактування сполуки активною або неактивною є показник 33 %) є обґрунтуванням для поглибленаого *in vitro* скринінгу речовини на 60 лініях клітин раку. Сполука 3, крім того, проявляє помірний цитостатичний ефект на лінії раку молочної залози та ЦНС — 43 та 87 % відповідно. При аналізі результатів прескринінгу у площині кореляції «структура—дія» встановлено критичний вплив на активність сульфаніламідного залишку в положенні 3, що узгоджується з одержаними нами раніше даними [14]. Слід відмітити, що атоми хлору (сполука 2), фтору (1, 6) або трифторметильний радикал (4, 5, 7) в ароматичному фрагменті не дозволяють досягти рівня активності похідного з сульфонамідною групою. Поряд з тим розміщення трифторметильної групи в *o*-положенні бензольного циклу (4) має переваги перед *m*-положенням (5).

У положенні 5 синтезовані діаміди відрізнялися атомами фтору (6, 7) або хлору (1–5) в ариламідному фрагменті і суттевого впливу природи галогену на активність сполук не спостерігалось.

На II етапі біологічних досліджень проведено грунтовний *in vitro* скринінг сполуки 3, який полягав у тестуванні речовини в мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні на 55 лініях людських ракових клітин лейкемії (4 лінії), недрібноклітинного раку легень (9 ліній), епітеліального раку (7 ліній), раку ЦНС (4 лінії), меланоми (8 ліній), раку яєчників (6 ліній), раку нирок (8 ліній), раку простати (2 лінії) та раку молочної залози (7 ліній) за стандартною процедурою NCI [6, 7, 13]. У результаті експерименту одержано три дозозалежні параметри:

— пригнічення росту на 50 % клітин лінії (growth inhibition of 50 % — GI<sub>50</sub>), що показує концентрацію речовини, при якій інгібування росту ракових клітин становить 50 % порівняно з ростом контрольних клітин протягом інкубування сполуки;

— концентрацію сполуки, що створює повне пригнічення росту (total growth inhibition — TGI);

— LC<sub>50</sub> — концентрація речовини, що дає 50 % зменшення забарвлення (поглинання) сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану. Зазначений параметр показує зменшення утвореної сітки клітин з сульфородаміном Б після витримування їх з досліджуваною речовиною.

Обчислено значення lg GI<sub>50</sub>, lg TGI та lg LC<sub>50</sub>. Якщо наведені показники становлять —4 та менше, речовина вважається активною. Враховуючи такий підхід, сполука 3 виявила помітний цитотоксичний ефект на 28 лініях рако-

Maryland, USA) у рамках договору між ЛНМУ ім. Данила Галицького і зазначеною установою від 05.09.2003 р. На першому етапі (табл. 1) вивчався вплив діамідів 1—7 на мітотичну активність трьох ліній ракових клітин людини (MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легень та SF-268 — рак ЦНС), діючи на них лише однією дозою препарату (10<sup>-4</sup> M) за стандартною процедурою NCI методом флуоресценціального зафарбування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурасил та андріаміцин) [6, 7, 13]. Серед тестованих сполук найвищу активність виявила сполука 3 (*N*-(4-хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[({4-сульфаніламідофенілкарбамоїл})метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід), на фоні якої тотальна мітотична активність клітин лінії раку легень NCI-H460 становила 23 %, що згідно з критерієм NCI (граничним для трактування сполуки активною або неактивною є показник 33 %) є обґрунтуванням для поглибленаого *in vitro* скринінгу речовини на 60 лініях клітин раку. Сполука 3, крім того, проявляє помірний цитостатичний ефект на лінії раку молочної залози та ЦНС — 43 та 87 % відповідно. При аналізі результатів прескринінгу у площині кореляції «структура—дія» встановлено критичний вплив на активність сульфаніламідного залишку в положенні 3, що узгоджується з одержаними нами раніше даними [14]. Слід відмітити, що атоми хлору (сполука 2), фтору (1, 6) або трифторметильний радикал (4, 5, 7) в ароматичному фрагменті не дозволяють досягти рівня активності похідного з сульфонамідною групою. Поряд з тим розміщення трифторметильної групи в *o*-положенні бензольного циклу (4) має переваги перед *m*-положенням (5).

У положенні 5 синтезовані діаміди відрізнялися атомами фтору (6, 7) або хлору (1–5) в ариламідному фрагменті і суттевого впливу природи галогену на активність сполук не спостерігалось.

На II етапі біологічних досліджень проведено грунтовний *in vitro* скринінг сполуки 3, який полягав у тестуванні речовини в мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні на 55 лініях людських ракових клітин лейкемії (4 лінії), недрібноклітинного раку легень (9 ліній), епітеліального раку (7 ліній), раку ЦНС (4 лінії), меланоми (8 ліній), раку яєчників (6 ліній), раку нирок (8 ліній), раку простати (2 лінії) та раку молочної залози (7 ліній) за стандартною процедурою NCI [6, 7, 13]. У результаті експерименту одержано три дозозалежні параметри:

— пригнічення росту на 50 % клітин лінії (growth inhibition of 50 % — GI<sub>50</sub>), що показує концентрацію речовини, при якій інгібування росту ракових клітин становить 50 % порівняно з ростом контрольних клітин протягом інкубування сполуки;

— концентрацію сполуки, що створює повне пригнічення росту (total growth inhibition — TGI);

— LC<sub>50</sub> — концентрація речовини, що дає 50 % зменшення забарвлення (поглинання) сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану. Зазначений параметр показує зменшення утвореної сітки клітин з сульфородаміном Б після витримування їх з досліджуваною речовиною.

Обчислено значення lg GI<sub>50</sub>, lg TGI та lg LC<sub>50</sub>. Якщо наведені показники становлять —4 та менше, речовина вважається активною. Враховуючи такий підхід, сполука 3 виявила помітний цитотоксичний ефект на 28 лініях рако-

вих клітин з 55 (табл. 2), причому середні значення основних дозозалежних параметрів протипухлиної активності II етапу досліджень речовини 3 становили:  $\lg GI_{50} = -4,36$ ,  $\lg TGI = -4,02$  та  $\lg LC_{50} = > -4,00$ .

При аналізі результатів поглиблених *in vitro* скринінгу сполуки 3 заслуговує на увагу цитотоксична дія субстанції на лінії клітин меланоми, причому для ліній LOX IMVI та UACC-62 характерні найефективніші показники  $\lg GI_{50}$  та  $\lg TGI$  ( $-5,74$ ,  $-4,63$  та  $-5,20$ ,  $-4,21$  відповідно) порівняно з іншими групами ракових клітин. Достатньо помітною була активність речовини на лініях DU-145 раку простати, CCRF-CEM, K-582 лейкемії та MDA-MB-435 раку молочної залози. Загалом варто відзначити, що достатня дія сполуки спостерігалаась на всіх чотирьох тестованих лініях лейкемії, чотирьох з дев'яти ліній недрібноклітинного раку легень, чотирьох з семи ліній епітеліального раку та раку молочної залози, трьох з чотирьох ліній раку ЦНС, чотирьох з восьми ліній меланоми та раку нирок. У той же час низьку специфічність і відповідно цитотоксичність сполука 3 проявила на лінії раку яєчників (одна відносно «активна» лінія з шести).

### Експериментальна частина

Спектри ПМР знімали на приладі «Varian VXR-300», розчинник — DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним ( $\pm 0,3\%$ ). 2,4-Тіазолідиндіон-5-оцтова кислота, 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон та його аміди синтезовані за методами, описаними нами раніше [2, 3].

### Загальна методика синтезу калійних солей ариламідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону

Сусpenзію 5,9 ммоль відповідного ариламіду 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону в 10 мл метанолу обробляють 0,4 г (7 ммоль) гідроксиду калію в 6 мл метанолу. Через 2 год осад, який утворився, відфільтровують, промивають спиртом та ефіром. Одержані сполуки без додаткового очищення використовують для подальших синтетичних перетворень.

### Загальна методика синтезу діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону

У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають по 0,01 моль калієвої солі ариламіду 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону та відповід-

Таблиця 2  
Результати поглибленого *in vitro* скринінгу сполуки 3

Лінії ракових клітин, на яких сполука 3 виявила активність	Основні дозозалежні параметри		
	$\lg GI_{50}$	$\lg TGI$	$\lg LC_{50}$
Лейкемія			
CCRF-CEM	-5,03	> -4,00	> -4,00
K-582	-5,52	> -4,00	> -4,00
MOLT-4	-4,20	> -4,00	> -4,00
RPMI-8226	-4,06	> -4,00	> -4,00
Недрібноклітинний рак легень			
ERVX	-4,10	> -4,00	> -4,00
HOR-62	-4,36	> -4,00	> -4,00
NCI-H322M	-4,26	> -4,00	> -4,00
NCI-H460	-4,35	> -4,00	> -4,00
Епітеліальний рак			
HCC-2998	-4,42	> -4,00	> -4,00
HCT-116	-4,83	> -4,00	> -4,00
HCT-15	-4,67	> -4,00	> -4,00
KM-12	-4,84	> -4,00	> -4,00
Рак ЦНС			
SF-295	-4,61	> -4,00	> -4,00
SF-539	-4,29	> -4,00	> -4,00
U251	-4,55	> -4,00	> -4,00
Меланома			
LOX IMVI	-5,74	-4,63	> -4,00
M14	-4,86	> -4,00	> -4,00
SK-MEL-5	-4,38	> -4,00	> -4,00
UACC-62	-5,20	-4,21	> -4,00
Рак яєчників			
OVCAR-5	-4,38	> -4,00	> -4,00
Рак нирок			
786-0	-4,65	> -4,00	> -4,00
ACHN	-5,07	> -4,00	> -4,00
CAKI-1	-5,16	> -4,00	> -4,00
TK-10	-4,63	> -4,00	> -4,00
Рак простати			
DU-145	-4,90	-4,45	> -4,00
Рак молочної залози			
NCI/ADR-RES	-4,22	> -4,00	> -4,00
MDA-MB-231/ATCC	-4,60	-4,03	> -4,00
HS 578T	-4,45	> -4,00	> -4,00
MDA-MB-435	-5,46	> -4,00	> -4,00

ного хлорацетаміду, додають 5 мл ДМФА і 10 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші, промивають водою, етанолом та ефіром і перекристалізовують з суміші ДМФА—етанол (1:2).

**N-(4-Хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(4</sup>-фторфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (1, Hal = Cl, R = 4-F).** В и х і д — 42 %. Т.топл. — 335—337 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,43c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,40c (1H, =CH); 7,02t, 7,56m (4H, 4-F—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,30d, 7,70d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц); 10,30c, 10,85c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(4</sup>-хлорфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (2, Hal = Cl, R = 4-Cl).** В и х і д — 42 %. Т.топл. — 317—319 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, δ, м.ч.: 4,45c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,41c (1H, =CH); 7,24d, 7,28d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц), 7,56d, 7,70d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц), 10,30c, 10,80c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(4</sup>-сульфаніламідофенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (3, Hal = Cl, R = 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).** В и х і д — 44 %. Т.топл. — 305—307 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,50c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,41c (1H, =CH); 7,01c (2H, NH<sub>2</sub>); 7,23d, 7,70d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,2 Гц); 7,68d, 7,78d (4H, 4-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,4 Гц); 10,55c, 10,80c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(2</sup>-трифторметилфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (4, Hal = Cl, R = 2-CF<sub>3</sub>).** В и х і д — 52 %. Т.топл. — 323—324 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,50c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,40c (1H, =CH); 7,28d, 7,70d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц); 7,40d, 7,58t, 7,62t, 7,76d (4H, 2-CF<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9,85c, 10,80c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(3</sup>-трифторметилфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (5, Hal = Cl, R = 3-CF<sub>3</sub>).** В и х і д — 56 %. Т.топл. — 365—366 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,55c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,40c (1H, =CH); 7,44d, 7,72d (4H, 4-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц); 7,41d, 7,59t, 7,75d, 8,05c (4H, 3-CF<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10,75c, 11,05c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Фторфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(4</sup>-фторфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (6, Hal = F, R = 4-F).** В и х і д — 35 %. Т.топл. — 330—332 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,51c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,38c (1H, =CH); 6,98—7,08m, 7,56m, 7,70m (8H, аром.); 10,08c, 10,94c (2H, 2\*NH).

**N-(4-Фторфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(2</sup>-трифторметилфенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід (7, Hal = F, R = 2-CF<sub>3</sub>).** В и х і д — 48 %. Т.топл. — 310—312 °C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,51c (2H, CH<sub>2</sub>); 7,38c (1H, =CH); 7,21t, 7,48m, 7,64—7,78m (8H, аром.); 10,08c, 10,94c (2H, 2\*NH).

## Висновки

1. Встановлено, що аміди 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону при взаємодії з гідроксидом калію утворюють стійкі солі, що дозволило одержати серію нових діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти в реакції алкілювання зазначених солей хлорацетамідами.

2. На основі вивчення протиракової активності діамідів 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон-3-оцтової кислоти ідентифіковано високоактивну сполуку — **N-(4-хлорфеніл)-2-{2,4-діоксо-3-[<sup>(4</sup>-сульфаніламідофенілкарбамоїл)метил]тіазолідин-5-іліден}ацетамід**, що проявляє помітну цитотоксичну активність на лініях клітин лейкемії, меланоми, недрібноклітинного раку легень, раку молочної залози та простати.

1. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С. // Запорож. мед. журн. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 33—36.
2. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С. // Фармац. журн. — 2002. — № 4. — С. 64—68.
3. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Голота С.М. та ін. // Там же. — 2001. — № 5. — С. 57—62.
4. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М. та ін. // Там же. — 2003. — № 1. — С. 51—56.
5. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Піняжко О.Р. та ін. // Ліки. — 2004. — № 3—4. — С. 52—62.

6. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. — 1988. — Vol. 48. — P. 589—601.
7. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Development Research. — 1995. — Vol. 34. — P. 91—109.
8. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 11879—11884.
9. Chen H., Fan Y.-H., Natarajan A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 5401—5405.
10. Debril M.-B., Renaud J.-P., Fajas L. et al. // J. Mol. Med. — 2001. — Vol. 79. — P. 30—47.
11. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M. et.al. // J. Nature Cell Biology. — 2001. — Vol. 3. — P. 173—182.
12. Gelman L., Fruchart J.-C., Auwerx J. // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 55. — P. 932—943.
13. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. — 1992. — Vol. 19, № 6. — P. 622—638.
14. Lesyk R., Zimenkovsky B. // Current Organic Chemistry. — 2004. — Vol. 8, № 16. — P. 1547—1578.
15. Lesyk R., Zimenkovsky B., Lukyanchuk V. et al. // Annals of the Polish Chemical Society. — 2003. — Vol. 2. — P. 293—298.
16. Lugovskoy A., Degterev A., Amr F. Fahmy et al. // J. Am. Chem. Soc. — 2002. — Vol. 124. — P. 1234—1240.
17. Theocharis S., Margeli A., Kouraklis G. // Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents. — 2003. — Vol. 3. — P. 239—251.
18. WenJing Liu, A. Bulgaru, M. Haigentz et al. // Ibid. — 2003. — Vol. 3. — P. 217—233.
19. Zimenkovsky B., Pinyazhko O., Lesyk R. et al. // Polish J. Pharmacology. — 2004. — Vol. 56. Septemeber (Suppl.). — P. 225.

Надійшла до редакції 16.08.2005.

*P.B.Лесык, Б.С.Зименковский*

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ ДИАМИДОВ 5-КАРБОКСИМЕТИЛИДЕН-2,4-ТИАЗОЛИДИНДИОН-3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** синтез, тиазолидиндионы, противораковая активность

Разработан метод синтеза и получено семь новых диамидов 5-карбоксиметилиден-2,4-тиазолидинон-3-уксусной кислоты. Метод основан на реакции алкилирования калийных солей амидов 5-карбоксиметилиден-2,4-тиазолидиниона хлорацетамида. В результате изучения противораковой активности синтезированных соединений в Национальном Институте Рака США идентифицировано высокоактивное соединение — N-(4-хлорфенил)-2-{2,4-диоксо-3-[(4-сульфаниламидофенилкарбамоил)метил]тиазолидин-5-илиден}ацетамид, которое проявляет заметное цитотоксическое действие на линии клеток лейкемии, меланомы, рака легких, молочной железы и простаты.

*R.B.Lesyk, B.S.Zimenkovsky*

## SYNTHESIS AND STUDYING OF ANTICANCER ACTIVITY OF 5-CARBOXYMETHYLIDENE-2,4-TIAZOLIDINEDIONE-5-ACETIC ACIDS DIAMIDES

**Key words:** synthesis, thiazolidinediones, anticancer activity

### SUMMARY

Synthetic method of 5-carboxymethylidene-2,4-thiazolidinedione-3-acetic acids diamides was proposed. It is based on the alkylation of potassium salt of 5-carboxymethylidene-2,4-thiazolidinedione amides by chloroacetamides. As a result of anticancer activity studying in National Cancer Institute (USA) active compound (N-(4-chlorophenyl)-2-{2,4-dioxo-3-[(4-sulfanylamidophenylcarbamoyl)methyl]thiazolidine-5-ylidene}acetamide) with significant cytotoxic effect on cell line of leukemia, melanoma, non-small cell lung cancer, breast cancer and prostate cancer was selected.

Н.П.КОБЗАР, аспірант, С.Г.ICAЄВ, канд. фармац. наук, доц.,  
Н.Ю.ШЕВЕЛЬОВА, канд. біол. наук, доц., Л.М.АЛЕКСЄЕВА, канд. фармац. наук, доц.

Національний фармацевтичний університет

## СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СОЛЕЙ НА ОСНОВІ ЗАМІЩЕНИХ 9-АМИНОАКРИДИNU ТА 5-БРОМ-3-СУЛЬФАМОЇЛ-N- ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

Похідні 9-аміноакридину займають важливе місце серед біологічно активних речовин [2—4, 8, 10—14]. В аналітичній практиці також знайшли застосування похідні акридину як аналітичні реагенти [1, 20]. Перспективною групою речовин у плані пошуку БАР є солі заміщених 9-аміноакридину з органічними карбоновими кислотами (бензойними, N-R-антраніловими, дикарбоновими та ін.) [9—14]. Вважається, що солі такого складу будуть менш токсичними і дозволять розширити спектр їх фармакологічної дії.

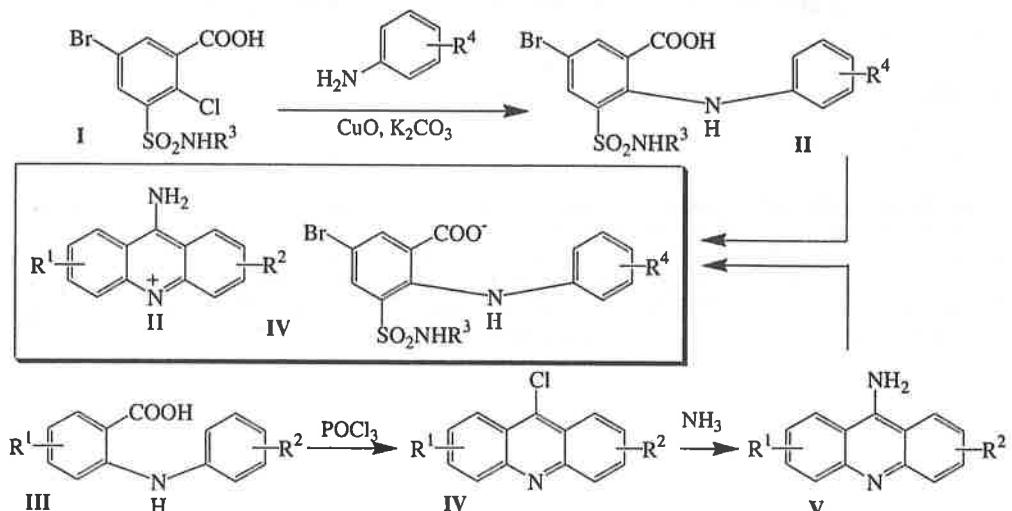
Метою наших досліджень став синтез солей на основі заміщених 9-аміноакридину (V) та 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілових кислот (II).

N-фенілантранілові кислоти (II, III) синтезовані за модифікованою нами реакцією Ульмана [7, 17]. Для синтезу 9-аміноакридинів (V) були використані відповідні 9-хлоракридини, синтезовані шляхом циклізації N-фенілантранілових кислот (III) надлишком хлорокису фосфору. Солі синтезовані шляхом взаємодії еквімолекулярних кількостей кислоти (II) з заміщеними 9-аміноакридину (V) в етанольному розчині.

Отримані сполуки (VI a-i) являють собою дрібнокристалічні речовини, забарвлені в жовтий та зелений кольори, розчинні у воді у співвідношенні від 1:50 до 1:150, ДМФА, ДМСО та нерозчинні в гексані.

Будову та чистоту отриманих солей підтверджували даними елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії та хроматографією в тонкому шарі сорбенту (таблиця 1, 2). Як «свідки» при хроматографуванні були використані вихідні речовини.

Розміщення та характер смуг поглинання солей (VI a-i) в ІЧ-ділянці підтверджують наявність ряду функціональних груп і структурних фрагментів молекул, характерних для даного класу сполук (табл. 2). До основних коливань, які підтверджують катіонно-аніонний характер синтезованих речовин (VI a-i), нами віднесені валентні асиметричні ( $\nu_{COO^-}^{as}$ ) і симетричні ( $\nu_{COO^-}^s$ ) коливан-



Таблиця 1

Заміщені 9-аміноакридинію 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілатів



Спо- лука	R¹	R²	R³	R⁴	Вихід, %	T. топл., °C	Вираховано, %		Емпірична формула	Знайдено, %		Rf*
							N	S		N	S	
VIa	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	89	161-4	10,73	4,91	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	10,71	4,89	0,33
VIb	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	91	23-4	10,73	4,91	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	10,72	4,89	0,31
VIc	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4'-CH <sub>3</sub>	89	201-4	10,73	4,91	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	10,71	4,90	0,29
VId	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3'4'-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	94	159-62	10,51	4,81	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	10,83	4,79	0,26
VIe	5-NO <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-OCH <sub>3</sub>	92	198-200	10,48	4,80	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	10,46	4,81	0,22
VIe	6-NH <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2'-CH <sub>3</sub>	90	218-220 розкл.	10,73	4,91	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	10,71	4,89	0,38
VIe	6-NH <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	3'-CH <sub>3</sub>	90	162-160 розкл.	10,73	4,91	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	10,71	4,90	0,36
VIe	6-NH <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	4'-CH <sub>3</sub>	96	200-4 розкл.	10,73	4,91	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	10,72	4,89	0,39
VIz	6-NH <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	2'-CH <sub>3</sub> 4'-NO <sub>2</sub>	90	191-8 розкл.	11,55	4,41	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>8</sub> S	11,53	4,38	0,30
VIIi	6-NH <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2'-CH <sub>3</sub> 4'-NO <sub>2</sub>	92	196-7	10,08	4,62	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	10,06	4,60	0,24

\*Значення Rf наведені в системі розчинників етанол—гексан—хлороформ—етилацетат (2:2:2:1).

ня карбоксилу в ділянці 1666—1628 см<sup>-1</sup> та 1438—1422 см<sup>-1</sup> відповідно. Валентні коливання протонованого гетероатома азоту, що знаходяться при 2660—2630 см<sup>-1</sup> і валентні коливання вільної аміногрупи (<sup>v</sup><sub>NH<sub>2</sub></sub>) свідчать на користь солеутворення за азотом гетероциклу, а не аміногруп.

Дослідження бактеріостатичної активності «in vitro» проводили за методом двохкратних серійних розведенень [6]. Для сполук (VI a, e, ж, з) вивчено можливість їх використання в суббактеріостатичній концентрації як мікродобавки до антибіотика бензилпеніциліну натрієвої солі з метою підвищення його активності [9].

Гостру токсичність синтезованих речовин (DL<sub>50</sub>) вивчали при внутрішньошлунковому їх введенні білим мишам [6].

Результати вивчення біологічних властивостей синтезованих речовин наведені в табл. 2, 3. Аналіз мікробіологічних досліджень показав, що заміщені 9-аміноакридинію 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілатів (VI a-i) проявляють бактеріостатичну дію в таких концентраціях: щодо золотистого стафілокока та сінної палички — 15,6—125 мкг/мл, кишкової палички — 7,8—250 мкг/мл, синьогнійної палички — 62,5—250 мкг/мл.

Активність солей у більшості випадків значно перевищує активність кислот [7, 15] та 9-аміноакридину [3]. Для сполук VI a-i характерна фунгістатична дія відносно *Candida albicans* у концентрації 62,5—250 мкг/мл. Слід зазначити, що введення в сіль VI a-i як аніонної частини похідних 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілової кислоти (II) сприяє зменшенню гострої токсичності (DL<sub>50</sub> > 2000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні, яка безпечніше заміщених 9-аміноакридину (V). У дослідах «in vitro» встановлено, що бактеріостатичні концентрації солей (VI a, e, ж, з) підвищують активність бензилпеніциліну натрієвої солі в 1,38—2,57 разу відносно золотистого стафілокока та в 1,66—2 рази

Таблиця 2

IЧ-спектральні характеристики, бактеріостатична та фунгістична активність заміщених 9-аміноакридинію 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілатів

Сполука	Максимум поглинання в IЧ-спектрах, см <sup>-1</sup>								Мінімальна бактеріостатична активність*, мкг/мл					Фунгістична активність*, мкг/мл	LD <sub>50</sub> , мг/кг
		V <sub>NH,NH<sub>2</sub></sub>	$\frac{\text{as}}{V_{\text{CH}_3}}$	$\frac{\text{as}}{V_{\text{COO}^-}}$	V <sub>C=O</sub>	$\frac{\text{as}}{V_{\text{NO}_2}}$	$\frac{\text{as}}{V_{\text{SO}_2}}$	V <sub>C-Br</sub>	I	II	III	IV	V		
VІа	2640 3244	3360 3244	$\frac{2336}{2840}$	$\frac{1642}{1425}$	1596	$\frac{1510}{1345}$	1314 1122	638	62,5	62,5	31,2	250	—	>2000	
VІб	2630 3240	3396 3300 3240	$\frac{2036}{2833}$	$\frac{1650}{1422}$	1608 1600 1596	$\frac{1516}{1340}$	1308	1116	620	125	125	125	125	—	—
VІв	2645 3206	3404 3250 3206	$\frac{2940}{2848}$	$\frac{1636}{1420}$	1602	$\frac{1502}{1320}$	перекривається 1126	618	125	31,2	250	125	250	—	—
VІг	2634 3250	3368 3306 3250	$\frac{2950}{2852}$	$\frac{1638}{1436}$	1600	$\frac{1508}{1318}$	перекривається 1118	642	125	31,2	125	125	250	—	—
VІд	2636 3208	3360 3252 3208	$\frac{2945}{2832}$	$\frac{1666}{1438}$	1594	$\frac{1536}{1338}$	1316 1120	656	125	62,5	250	250	125	—	—
VІе	2658 3208	3408 3304	$\frac{1956}{2848}$	$\frac{1646}{1432}$	1608 1600	—	1326 1124	610	31,2	15,6	15,6	62,5	62,5	—	—
VІе	2662 3208	3408 3366 3260 3208	$\frac{2358}{2852}$	$\frac{1640}{1438}$	1600	—	1328 1120	618	62,5	62,5	7,8	125	125	>2000	—
VІж	2660 3206	3390 3230 3206	$\frac{2962}{2858}$	$\frac{1630}{1430}$	1598	—	1312 1108	622	15,6	62,5	15,6	125	125	—	—
VІз	2666 3222	3350 3258 3222	$\frac{2940}{2844}$	$\frac{1628}{1430}$	1602	$\frac{1504}{1316}$	перекривається 1124	654	31,2	125	15,6	62,5	62,5	>2000	—
VІи	2650 3200	3344 3350 3218 3200	$\frac{2938}{2842}$	$\frac{1632}{1428}$	1602	$\frac{1508}{1322}$	перекривається 1128	656	31,2	125	15,6	125	125	>2000	—
Ета-кридину лактат	—	—	—	—	—	—	—	—	31,2	15,6	31,2	31,2	—	—	—

\*I — *Staphylococcus aureus*, II — *Bacillus subtilis*, III — *Escherichia coli*, IV — *Pseudomonas aeruginosa*, V — *Candida albicans*.

Таблиця 3

Результати вивчення потенціюальної дії заміщених 9-аміноакридинію 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілатів на бактеріостатичний ефект бензилпеніциліну натрієвої солі (БПНа)

Сполука	Штами мікроорганізмів		синьогнійна паличка, ПК (мкг/мл)
	золотистий стафілокок, ПК (мкг/мл)	синьогнійна паличка, ПК (мкг/мл)	
БПНа	0,9		15,6
БПНа+VІа	0,65		9,4
БПНа+VІе	0,58		8,8
БПНа+VІж	0,35		7,8
БПНа+VІз	0,38		5,7

відносно синьогнійної палички. Таким чином, проведені дослідження підтверджують можливість використання похідних акридину для підвищення специфічної активності дії антибіотиків [3, 5, 9, 18, 19].

## Експериментальна частина

IЧ-спектри знімали на спектрофотометрі «Specord M-80» у таблетках каплю броміду (концентрація 1 %). Елементний аналіз синтезованих сполук проводили на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett Packard». Хроматографування в тонкому шарі сорбенту здійснювали на пластинках «Silufol UV-254», а проявлення проводили УФ-світлом або парами йоду.

**2-Метил-5-нітро-9-аміноакридиню 5-бром-3-сульфамоїл-N-(2'-метилфеніл)антранілат (VIa).** До розчину 2,53 г (0,01 М) 2-метил-5-нітро-9-аміноакридину в 20 мл етанолу додають 20 мл етанольного розчину, що містить 3,99 г (0,01 М) 5-бром-3-сульфамоїл-N-(2'-метилфеніл)антранілової кислоти. Етанол відганяють під вакуумом при нагріванні. Вихід становить 4,02 г (89 %). Сполуки VI б-і одержані аналогічно.

## Висновки

1. Здійснено синтез 5-бром-3-сульфамоїл-N-фенілантранілатів заміщених 9-аміноакридиню, встановлено їх будову, досліджено бактеріостатичну, фунгістичну активність та виявлено елементи взаємозв'язку «структурна—фармакологічна дія—гостра токсичність».

2. Солі 6,9-діаміно-2-етоксіакридиню та 9-аміно-5-нітроакридиню можуть бути використані як мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі для потенціювання специфічної дії антибіотиків.

1. Блажеєвський М.Є. // Фармац. журн. — 2005. — № 1. — С. 77—81.
2. Бризицький О.А., Свєчнікова О.М., Ісаєв С.Г. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2003. — Т. 1, Вип. № 3/4. — С. 59—64.
3. Бризицький О.А., Ісаєв С.Г., Свєчнікова О.М. та ін. // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 43—46.
4. Волянський Ю.Л., Крестецька С.Л. // Там же. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 92—98.
5. Дикий І.Л. Філімонова Н.І., Гейдерих О.Г. та ін. // Вісн. фармації. — 2004. — № 4 (40). — С. 56—59.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
7. Ісаєв С.Г., Чікіна О.Л., Жегунова Г.П. // Мед. хімія. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 13—17.
8. Крестецька С.Л. Протимікробна активність і фармакологічні ефекти четвертинних солей акридину та фенантрідину: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Х., 2003. — 18 с.
9. Метод использования бензоатов 5-нітро-9-аміноакридинія в качестве микродобавок с целью повышения специфической активности бензилпенициллина натриевой соли: Информ. письмо № 61-98 / Сост. С.Г.Ісаєв, В.Д.Яременко, А.А.Ткач та ін. — К., 1998. — Вып. № 7 (По пробл. «Фармация»). — 2 с.
10. Пат. 10454 Україна, МПК C07 D219/08, A61 K31/435. 2-Етокси-6,9-діаміноакридиню галогенбензоати, що проявляють антимікробну, протизапальну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу та кардіопротекторну активність / С.Г.Ісаєв, В.Д.Яременко, О.П.Тимошенко та ін. (Україна). — Опубл. 25.12.96, Бюл. № 4.
11. Пат. 48073 Україна, МПК C07 D219/10, A61 K31/435. N-Ацетилантранілати 2-етокси-6,9-діаміноакридинію, які проявляють антимікробну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, І.А.Зупанець та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
12. Пат. 48078 Україна, МПК C07 D219/10, A61 K31/435. 2-Етокси-6,9-діаміноакридиній 2-хлор-4-нітробензоат, який проявляє бактеріостатичну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, С.М.Дрогозов та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
13. Пат. 48069 Україна, МПК C07 D219/10, A61 K31/435. 2-Етокси-6,9-діаміноакридиній 2-хлор-3,5-динітробензоат, який проявляє антимікробну та протизапальну активність / С.Г.Ісаєв, Н.О.Волкова, І.Л.Дикий та ін. (Україна). — Опубл. 15.08.02, Бюл. № 8.
14. Пат. 50388 Україна, МПК C07 D219/08, A61 K31/435. 6,9-Діаміно-2-етоксіакридиню 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат, що виявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючи дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі / С.Г.Ісаєв, І.А.Зупанець, Н.П.Кобзар та ін. (Україна). — Опубл. 15.10.02, Бюл. № 10.

15. Русакова Н.П., Ісаєв С.Г., Павлій О.І. та ін. // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Зб. наук. праць. — Запоріжжя, 2001. — Вип. 7. — С. 73—79.
16. Савохина М.В., Шварт Н.В. // Лекарства — человеку. — Х., 2005. — С. 69—70.
17. Спосіб синтезу нітрозаміщених N-феніланtranілових кислот у водному середовищі з використанням гетерогенного каталізатора: Інформ. лист № 43-2003 / Укладачі С.Г.Ісаєв, О.О.Павлій, О.А.Бризіцький та ін. — К., 2003. — Вип. № 2 (за проблемою «Фармація»). — 2 с.
18. Філімонова Н.І. Мікробіологічне обґрунтування раціонального сумісного використання глюкокортикоїдів і не стероїдних протизапальних засобів з антибіотиками: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Х., 2003. — 39 с.
19. Філімонова Н.І., Остапенко В.Н., Дикий І.Л. та ін. // Вісн. фармації. — 2005. — №1 (41). — С. 69—72.
20. Moric Ph., Alexandre I., Roger M. et al. // Analytica Chimica Acta. — 1995. — Vol. 302, № 4. — P. 53—59.

Надійшла до редакції 24.06.2005.

**Н.П.Кобзарь, С.Г.Исаев, Н.Е.Шевелева, Л.М.Алексеева**

### СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 9-АМИНОАКРИДИНА И 5-БРОМ-3-СУЛЬФАМОИЛ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

С целью оптимизации поиска соединений с антимикробным действием проведен синтез солей на основе замещенных 9-аминоакридина с 5-бром-3-сульфамоил-N-фенилантранилиловыми кислотами. Строение солей подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Установлено, что N-фенилантранилаты 9-аминоакридиния проявляют бактериостатическую, fungистатическую активность и повышают активность бензилпенициллина натриевой соли в суббактериостатической концентрации. Соли 9-аминоакридиния по классификации К.К. Сидорова относятся к классу малотоксичных веществ.

**N.P.Kobzar, S.G.Isayev, N.E.Shevleva, L.M.Alekseeva**

### SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY SALTS ON THE BASIS OF SUBSTITUTED 9-AMINOACRIDINE AND 5-BROM-3-SULFAMOIL-N-PHENYLANTHRANILIC ACIDS

#### SUMMARY

With the purpose search optimization of compounds with antimicrobial activity on the basis salts of substituted 9-aminoacridine and 5-brom-3-sulfamoil-N-phenylanthranilic acids the synthesis was carried out. The structure of salts was confirmed by the data of the element analysis and IR-spectroscopy. Was fixed that N-phenylanthranilates of 9-aminoacridine show bacteriostatic and fungistatic activity and rise activity of sodium salt benzylpenicillin in subbacteriostatic concentration. Salts of 9-aminoacridine on classification by K.K. Sidorov concern to a class of mini-toxical substances.

●  
УДК 544.725:544.725.2

**В.М.КОЧКОДАН, канд. хім. наук, В.В.ГОНЧАРУК, д-р хім. наук, академік,  
Н.ХІЛАЛ, д-р наук, директор Центру передових технологій очищення води**

**Інститут колоїдної хімії та хімії води НАН України,  
Університет м. Нотінгена, Великобританія**

### МОЛЕКУЛЯРНО-ІМПРЕГНОВАНІ МЕМБРАНИ ДЛЯ РОЗДІЛЕННЯ ЕНАНТИОМЕРІВ ІБУПРОФЕНУ

**Ключові слова:** молекулярно-імпрегновані мембрани, (S)-ібупрофен, молекулярне розпізнавання, коефіцієнт розділення енантиомерів, мікроскопія атомних сил

Одна з важливих проблем сучасної фармакологічної науки та промисловості полягає в нагальній потребі підвищення ефективності традиційних та розробки нових методів одержання і розділення енантиомерних форм лікарських препаратів. На сучасному ринку більше половини всіх лікарських засобів є асиметричними молекулами з хімічної точки зору, причому приблизно 80 % із них є рацематами, тобто сумішшю відповідних енантиомерів [6]. Відомо, що різні

енантіомерні форми одного і того ж лікарського препарату можуть суттєво відрізнятися за фармакологічною активністю і кінетикою, а також за побічними ефектами і навіть токсичністю [2]. У зв'язку з цим у США нещодавно були запроваджені нові правила для розробки енантіомерних лікарських засобів, згідно з якими для нового лікарського препарату, що містить рацематну суміш енантіомерів, кожний з енантіомерів повинен досліджуватись як окрема діюча речовина щодо

його фармакологічного і токсикологічного профілю [11]. Такі підвищені вимоги до оптично чистих лікарських препаратів стимулюють пошуки нових методів розділення та очищення енантіомерів.

Перспективними у цьому плані можуть бути селективні полімерні мембрани з молекулярно-імпрегнованими полімерами (МІП) [8]. МІПи, або матричні полімери, — це синтетичні матеріали, які володіють унікальними розпізнавальними властивостями до речовини-матриці завдяки наявності спеціальних рецепторних місць, що утворюються в ході формування тривимірної полімерної сітки [5, 12, 13]. Для одержання МІП використовують кополімеризацію функціональних мономерів та зшивних агентів у присутності цільової речовини, що вилучається (так званої матриці). При цьому навколо речовини-матриці формується особлива впорядкованість функціональних груп і її молекула ніби «вмерзає» у новостворену полімерну сітку. При наступній екстракції матриця вимивається, залишаючи позаду порожнину, яка за формою (розміром) і просторовим розміщенням функціональних груп є комплементарною до екстрагованої молекули (рис. 1). Таким чином, формується своєрідна полімерна пам'ять, завдяки чому МІП на молекулярному рівні здатний селективно розпізнавати і вилучати молекули матриці із полікомпонентних розчинів.

На сьогодні в науковій літературі відомі лише кілька робіт, повязаних з використанням матричних мембрани для розділення оптичних енантіомерів, переважно амінокислот [10, 16–19]. Як правило, ці мембрани були одержані шляхом інверсії фаз із розчинів полімерів і характеризувались невисокою продуктивністю. Нещодавно нами був розроблений новий метод синтезу високо-продуктивних композитних МІП мембран з молекулярно-розпізнавальними властивостями [1, 4, 7]. У даній роботі цей підхід був використаний для синтезу матричних мембран, які здатні селективно розпізнавати енантіомери ібупрофену. Ібупрофен у вигляді рацематної суміші широко використовується в лікарській практиці як нестероїдний протизапальний засіб. Проте активність енантіомерних форм ібупрофену є різною: протизапальна активність (S)-ібупрофену в два рази більша, ніж (R)-ібупрофену [2]. Отже, використання (S)-ібупрофену замість рацематної суміші дозволило б вдвічі знизити дозу препарату, яка необхідна для досягнення потрібного терапевтичного ефекту.

## Матеріали та методи дослідження

Як пористі полімерні основи для одержання композитних матричних мембран були взяті поліліденфторидні (ПВДФ) та поліефірсульфонові (ПЕС) мікрофільтраційні мембрани з середнім діаметром пор 0,22 мкм і товщиною 120 мкм (Millipore). Як функціональні мономери для синтезу селективного полімерного шару в роботі використовували 2-диметиламіноетилметакрилат (ДМАМА) та 2-гідроксіетилметакрилат (ГЕМА). Як зшиваючі агенти були

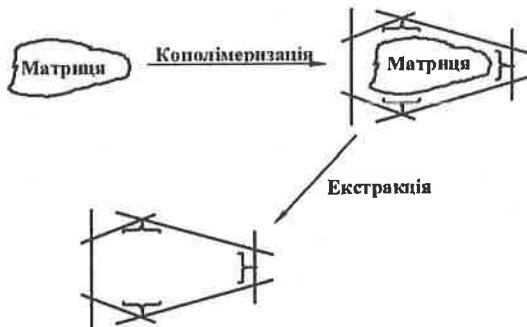


Рис. 1. Принципова схема одержання МІП полімерів

взяті триметилопропан триметакрилат (ТПТМ) та етиленгліколь диметакрилат (ЕГДМА). Етиловий ефір бензоїну застосувався як фотоініціатор для ініціювання реакції сополімеризації. (S)- та (R)-ізомери ібупрофену, як і всі інші використані в роботі хімічні препарати, були від Sigma-Aldrich.

Для нанесення МП шару на поверхню пористої полімерної основи її вносили в 0,1–0,3 М розчин фотоініціатора в метанолі на 1–5 хв. Після висушування при 40 °C зразок з нанесеним фотоініціатором переносили у водно-етанольну (20:80 об %) реакційну суміш, що складалась із 20–150 мМ функціонального мономера, 50–250 мМ зшивачого агента та 5–10 мМ (S)-ібупрофену (речовина-матриця). Потім суміш з внесеним зразком опромінювали ультрафіолетовим світлом за допомогою лампи В-100 (Ultra-Violet products Ltd) при інтенсивності опромінення 15 мВ/см<sup>2</sup> та довжині хвилі 350 нм. Після завершення процесу кополімеризації одержані мембрани екстрагували водно-етанольним розчином й інтенсивно промивали дистильованою водою, щоб вилучити з поверхні мембрани залишки гомополімеру, мономерів, фотоініціатора та речовини-матриці. Для порівняння аналогічним чином, але за відсутності речовини-матриці були одержані контрольні мембрани.

Ступінь модифікування матричної мембрани розраховували як різницю між вагою зразка пористої основи з нанесеним МП шаром та вагою того ж зразка до модифікування. Композитні матричні мембрани з різним ступенем модифікування одержували, змінюючи завантаження фотоініціатора на поверхні пористої основи та час кополімеризації.

Знімки поверхонь композитних матричних мембран були одержані на атомно-силовому мікроскопі Explorer TMX-200 від Vecco Instruments (USA) з використанням profile способу одержання зображень [3]. Програмне забезпечення мікроскопа Explorer TMX 2000 дозволяє кількісно визначити діаметр пор, величини поверхневої шорсткості та сумарної площини поверхні мембран.

Знімки мембран у поперечному розрізі були одержані на скануючуому електронному мікроскопі ISI-SX-30 (напруга прискорення електронів 30 kV) при використанні вторинної детекції електронів.

Селективні властивості композитних матричних мембран оцінювали за їх здатністю сорбувати ібупрофен із водних розчинів. 2·10<sup>-4</sup> М розчин ібупрофену фільтрували через мембрани за допомогою 25 мм фільтр-насадки (Swinnex, Millipore) і за різницею концентрацій речовини-матриці у вихідному (початковому) розчині та фільтраті визначали величину сорбції. Вимірювання концентрацій проводили спектрофотометричним методом (UV DMS 80/90 спектрофотометр при  $\lambda$  225 нм).

Розділення на мембранах оптичних енантіомерів ібупрофену оцінювали за допомогою високопроникної гель-хроматографії (Jasco 1050 model, UK), використовуючи колонку Chiral-AGP (ChromTech Ltd, UK). Мобільною фазою був 1 мМ диметилполіамін у 10 мМ натрій-фосфатному буфері при швидкості елюювання 1 мл/хв. Для аналізу вмісту енантіomerів використовували ультрафіолетовий детектор (Jasco UV 975, UK) при  $\lambda$  225 нм. Коефіцієнт розділення енантіomerів ібупрофену визначали за формулою

$$R = C_{(S)\text{-ібупрофену}} / C_{(R)\text{-ібупрофену}},$$

де  $C_{(S)\text{-ібупрофену}}$  та  $C_{(R)\text{-ібупрофену}}$  — концентрації відповідних енантіomerів.

## Результати та їх обговорення

Відомо, що стійкість комплексу, який формується між матрицею та функціональним мономером на передполімеризаційній стадії, має важливе значення для одержання високоселективних матричних полімерів [6, 8]. Оскільки ібупрофен за хімічною природою проявляє кислотні властивості, функціональні

мономери основного типу, а саме ДМАМА та ГЕМА, були використані для одержання МІП мембрани.

У результаті попередніх досліджень було встановлено, що мембрани з кращими розділовими характеристиками були одержані в системі ДМАМА/ТПТМ. Для визначення оптимальних умов синтезу селективного матричного шару були апробовані різні концентрації функціонального мономера та зшивного агента в модифікуючій суміші. Зокрема, було встановлено, що поступове зростання концентрації зшивного агента ТПТМ у мономерній суміші (до 150 мМ) веде до зростання сорбції (S)-ібуuproфену мембрanoю. Очевидно, це пов'язано з кращою стабілізацією структури селективного рецепторного місця всередині імпрегнованого полімерного шару. Але подальше зростання концентрації зшивного агента ( $> 150$  мМ ТПТМ) приводить до зменшення величини сорбції матриці. Ймовірно, це пояснюється збільшенням у матричному шарі частки сильнозашитих доменів, які мають меншу кількість рецепторних місць, а також характеризуються гіршим доступом матриці до цих місць внаслідок структурних обмежень.

У свою чергу, як видно з рис. 2 (крива 1), збільшення концентрації функціонального мономера в реакційній суміші веде до росту величини сорбції матриці на одержаних мембрanaх. Це, очевидно, пов'язано з формуванням більшої кількості рецепторних місць в імпрегнованому полімерному шарі. За різницю у значеннях сорбції (S)-ібуuproфену на матричних та контрольних мембрanaх визначали специфічність композитних МІП мембран щодо матриці. Як видно з рис. 3 (крива 2), специфічність матричних мембран має екстремальний характер з максимумом при концентрації 50 мМ ДМАМА в модифікуючій суміші. Саме ця концентрація ДМАМА була взята за оптимальну при одержанні композитних матричних мембрanaх. Зауважимо, що із зростанням концентрації функціонального мономера також дещо зростає і сорбція матриці на контрольних мембрanaх (рис. 2, крива 1). Причиною цього є неспецифічна взаємодія (S)-ібуuproфену зі статистично розподіленими диметиламіногрупами МІП сітки.

При аналізі механізму селективної дії матричних мембрana слід зазначити, що водні розчини ібуuproфену, які фільтрували через мембрani, мали pH 4,8. За цих умов диметиламіногрупи, що містяться в імпрегнованому полімерному шарі композитної мембрani, позитивно заряджені [14]. Можна припустити, що іонні взаємодії між карбоксильною групою в молекулі ібуuproфену та протонованими диметиламіногрупами МІП сітки відіграють важливу роль у селективному зв'язуванні речовини-матриці мембрanoю. Це припущення підтверджується зменшенням величини сорбції (S)-ібуuproфену мембрanaами при збільшенні pH розчину. Як видно з рис. 3, зміна pH з 4,8 до 10,6 приводить до зменшення сорбції (S)-ібуuproфену на МІП мембрani зі ступенем модифікування 840 мкг/см<sup>2</sup> з 95 до 30 %, а на контрольній мембрani з аналогічним СМ — від 42 до 6 % відповідно. Такий ефект можна пояснити різним ступенем протонування диметиламіногруп при різних pH. Згідно з [15] диметиламіно-

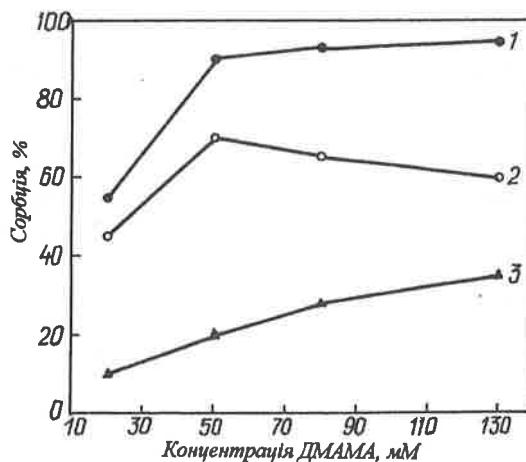


Рис. 2. Вплив концентрації функціонального мономера (ДМАМА) у реакційній суміші на сорбцію (S)-ібуuproфену:

1 — на матричній мембрani, 2 — на контрольній мембрani,  
3 — специфічність зв'язування матриці. Ступінь модифікування мембрana —  $810 \pm 20$  мкг/см<sup>2</sup>

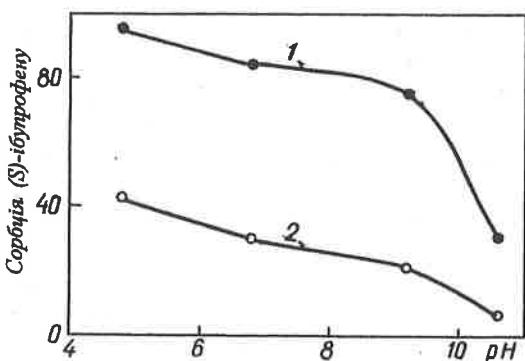


Рис. 3. Криві впливу рН на сорбцію (S)-ібупрофену на:

1 – матричній, 2 – контрольній мембрани. Ступінь модифікування мембран –  $840 \pm 20 \text{ мкг/см}^2$

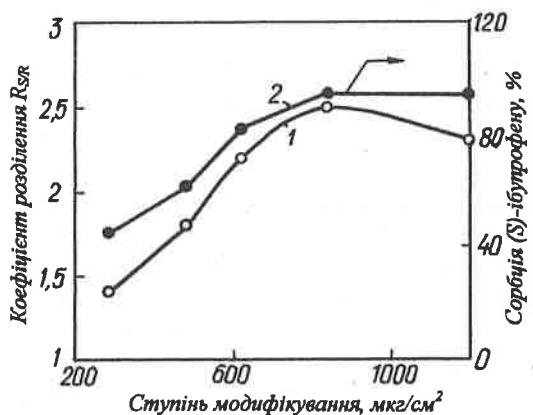


Рис.4. Криві залежності коефіцієнта розділення: 1 – енантиомерів та 2 – сорбції (S)-ібупрофену від ступеня модифікування мембран

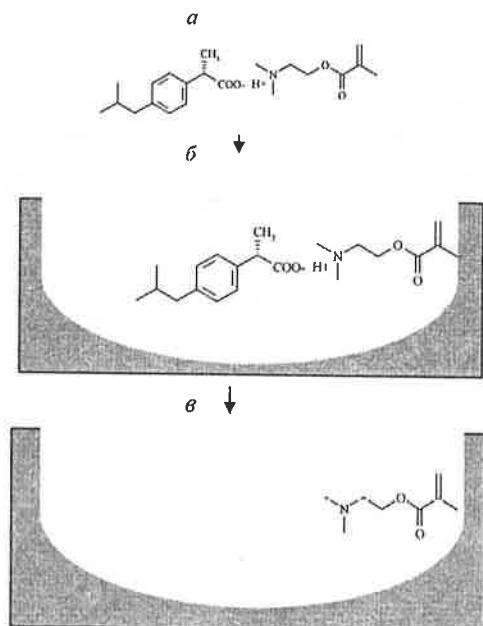


Рис. 5. Гіпотетична схема формування рецепторного місця, специфічного до (S)-ібупрофену, в МІП шарі матричної мембрани:

a – формування передполімеризаційного комплексу, б – стадія полімеризації, в – стадія екстракції

групи повністю протоновані нижче рН 4 і депротоновані вище рН 10. Тому сорбція ібупрофену зменшується зростом рН. Разом з тим, як показано на рис. 4, матричні мембрани, які імпрегновані (S)-ібупрофеном, здатні селективно відрізняти молекулу матриці від молекули (R)-ібупрофену. Це свідчить про те, що молекулярне розпізнавання речовини-матриці рецепторними місцями базується не тільки на іонних взаємодіях. Очевидно, 3-D розмір та форма рецепторного місця також дуже важливі для селективного розпізнавання матриці мембраною.

Гіпотетична схема утворення в імпрегнованому полімерному шарі селективного рецепторного місця, специфічного до молекули (S)-ібупрофену, зображенна на рис. 5. На першій стадії (а) відбувається впорядковане розміщення молекул функціонального мономера (ДМАМА) навколо молекули матриці. Ця структура фіксується в імпрегнованій полімерній сітці, що утворюється при кополімеризації функціонального мономера зі зшивним агентом (стадія б). Після екстракції (стадія в) в МІП шарі залишається специфічне рецепторне місце, яке комплементарне до молекули ібупрофену. Отже, молекулярне розпізнавання (S)-ібупрофену – це, очевидно, результат як особливої просторової форми/розміру рецепторного місця комплементарного до молекули матриці, так і специфічного розміщення функціональних груп, відповідальних за зв'язування матриці всередині рецепторного місця.

Важливо відмітити, що коефіцієнт розділення (S)- і (R)-енантиомерів та величину сорбції матриці на МІП мембранах можна варіювати залежно від ступеня їх модифікування (СМ). Як видно з рис. 4 (крива 2), зростом СМ мембран величина сорбції матриці на мембрах збільшується. Очевидно, головною причиною цього є ріст товщини селективного імпрегнованого шару зі збільшенням СМ мембран. Чим більша товщина нанесеного МІП шару, тим більша

щільність селективних рецепторних місць доступна для молекули матриці при проходженні через мембрану. При цьому із збільшенням СМ мембрани коефіцієнт розділення енантіомерів проходить через максимум. Як видно з рис. 4 (крива 1), цей коефіцієнт зростає з ростом СМ до свого максимального значення, за яким настає його спад. Найвищий коефіцієнт розділення (2,5) спостерігався для МІП мембрани зі СМ 840 мкг/см<sup>2</sup>. Залежність коефіцієнта розділення енантіомерів від СМ мембрани може бути пов'язаною з умовами одержання композитних матричних мембрани, а саме наявністю градієнта концентрації фотоініціатора в мономерній суміші біля мембранного зразка (концентрація фотоініціатора найвища безпосередньо біля поверхні і зменшується в напрямку від поверхні зразка в глибину модифікуючого розчину). Такий градієнт приводить до зміни щільності полімерної структури новостворюваного імпрегнованого шару в напрямку від поверхні мембрани. В результаті товщина імпрегнованого полімерного шару з оптимальними молекулярно-роздільними властивостями є обмеженою.

МАС знімки поверхонь вихідної ПВДФ підкладки та композитної матричної мембрани зі ступенем модифікування 840 мкг/см<sup>2</sup> наведені на рис. 6. Знімки показані у тривимірному профілі на площині 35x35 мкм, де світлі ділянки є найвищими точками на поверхні зразка, а більш темні — відповідають порам. Як видно з даних, наведених у таблиці, нанесення імпрегнованого полімерного шару на поверхню пористої основи приводить до зменшення розміру її пор. Одночасно зростає шорсткість поверхні та збільшується величина загальної контактної площини поверхні МІП мембрани. Проте при високих СМ мембрани спостерігається зменшення шорсткості та загальної контактної площини поверхні мембрани. Зазначені тенденції, очевидно, впливають і на залежність величини сорбції матриці від СМ мембрани (рис. 4).

СЕМ знімки поперечних сколів для вихідної немодифікованої ПВДФ основи та композитної матричної мембрани зі СМ 840 мкг/см<sup>2</sup> наведені на рис. 7. Як видно зі знімків, на поверхні пористої полімерної підкладки формується досить тонкий шар (не більше 10–11 нм) селективного імпрегнованого полімеру. Завдяки незначній товщині нанесеного МІП шару одержані композитні матричні мембрани характеризуються досить високою продуктивністю (0,4–0,55 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup> год при робочому тиску 0,1 МПа). Через невелику площину мембраних зразків спостерігалось відносно швидке насичення сорбційної ємності імпрегнованого полімерного шару, яка становила 25–42 мкг/см<sup>2</sup>. Разом з тим, висока продуктивність одержаних мембрани у принципі дозволяє використовувати мембрани у вигляді касет або пакетів з підвищеною сорбційною ємністю [19]. Було встановлено також, що обробкою 0,1 N розчином гідроокису натрію можна практично повністю регенерувати сорбційні властивості мембрани.

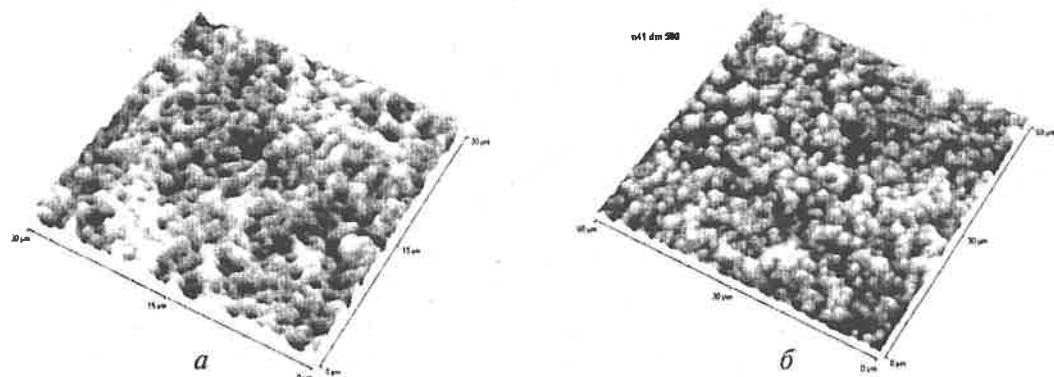


Рис. 6. МАС знімки поверхонь:  
а — вихідної мікрофільтраційної ПВДФ основи, б — МІП мембрани зі ступенем модифікування 840 мкг/см<sup>2</sup>

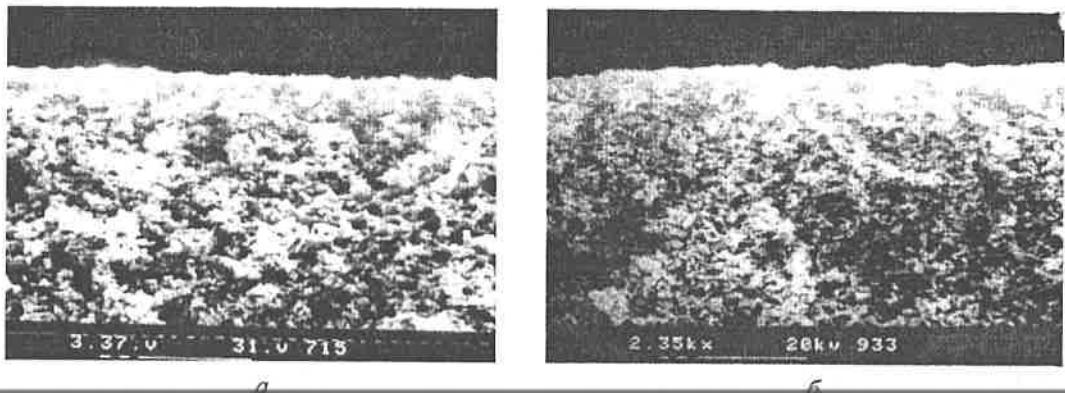


Рис. 7. СЕМ знімки поперечних розрізів:  
а – вихідної ПВДФ основи, б – композитної МІП мембрани зі ступенем модифікування 840 мкм/см<sup>2</sup>

*Структурно-морфологічні характеристики вихідної ПВДФ основи та молекулярно-імпрегнованих (S)-ібупрофеном матричних (МІП) мембран при різних ступенях модифікування (СМ)*

Тип мембрани	СМ, мкг/см <sup>2</sup>	Шорсткість, нм	Площа поверхні, мкм <sup>2</sup>	Середній діаметр пор, мкм
ПВДФ основа	0	192,3	1020	1,08 ± 0,10
МІП мембрана	280	194,7	1062	0,67 ± 0,15
МІП мембрана	620	198,1	1108	0,49 ± 0,16
МІП мембрана	840	199,4	1120	0,45 ± 0,18
МІП мембрана	1200	196,4	1085	0,32 ± 0,18

## Висновок

У результаті проведених досліджень одержані композитні молекулярно-імпрегновані мембрани, здатні до селективного розділення енантіомерів ібупрофену. Показано, що молекулярне розпізнавання (S)-ібупрофену імпрегнованими мембранами відбувається завдяки особливій просторовій формі/розміру рецепторного місця, комплементарного до молекули матриці, та специфічному розміщенню функціональних груп, відповідальних за зв'язування матриці всередині рецепторного місця. Встановлено, що коефіцієнт розділення енантіомерів та величину сорбції матриці на МІП мембрахах можна варіювати залежно від ступеня їх модифікування.

1. Kochkodan B.M., Goncharuk B.B. // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77, № 2. – С. 98–103.
2. Ahuja S. Chiral Separation. – ACS, Washington, DC, 1996. – 153 р.
3. Bowen W.R., Hilal N., Lovitt R. et al. / In T.S. Sorensen (Ed.). Surface Chemistry and Electrochemistry of Membrane Surfaces (Surfactant Science Series 79). – Marcel Dekker Inc.–New York, 1999. – P. 1–37.
4. Hilal N., Kochkodan V. // J. Membr. Sci. – 2003. – Vol. 213. – P. 97–113.
5. Haupt K. and Mosbach K. // Chem. Rev. – 2000. – Vol. 100. – P. 2495–2504.
6. Kempe M., Mosbach K. // J. Chromatography A. – 1995. – Vol. 694. – P. 3–13.
7. Kochkodan V., Weigel W., Ulbricht M. // Analyst. – 2001. – Vol. 126. – P. 803–809.
8. Piletsky S.A., Panasyuk T.L., Piletskaya E.V. et al. // J. Membr. Sci. – 1999. – Vol. 157. – P. 263–272.
9. Ruper D.K., Lightfoot E.N. // J. Chromatography A. – 1995. – Vol. 702. – P. 3–26.
10. Trotta F., Drioli E., Baggiani C. et al. // J. Membr. Sci. – 2001. – Vol. 148. – P. 1–8.
11. US Food and Drug Administration // Chirality. – 1992. – Vol. 4. – P. 338–340.
12. Vlatakis G., Andersson L.I., Müller R. et al. // Nature. – 1993. – Vol. 361. – P. 645–649.
13. Wulff G. // Angew. Chem. – 1995. – Vol. 107. – P. 1958–1982.
14. Yamada K., Sato K., Tatekawa S. et al. // Polym. Gels Netw. – 1994. – Vol. 2. – P. 323–328.
15. Yamada K., Sato K., Hirata M. // J. Mat. Sci. – 1999. – Vol. 34. – P. 1081–1095.
16. Yoshikawa M., Izumi J., Kitao T. et al. // J. Membr. Sci. – 1995. – Vol. 108. – P. 171–175.
17. Yoshikawa M., Izumi J., Kitao T. et al. // Macromolecules. – 1996. – Vol. 29. – P. 8197–8205.
18. Yoshikawa M., Izumi J., Ooi T. et al. // Polymer Bull. – 1998. – Vol. 40. – P. 517–524.
19. Yoshikawa M., Yonetani K. // Desalination. – 2002. – Vol. 149. – P. 287–292.

Надійшла до редакції 08.06.2005.

*В.М.Кочкодан, В.В.Гончарук, Н.Хилал*

## МОЛЕКУЛЯРНО-ИМПРЕГНИРОВАННЫЕ МЕМБРАНЫ ДЛЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ ИБУПРОФЕНА

Исследованы свойства молекулярно-импрегнированных матричных мембран, способных к селективному разделению энантиомеров ибупрофена. Композитные матричные мембранны были синтезированы путем нанесения тонкого полимерного слоя, импрегнированного (S)-ибупрофеном, на поверхность пористых поливинилденфторидных и полизэфирсульфоновых подложек. Было установлено, что молекулярное распознавание (S)-ибупрофена импрегнированными мембранами осуществляется благодаря особой пространственной форме/размеру рецепторного места, комплементарного к молекуле матрицы, и специальному размещению функциональных групп, отвечающих за связывание матрицы внутри рецепторного места. Установлено, что коэффициент разделения энантиомеров и величину сорбции (S)-ибупрофена на МИП мембранных можно варьировать в зависимости от степени их модифицирования. С помощью современных методов микроскопии атомных сил и сканирующей электронной микроскопии охарактеризованы структурно-морфологические характеристики полученных мембран.

*V.M.Kochkodan, V.V.Goncharuk, N.Hilal*

## MOLECULARLY-IMPREGNATED MEMBRANES FOR SEPARATION OF IBUPROFEN ENANTIOMERS

### SUMMARY

Molecularly impregnated (MIP) membranes capable of selective separation of optic enantiomers of ibuprofen, were studied. Composite template membranes were synthesized via deposition of thin polymer layer impregnated with (S)-ibuprofen on surface of porous polyvinilidene fluoride and polyestersulphone supports. It was concluded that the ability of MIP membranes to selectively recognizing of (S)-ibuprofen is a result of both specific shape/dimension of a recognizing site, which is complemented to template molecule, as well as specific interactions between functional groups responsible for selective template binding inside the receptor site. It was found that coefficient of enantiomers separation as well as sorption value of (S)-ibuprofen on MIP membranes can be adjusted depending on degree of modification. Main structural-morphological parameters of obtained membranes were determined using advanced atomic force microscopy and scanning electron microscopy techniques.

УДК 615.22.224:54.061/062:547.822.1

*О.О.МАМИНА, канд. хім. наук, доц., Н.М.БОНДАР, аспірант*

*Національний фармацевтичний університет*

## РОЗРОБКА МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АМЛОДИПІНУ, ПРИДАНИХ ДЛЯ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ

**Ключові слова:** амлодипін, індикатори, іонні асоціати, вибір оптимальних умов, екстракційна фотометрія, УФ-спектрофотометрія, кількісне визначення

Антагоністи іонів кальцію широко застосовуються в сучасній кардіологічній практиці для лікування аритмій, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та ін. [1, 4, 6]. Найбільшої популярності серед них набув амлодипін (3-етиловий-5-метиловий ефір ( $\pm$ )-2-[(аміноетокси)-метил]-4-( $\alpha$ -хлорфеніл]-[(4-дигідро-6-метил-3,5-піридінкапронової кислоти)]), який відрізняється наявністю унікальних фармакокінетичних та фармакологічних властивостей [4, 6, 7, 12]. Для амлодипіну характерна висока ліпофільність; аміногрупа в другому положенні дигідропіридінового кільця сприяє іонізації молекул препарату за фізіологічним значенням pH 7,4, що обумовлює можливість легкого проникнення амлодипіну в тканини та клітини організму і забезпечує його активний вплив на функції серцево-судинної системи людини.

ни. Амлодипін випускається промисловими підприємствами у формі малеату, бесилату [4, 14].

При вживанні токсичних доз препарат може викликати тяжкі порушення з боку серцево-судинної та центральної нервової систем і шлунково-кишкового тракту [10, 11, 13]. В літературі описані випадки летальних отруєнь амлодипіном, але в хіміко-токсикологічному відношенні препарат вивчено недостатньо [15–17].

Для кількісного аналізу амлодипіну в лікарських формах пропонуються титриметричні методи (цериметрія, неводне титрування), які характеризуються низькою чутливістю і непридатні при наявності соекстрактивних речовин [5, 9, 14].

У фармацевтичному аналізі препарату застосовуються методи ІЧ- та УФ-спектрофотометрії [14]. Однак в літературі відсутні дані про вибір оптимальних умов визначення амлодипіну в біологічних об'єктах спектральними методами. Виходячи з цього, метою роботи була розробка надійних та відтворюваних в умовах практичної токсикології методів кількісного визначення амлодипіну в екстрактах з біологічного матеріалу.

## Експериментальна частина

Раніше нами були вивчені особливості світлопоглинання розчинів амлодипіну в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти, хлороформі, етанолі в інтервалі довжин хвиль 200–350 нм. Було встановлено, що УФ-спектр хлороформного розчину амлодипіну відрізняється більшими значеннями оптичної густини в ділянці максимуму поглинання (при  $245 \pm 2$  нм) порівняно з УФ-спектрами розчинів препарату в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти та етанолі при однакових концентраціях амлодипіну (стандартний розчин 25 мкг/мл), що значно підвищує чутливість застосованого методу аналізу [2].

Кількісне визначення амлодипіну проводили за оптичною густиною хлороформних розчинів у ділянці максимуму поглинання з використанням градуювального графіка.

### Побудова градуювального графіка

#### УФ-спектрофотометричного визначення амлодипіну

В мірні колби місткістю 5 мл вносили по 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3 мл стандартного розчину амлодипіну в хлороформі (в 1 мл розчину містилося 100 мкг препарату), об'єми доводили хлороформом до мітки, перемішували і спектрофотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі  $245 \pm 2$  нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовували хлороформ.

Для розрахунку вмісту амлодипіну в розчинах користувалися градуювальним графіком (рис. 1) або рівнянням прямої, яке було розраховано за допомогою методу найменших квадратів

Таблиця 1

Результати спектрофотометричного визначення амлодипіну в розчинах (середнє з трьох визначень)

Взято амлодипіну, мкг	Оптична густина	Знайдено		Метрологічні характеристики
		мкг	%	
5,0	0,181	5,0	100,0	$\bar{X} = 99,4\%$
10,0	0,278	9,8	98,0	$S = 1,31$
15,0	0,397	15,2	101,33	$S\bar{x} = 0,59$
20,0	0,472	19,7	98,5	$\Delta\bar{x} = \pm 1,63$
25,0	0,592	24,8	99,2	$E = 1,64$
30,0	0,710	29,8	99,37	$\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 99,4 \pm 1,63$

$$A = 0,073 + 0,021C,$$

де  $A$  — оптична густина розчину,  
 $C$  — вміст амлодипіну, мкг в 1 мл розчину [3].

Світлопоглинання розчинів підпорядковувалось закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій від 5 до 30 мкг амлодипіну в 1 мл розчину. Результати кількісного визначення амлодипіну за допомогою наведеної методики представлена в табл. 1. Як свідчать дані, наведені в табл. 1, віднос-

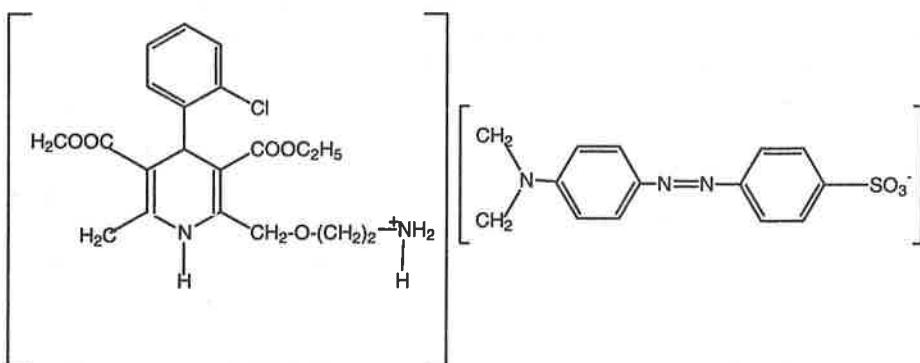
на помилка визначення середнього результату становить  $\pm 1,64 \%$ .

Метод УФ-спектрофотометрії характеризується високою чутливістю (5 мкг в 1 мл), але біогенні домішки також здатні поглинати світло в УФ-ділянці спектра, тому результати досліджень не будуть вірогідними. Для використання УФ-спектрофотометрії в хіміко-токсикологічному аналізі амлодипіну необхідне його ретельне очищення (екстракційне очищення, тонкошарова хроматографія) від домішок.

Метод екстракційної фотометрії широко застосовується в хіміко-токсикологічному аналізі, тому що в самій методиці присутні елементи очищення від соекстрактивних речовин (екстракція іонних асоціатів хлороформом з водних розчинів). Для розробки методики екстракційно-фотометричного аналізу амлодипіну використовувались універсальні кислотні індикатори — метиловий оранжевий та бромтимоловий синій, що зумовлено проведеним скринінгових досліджень при комбінованих отруєннях амлодипіном та іншими препаратами серцево-судинної групи, застосуванням методик при аналізі суміші препарату та його метаболітів, а також наявністю в хіміко-токсикологічних лабораторіях різних реактивів.

У процесі дослідження були розроблені найефективніші умови утворення іонних асоціатів (значення pH буферних розчинів та їх об'ємів, концентрації та об'єми розчинів індикаторів, об'єми та кратність екстракції іонних асоціатів хлороформом). Нижче наведено можливий склад іонних асоціатів амлодипіну

#### з метиловим оранжевим



#### з бромтимоловим синім

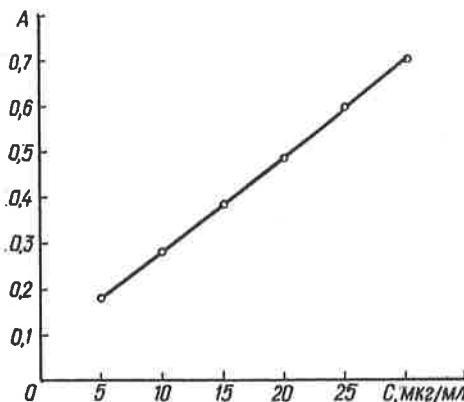
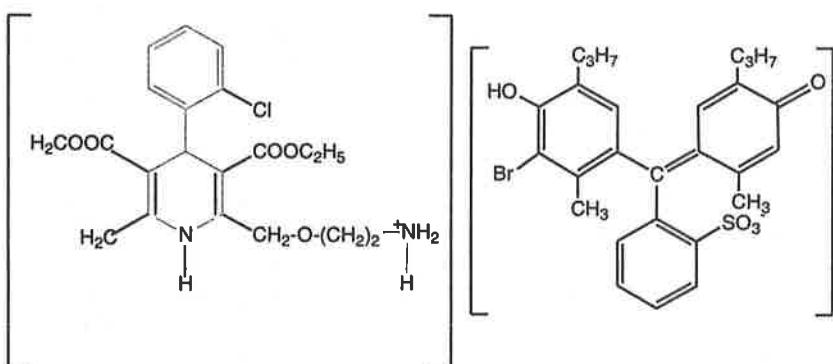


Рис. 1. Градуювальний графік для кількісного визначення амлодипіну методом УФ-спектропсокопії

При застосуванні обох індикаторів оптимальними умовами утворення іонних асоціатів були: об'єми 0,1 % розчину метилового оранжевого та 0,04 % розчину бромтимолового синього — по 5 мл; об'єми буферних розчинів — по 5 мл; використання для одноразової екстракції іонних асоціатів 10 мл хлороформу.

Оптимальне значення pH буферних розчинів встановлено при дослідженні ацетатних буферних розчинів з pH від 3,0 до 6,0 та універсальної буферної суміші Бріттона—Робінсона з pH від 5,0 до 9,0 [7]. Величини pH буферних розчинів контролювали потенціометрично (pH-метр 5123, Польща). Встановлено, що для утворення іонних асоціатів амлодипіну з метиловим оранжевим найбільш придатне значення pH ацетатного буферного розчину становить 4,6, а з бромтимоловим синім — 7,0.

Для підвищення чутливості аналізу отримані іонні асоціати руйнували, застосовуючи 1 % розчин сірчаної кислоти в абсолютному етанолі або 0,02 M розчин натрію гідроксиду, і вимірювали оптичну густину більш інтенсивно забарвлених розчинів.

Оптимальні умови фотометричного аналізу (вибір світлофільтру, товщини кювети) встановлювали за найбільшим значенням оптичної густини досліджуваних розчинів.

Розроблені оптимальні умови екстракційно-фотометричного визначення амлодипіну були застосовані для кількісного аналізу в модельних розчинах з використанням градуювальних графіків.

#### ***Побудова градуювального графіка екстракційно-фотометричного визначення амлодипіну з метиловим оранжевим***

Для побудови градуювального графіка (рис. 2а) використовували стандартний водний розчин амлодипіну, який містив в 1 мл 200 мг препарату.

У ділильні лійки вносили по 5 мл ацетатного буферного розчину з pH 4,6, по 5 мл 0,1 % розчину метилового оранжевого і додавали по 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 мл стандартного розчину амлодипіну. Загальний об'єм органічного розчинника доводили до 10 мл хлороформом. Суміш в ділильних лійках збовтували протягом 3—5 хв за допомогою механічного збовтувача (апарат для струшування АВУ-6с, частота — 120 струшувань/хв) і залишали на 3—5 хв для розділення фаз. Збиравали по 9 мл хлороформних екстрактів жовтого кольору, відкидаючи їх перші порції (приблизно 1 мл), до яких додавали по 2 мл 1 % розчину сірчаної кислоти в абсолютному етанолі.

Оптичну густину отриманих розчинів червоно-фіолетового кольору вимірювали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2 (світлофільтр зелений,  $\lambda = 540 \pm 10$  нм; кювета з шаром завтовшки 10 мм). Як розчин порівняння використовували розчин, отриманий за аналогічною методикою з 1 мл дистильованої води.

#### ***Побудова градуювального графіка екстракційно-фотометричного визначення амлодипіну з бромтимоловим синім***

Для побудови градуювального графіка (рис. 2б) у ділильні лійки вносили по 5,0 мл універсальної буферної суміші Бріттона—Робінсона з pH 7,0, по 5,0 мл 0,04 % розчину бромтимолового синього та по 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 та 0,5 мл стандартного розчину амлодипіну у хлороформі, в 1 мл якого містилося 200 мкг препарату (в усіх випадках об'єм доданого стандартного розчину доводили хлороформом до 10 мл). Ділильні лійки струшували (апарат для струшування АВУ-6с, частота — 120 струшувань/хв) протягом 5 хв, і залишали на 5 хв для розділення фаз. Перші порції органічної фази відкидали (приблизно 1 мл), 9 мл забарвленого в жовтий колір органічного шару збиравали в ділильну лійку з 10 мл 0,02 M розчину натрію гідроксиду. Ділильні лійки струшували протягом 3—5 хв і залишали на 3—5 хв для розділення фаз. Синій водний розчин фотометрували на фотоколориметрі КФК-2 при кюветі завтовшки 20 мм,

Таблиця 2

Результати екстракційно-фотометричного визначення амлодипіну в розчинах з використанням кислотних індикаторів (середнє з трьох визначень)

Взято амлодипіну, мкг	Оптична густина	Знайдено амлодипіну, мкг		Метрологічна характеристика
		мкг	%	
<b>Екстракційна фотометрія з метиловим оранжевим</b>				
30,0	0,162	30,0	100,0	$\bar{X} = 99,50 \%$
50,0	0,283	48,8	97,5	$S^2 = 3,75; S = 1,94$
90,0	0,546	89,4	99,3	$S_x = 0,86 \Delta x = \pm 2,39$
110,0	0,668	108,0	98,2	$\epsilon = 2,40 \%$
150,0	0,964	153,8	102,5	$\bar{X} \pm \Delta x = 99,50 \pm 2,39$
<b>Екстракційна фотометрія з бромтимоловим синім</b>				
10,0	0,105	10,0	100,2	$\bar{X} = 99,8 \%$
30,0	0,275	30,5	101,6	$S^2 = 4,17; S = 2,04$
50,0	0,438	48,7	97,3	$S_x = 0,91; \Delta \bar{x} = \pm 2,53;$
70,0	0,644	71,5	102,1	$\epsilon = 2,92\%;$
90,0	0,792	88,0	97,8	$\bar{X} \pm \Delta \bar{x} = 99,8 \pm 2,53$

світлофільтрі з  $\lambda = 590 \pm 10$  нм. Як розчин порівняння використовували розчин отриманий за аналогічною методикою з 1 мл дистильованої води.

Для розрахунку вмісту амлодипіну в розчинах використовували градуювальні графіки (рис. 2 а, б) або рівняння прямих, розраховані за допомогою методу найменших квадратів: для екстракційно-фотометричного визначення з метиловим оранжевим  $A = 0,20 + 0,006 \cdot C$ , з бромтимоловим синім  $A = 0,003 + 0,009 \cdot C$  [3]. Світлопоглинання розчинів підпорядковувалось закону Бугера—Ламберта—Бера в межах концентрацій: для екстракційно-фотометричного визначення з метиловим оранжевим — від 20 до 160 мкг в 1 мл розчину, з бромтимоловим синім — від 10 до 90 мкг в 1 мл розчину. За наведеними у табл. 2 результатами кількісного визначення амлодипіну в розчинах за допомогою наведених методик встановлено, що відносна помилка екстракційно-фотометричного визначення середнього результату з метиловим оранжевим становить 2,4 %, з бромтимоловим синім — 2,92 %.

Рис. 2. Градуювальний графік для екстракційно-фотометричного визначення амлодипіну:

а — з метиловим оранжевим, б — з бромтимоловим синім

Порівняльну оцінку відтворюваності спектральних методик проводили шляхом порівняння стандартних відхилень (за F-критерієм) за формулою

$$F = \frac{S_1^2}{S_2^2},$$

де  $S_1^2$ ,  $S_2^2$  — дисперсії розроблених методів аналізу.

Порівняння табличних і розрахованих значень F-критеріїв для розроблених методик показало, що їх розходження незначні [3]. Отже, методики характеризуються однаковою відтворюваністю і можуть використовуватися в хіміко-токсикологічному аналізі з урахуванням впливу фону домішок на результати досліджень.

## Висновки

1. Розроблено УФ-спектрофотометричний метод кількісного визначення амлодипіну, який дозволяє визначити вміст препарату в досліджуваних розчинах з відносною похибкою 1,63 %.

2. Розроблено екстракційно-фотометричні методи кількісного визначення амлодипіну, які ґрунтуються на утворенні іонних асоціатів препарату з метиловим оранжевим та бромтимоловим синім. Встановлено, що відносна похибка екстракційно-фотометричного методу визначення амлодипіну становить 2,40 % з використанням метилового оранжевого і 2,92 % з бромтимоловим синім.

3. Проведено порівняльну оцінку спектральних методів кількісного визначення амлодипіну. Встановлено, що методики характеризуються однаковою відтворюваністю і можуть використовуватися в хіміко-токсикологічному аналізі з урахуванням впливу фону домішок на результати досліджень.

1. Березняков І.Г. // Вісн. фармації. — 1997. — № 1(15). — С. 94—98.
2. Бондар Н.М., Бондар В.С., Маміна О.О. // Там же. — 2004. — № 2(38). — С. 18—22.
3. Булатов М.И., Калинкин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. — Л.: Химия, 1986. — 432 с.
4. Горчакова Н., Притула Р., Трохимчук В. та ін. // Ліки України. — 2004. — № 5. — С. 111—114.
5. Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб.: «ИНТЕРМЕДІКА», 1999. — Т. 2. — 400 с.
6. Кузнецова Н.Л., Прокопишак Н.И. // Провизор. — 1997. — № 13. — С. 12—13.
7. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. — 6-е изд., перераб. и доп. — М.: Химия, 1989. — 448 с.
8. Марцевич С.Ю. // Провизор. — 1997. — № 13. — С. 14—15.
9. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 т.: Пер. с англ. — М.: Медицина, 2003. — 1048 с.
10. Amorim S., Dias P., Rocha G. et al. // Rev. Port. Cardiol. — 2001. — Vol. 20, № 12. — P. 1249—1257.
11. Baselt R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. — Chemical Toxicology Institute. — Forest City: California, 2000. — P. 42—43.
12. Beresford A.P., McGibney D., Humphrey M.J. et al. // Xenobiotica. — 1988. — № 18. — P. 245—254.
13. Doyon S. // Pharmscript. — 2000. — Vol. 23, № 4. — P. 4—5.
14. European pharmacopoeia. — 2002. — P. 639—640.
15. Follath F, Taeschner W. // J. Cardiovasc Pharmacol. — 1988. — № 12 (Suppl. 6). — P. 98—100.
16. Koch A.R., Vogelaers D.P., Decruyenaere J.M. et al. // Clin Toxicol. — 1995. — № 33. — P. 253—256.
17. Steffen H.M. // J. Clin Basic Cardiol. — 1999. — № 2. — P. 45—52.

Надійшла до редакції 21.04.2005.

*E.A.Маміна, Н.Н.Бондарь*

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМЛОДИПИНА,  
ПРИГОДНЫХ ДЛЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**Ключевые слова:** амлодипин, индикаторы, ионные ассоциаты, выбор оптимальных условий, экстракционная фотометрия, УФ-спектрофотометрия, количественное определение

Разработан метод экстракционно-фотометрического определения амлодипина, основанный на образовании ионных ассоциатов препарата с метиловым оранжевым и бромтимоловым синим, а также проведена сравнительная оценка с УФ-спектроскопическим методом. Предложенные методы количественного определения препарата пригодны для химико-токсикологического анализа в экстрактах из биологического материала.

*O.O.Mamina, N.M.Bondar*

THE ELABORATION OF AMLODIPINE QUANTITATIVE DETERMINATION METHODS  
SUITABLE FOR CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL ANALYSIS

**Key words:** amlodipine, indicators, ion associates, the choice of optimal conditions, the extraction photometry, UV-spectrophotometry, quantitative determination

#### SUMMARY

The extraction photometric method of Amlodipine determination, which based on creation of ion associates with methylorange and bromthymolblu, have been elaborated and comparative estimation them with UV-spectrophotometric method have been carried out. Proposed methods of preparation quantitative determination are useable for chemical and toxicological analysis extracts from biological material.

**І.А.БОЙКО**, здобувач, **С.Ю.МАКАН**, канд. хім. наук, **С.П. СМУЛЬСЬКИЙ**,  
канд. хім. наук, **С.А.АНДРОНАТИ**, д-р хім. наук, академік НАН України

**Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України**

## ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО І ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ГІПНОТИКА ЦИНАЗЕПАМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ СПРЯЖЕНІСТЬ ГАМК<sub>A</sub>-БЕНЗДІАЗЕПІН-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСУ

Циназепам — гемісукциніл-3-окси-7-бром-5-(*o*-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он — був синтезований у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України як потенційний анксіолітик.



Фармакологічний скринінг показав, що циназепам поряд з вираженою анксіолітичною і транквілізуючою активністю має сильну снотворну дію [3].

Особливістю циназепаму є слабкий прояв ефекту міорелаксації, що вигідно відрізняє його від інших снотворних засобів. Важливою перевагою циназепаму як гіпнотика є збільшення тривалості не тільки повільнохвильового, але і парадоксального сну при незмінній кількості його епізодів, що робить снотворний ефект препарату більш фізіологічним [3]. Очевидно, циназепам має здатність активізувати системи, що опосередковують нормалізацію і підтримку гармонічних співвідношень тривалості повільнохвильового і парадоксального сну.

Виявлено, що циназепам значно скорочує латентний період настання сну, сприяючи більш швидкому засипанню. Значення терапевтичного індексу циназепаму за снотворною дією є вищим, ніж для зопіклону та інших препаратів бенздіазепінового ряду [1].

Аналіз багаторічного використання бенздіазепінів у клінічній практиці показав, що тривале їх застосування може привести до розвитку постсомнічного синдрому, викликати толерантність і синдром відміни, причому не до всіх видів фармакологічної активності толерантність розвивається з однаковою швидкістю: найбільш швидко вона розвивається до седативного та протисудомного ефектів бенздіазепінів, повільніше — до анксіолітичного ефекту [5]. У механізмі формування толерантності до препаратів бенздіазепінової природи виявлено важливу роль функціональної (внутрішньої) активності лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) [6, 11].

ГАМК<sub>A</sub>-рецептори є гетероолігомерними білковими комплексами і відносяться до швидкодіючих ліганд-керуючих іонними каналами. Зв'язування ГАМК з рецептором приводить до відкриття хлоріонного каналу, що є складовою частиною ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. На самому рецепторі є місця зв'язування для барбітуратів, нейростероїдів, етанолу, бенздіазепінів та ін. Результатом зв'язування є гіперполаризація нейрональної клітини і, як наслідок, регуляція збудливості мозку. Ліганди бенздіазепінового сайту виявляють анксіолітичні, антиконвульсантні, снотворні та інші властивості.

У всіх похідних бенздіазепінів різною мірою присутні небажані побічні ефекти: амнезія, міорелаксація, седація та ін. Іхню наявність прийнято відносити за рахунок взаємодії бенздіазепінів з різними підтипами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторів, що розрізняються комбінаціями субодиниць ( $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$  та ін.), що входять до складу рецепторного комплексу. Передбачається, що кожен ГАМК<sub>A</sub>-рецепторний комплекс з визначеним сполученням субодиниць обумовлює відповідний фармакологічний ефект і саме ця безліч комбінацій приводить до широкого фармакологічного спектра дії і, відповідно, до небажаних впливів лікарських засобів [8].

У ряді робіт показано, що на відміну від повних часткові агоністи ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу виявляють лише частину спектра фармакологічної активності бенздіазепінів, зберігаючи деякі клінічні та поведінкові ефекти (снотворний, анксиолітичний) при слабкому прояві міорелаксації [11] або протисудомної дії [12]. Так, при введенні часткових агоністів сармазенілу, аллідему, золпідему, змішаного агоніста абекарнілу спостерігали уповільнений розвиток толерантності і слабкі ознаки синдрому відміни у лабораторних тварин порівняно з введенням повних агоністів [6]. Проте, незважаючи на значні успіхи у вивченні механізму формування толерантності до бенздіазепінів, біохімічні маркери толерантності до цього часу ще не виявлені.

Ряд біохімічних, електрофізіологічних та функціональних зрушень, зареєстрованих у процесі розвитку привикання до препаратів бенздіазепінового ряду, дозволив висунути концепцію, відповідно до якої в основі розвитку толерантності лежить феномен десенситизації БДР-рецептора — зменшення реакції рецепторних систем на ліки в результаті зміни властивостей реагуючої клітини при повторному або тривалому введенні ліганду [11].

Свідченням функціональних змін у спряженості ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу є відсутність впливу екзогенно доданої ГАМК на характеристики специфічного зв'язування радіолігандів з бенздіазепіновими сайтами, тобто при хронічному застосуванні бенздіазепінів знижується ефективність впливу рецепторного сигналу на провідність хлоріонних каналів [4].

У зв'язку з вищевикладеним надійним, але досить складним у методичному плані нейрохімічним показником десенситизації і, як наслідок, толерантності є оцінка змін у функціональній спряженості супрамолекулярного ГАМК<sub>A</sub>-БДР-хлоріонофорного ансамблю. Аналіз такої інформації необхідний для прогнозування розвитку толерантності до нових препаратів бенздіазепінового ряду.

Одним з підходів до розв'язання цієї проблеми є визначення зміни функціональної спряженості всередині ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу (бенздіазепіновий сайт — ГАМК<sub>A</sub>-рецептор — хлоріонний канал) методом радіолігандного аналізу з використанням методичного підходу, що полягає у визначенні величини ГАМК-індексу (GS, GABA-shift) як інтегрального показника відповіді організму (ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу) на хронічне введення агоніста БДР [7].

Метою даної роботи стало вивчення впливу одноразового і тривалого введення циназепаму на функціональне спряження ГАМК<sub>A</sub>-БДР-хлоріонофорного ансамблю методом радіолігандного аналізу [10].

## Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано циназепам, синтезований за відомою методикою [2], зопіклон, виділений з таблеток «Соннат-КМП, Дарниця», і таблетки зопіклону «Соннат-КМП, Дарниця». Чистоту і дійсність зопіклону підтверджували даними мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії, відповідністю температури топлення літературним даним. Вибір зопіклону як препарату порівняння був обумовлений тим, що в основі механізму його дії, як і в циназепаму, лежить здатність зв'язуватися з ГАМК<sub>A</sub>-БДР.

Як радіоліганд був використаний антагоніст ЦБДР [<sup>3</sup>H]флумазеніл (Ro 15-1788, 2,96·10<sup>4</sup> ТБк/моль, NEN, Du Pont, Великобританія).

Величину ГАМК-індексу (GS) розраховували як співвідношення констант інгібування досліджуваною сполукою специфічного зв'язування [<sup>3</sup>H]флумазенілу з БДР синаптосомальної фракції мембрани головного мозку щурів, визначених у відсутності й у присутності 100 мкМ ГАМК

$$GS = K_{i-\text{ГАМК}} / K_{i+\text{ГАМК}}.$$

Застосування флумазенілу обумовлено тим, що він як антагоніст не модулює ГАМК-ергічну передачу, тобто екзогенно додана ГАМК не приводить до зрушення кривої інгібування. Таким чином, ГАМК-зсув, обумовлений при використанні [<sup>3</sup>H]флумазенілу і при додаванні в інкубаційне середовище екзогенної ГАМК, викликаний зміною характеру алюстеричної модуляції ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу.

Усі експерименти були проведенні на білих безпородних щурах-самцях масою 180—220 г. Щурів утримували на стандартному кормовому раціоні при вільному доступі до води та їжі і світловому режимі день—ніч — 12/12 год.

Циназепам і зопіклон вводили внутрішньоочеревинно у виді суспензій в ізотонічному розчині натрію хлориду з додаванням емульгатора «Твін-80» об'ємом 1 мл у дозі, що відповідає прояву максимального фармакологічного ефекту (1 і 7,5 мг/кг маси тварини відповідно). Тривале введення циназепаму і зопіклону проводили один раз на добу ввечері (17.00) протягом 14 днів. Експерименти щодо радіолігандного зв'язування проводили через проміжок часу, який відповідає періодові напіввиведення препаратів з організму тварин після введення останньої дози зопіклону і циназепаму відповідно. Експерименти повторювали двічі при n = 4. Контрольній групі тварин внутрішньоочеревинно вводили 4 % емульсію «Твін-80» у фіррозчині.

Мембрани фракцію клітин головного мозку одержували аналогічно [9] з деякими модифікаціями. Попередньо наркотизованих ефіром щурів декапітували, швидко на холоду витягали головний мозок, відокремлювали кору і гомогенізували в 30 мол льодяного цитратного буфера, р = 7,1 (0 °C) у гомогенізаторі типу Даунса (стек-тефлон). Отриману суспензію центрифугували при 20 000 g протягом 15 хв при 4 °C. Надосадову рідину видаляли, а осад ресуспендували у первісному об'ємі того ж буфера і повторно центрифугували в тих же умовах. Для видалення ендогенної ГАМК процес гомогенізації—центрифугування повторювали п'ять разів. Надосадову рідину видаляли, осад ресуспендували в холодному 0,05 M цитратному буфері, р = 7,1 (0 °C). Суспензія синаптичних мембрани, використана в експерименті, містила 50 мг/мл вологих мембрани.

Зв'язування з [<sup>3</sup>H]флумазенілом (Ro 15-1788) проводили в кінцевому інкубаційному об'ємі 0,5 мл, що містив 0,1 мл радіоліганду в концентрації 1 нМ, 0,1 мл тестованої сполуки, 0,1 мл 0,05 M цитратного буфера, р = 7,1 (0 °C) і 0,2 мл суспензії мембральної фракції.

Реакцію зв'язування проводили в цитратному буфері при 4 °C протягом 45 хв. Зв'язування припиняли шляхом додавання до проби 6 мл льодяного цитратного буфера. Потім проби швидко фільтрували (не більше 10 с на пробу) через скловолокнисті фільтри GF/B (Whatman, Англія) на 12-позиційному харвестері. Фільтри промивали 6 мл холодного (4 °C) 0,05 M цитратного буфера (р = 7,1). Підсушенні фільтри поміщали у флакони і заливали 10 мл сцинтилятора «Optifase», витримували їх протягом доби при 20 °C, а потім вимірювали радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику Rackbeta-1219 (LKB, Швеція).

Для виявлення неспецифічного зв'язування радіоліганду проби інкубували у присутності 1 мкМ діазепаму. Специфічне зв'язування визначали як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням. Для визначення інгібуючої

концентрації  $IC_{50}$  використовували вісім концентрацій тестованої сполуки в діапазоні 0,1 нМ—1 мКМ. Для визначення величини ГАМК-зсуву в інкубації не середовище вносили по 0,1 мл розчину ГАМК концентрацією 100 мКМ.

Розрахунок величин  $IC_{50}$  і  $K_i$  проводили з використанням програмами Ligand або log-logit графічним методом.

## Результати та їх обговорення

Раніше в експериментах *in vitro* було показано, що циназепам зв'язується з ЦБДР із  $K_i = 72,6 \pm 1,7$  нМ. Порівняльний аналіз характеристик зв'язування циназепаму і зопіклону показав, що циназепам має більш високу відносну конкурентну здатність [2].

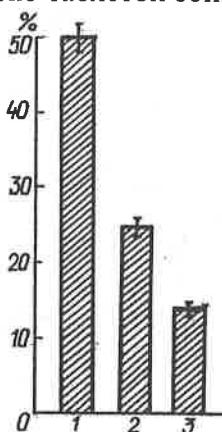
Як випливає з експериментальних даних, після одноразового введення досліджуваних препаратів вірогідно значущих змін величини ГАМК-індексу ЦБДР головного мозку в контрольній та інтактній групах тварин не виявлено.

Тривале введення циназепаму призвело до змін у функціональній спряженості ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу синаптосомальної фракції головного мозку щурів. Так, у тварин, що одержували препарат протягом тривалого часу, конкурентне витиснення циназепамом радіоліганду з місць його специфічного зв'язування на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторному комплексі у присутності екзогенно доданої ГАМК показало зменшення величини ГАМК-індексу на 14 % порівняно з контролем.

Значні зміни у функціональній спряженості ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу головного мозку спостерігали у щурів, що постійно одержували суспензію таблеток зопіклону протягом 14 днів. При аналізі кривих інгібування

відповідного радіоліганду зопіклоном було виявлено зменшення величини GS (від 1,97 у тварин контрольної та інтактної груп до 1,50 у тварин, що одержували препарат протягом тривалого часу, тобто на 25 %) (рис.).

Таким чином, отримані нами експериментальні дані свідчать, що тривале введення циназепаму впливає на функціональну спряженість ГАМК<sub>A</sub>-бенздіазепіну-хлоріонофорного ансамблю (14 %) порівняно з зопіклоном (25 %). Очевидно, десенситизація рецепторів у разі циназепаму проходить повільніше, що дає підставу припускати, що і толерантність до циназепаму розвиватиметься повільніше, ніж до зопіклону. Цей факт можна пояснити, якщо взяти до уваги, що циназепам за функціональною активністю є частковим агоністом ЦБДР на відміну від зопіклону — повного агоніста ЦБДР.



Зміна величини ГАМК-індексу (%) у щурів, що хронічно одержували препарати протягом 14 діб:

1 — для діазепаму, 2 — для зопіклону, 3 — для циназепаму (для порівняння наведені літературні дані для повного агоністу ЦБДР діазепаму [13])

## Висновки

1. Одноразове введення досліджуваних препаратів не викликає значних змін величин ГАМК-індексу ЦБДР головного мозку щурів.

2. Довготривале введення циназепаму приводить до меншої дезінтеграції функціональної спряженості ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплексу порівняно з зопіклоном, на підставі чого можна припустити, що формування толерантності до циназепаму порівняно з зопіклоном проходитиме повільніше.

1. Андронати С.А., Карапєва Т.Л., Попова Л.В. и др. // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. — 2004. — № 1(5). — С. 6–18.

2. Макан С.Ю., Бойко И.А., Андронати К.С. // Тези доп. ХХ Укр. конф. з орган. хімії (Одеса, 20–24 вер. 2004). — Одеса: Астропрінт, 2004. — С. 65.
3. Пат. №19803, UA, МПК7: C07D 243/14, A 61 K 31/55 Україна. Гемисукцинил-3-окси-7-бром-5-(o-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он, обладаючий снотворної, седативної та транквілизуючої активностю / С.А.Андронати, Л.Н.Якубовская, А.С.Яворский и др. (Україна). — Опубл. 25.12.97, Бюл. № 6.
4. Auta J., Guidotti A., Costa E. // Pharmacol. Neurosci. — 2000. — Vol. 97, № 5. — P. 2314–2319.
5. Bateson A.N. // Current Pharmacological Design. — 2002. — Vol. 8. — P. 5–21.
6. Bergman J., France C.P., Holtzman S.G. et. al. // Psychopharmacology. — 2000. — Vol. 153. — P. 67–84.
7. Bertz R.J., Reynolds I.J., Kroboth P.D. // Neuropharmacol. — 1995. — Vol. 34, № 9. — P. 1169–1175.
8. Chambers M.S., Atack J.R., Carling R.W. et al. // J. Med. Chem. — 2004. — Vol. 47. — P. 5829–5832.
9. Dekermendjian K., Kahnberg P., Witt M. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 42, № 21. — P. 4343–4350.
10. Jones I.R., Sullivan G. // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 117.
11. Plaznik A. // Pol. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 47. — P. 489–499.
12. Serra M., Ghiani C. A., Motzo C. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 259, № 1. — P. 1–6.
13. Ramsey-Williams V.A., Wu Y., Rosenberg C. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1994. — Vol. 48. — P. 765–772.

Надійшла до редакції 13.06.2005.

*І.А.Бойко, С.Ю.Макан, С.П.Смульський, С.А.Андронати*

### ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ГИПНОТИКА ЦИНАЗЕПАМА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ СОПРЯЖЕННОСТЬ ГАМК<sub>A</sub>-БЕНЗДИАЗЕПИН-РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА

Методом радиолигандного анализа изучено влияние однократного и продолжительного введения циназепама и зопиклона на функциональное сопряжение ГАМК<sub>A</sub>-бенздиазепин-рецепторно-хлорионафорного ансамбля. Показано, что однократное введение препаратов не вызывает изменений ГАМК-ergicической нейротрансмиссии в сравнении с контролем. Установлено, что хроническое введение циназепама приводит к меньшей десенситизации центральных бенздиазепиновых рецепторов по сравнению с зопиклоном (14 % и 25 %, соответственно). Полученные данные позволяют прогнозировать более медленное развитие толерантности к циназепаму по сравнению с зопиклоном.

*I.A. Boyko, S.Yu. Makan, S.P. Smulsky, S.A. Andronati*

### THE INFLUENCE OF ACUTE AND DURABLE ADMINISTRATION OF POTENTIAL HYPNOTIC CINAZEPAM ON FUNCTIONAL COUPLING OF GABA<sub>A</sub>-BENZODIAZEPINE RECEPTOR COMPLEX

#### SUMMARY

The influence of acute and durable administration of cinazepam and zopiclone at functional coupling of GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine-receptor-chlorionofore assembly has studied by the method of radioligand analysis. It has been shown that the acute administration of drugs does not cause changes at the GABA-ergic transmission as compared to control. The durable cinazepam administration leads to the lower desensitization of central benzodiazepine receptors as compared to zopiclone (14 % and 25 %, respectively). The obtained data allow to predict the more slowly development of tolerance to cinazepam as compared to zopiclone.

●  
.....

**НЕ ЗАБУДЬТЕ ПЕРЕДПЛАТИТИ**

**«ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

**НА 2006 РІК!**

*А.М. НІКОЛАЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, проф.,  
 Т.А. ФІЛІПЕНКО, канд. хім. наук, доц.,  
 О.П. КНИГА, мол. наук. співробітник, Н.Ю. ГРИБОВА, аспірант  
 Донецький національний університет*

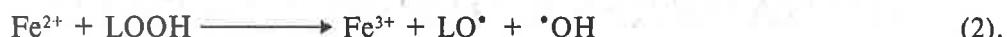
## ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ФЕНОЛІВ ПРИ ОКИСНЕННІ ФОСФОЛІПІДІВ ЯЄЧНОГО ЖОВТКА

**Ключові слова:** пероксидне окиснення, феноли, антиоксидантна дія, газово-люмометричний метод

Забруднення навколошнього середовища, стрес, важкі фізичні навантаження та інші фактори призводять до зміни в організмі прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та інтенсифікації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) молекулярним киснем. Регулювання процесів ПОЛ здійснюють екзогенними речовинами антиоксидантної дії, тому розробка нових ефективних препаратів такої дії є актуальною і важливою проблемою в науково-практичному відношенні. Цілеспрямований пошук нових антиоксидантів (АО) неможливий без проведення докладних наукових досліджень антиоксидантної дії сполук на модельних системах. Однак спроби застосувати дані, отримані *in vitro*, на біологічних системах не завжди дають очікувані результати, оскільки складні міжфазні явища *in vivo* можуть визначати поведінку АО при окисненні ліпідів [5, 6]. Тому дослідники використовують тестові моделі, наблизжені до біологічних. Однією з таких моделей є ліпосомна дисперсія яєчного жовтка (ЯЖ) у фосфатному буфері при фізіологічному pH 7,4, яка містить у своєму складі мембрани структури клітин.

Як відомо, фенольні сполуки є одними з найактивніших інгібіторів радикально-ланцюгових процесів окиснення органічних речовин, тому метоюданої роботи стало вивчення закономірностей антиоксидантної дії ряду фенолів природного і синтетичного походження при залізоініційованому окисненні фосфоліпідів (ЛН) яєчного жовтка. Слід зазначити, що оскільки орто-поліфеноли (протокатехова, галова кислоти, флавоноїди) утворюють комплекси з двовалентним залізом, то в обраних умовах неможливо дослідити їх взаємодію з пероксирадикалами субстрату окиснення, вони а priori є інгібіторами залізоініційованого процесу ПОЛ, що відбувається у біологічних об'єктах.

Окиснення модельної дисперсії проводили в оптимізованих нами умовах (310K; W(ЯЖ) ~ 3,2 % за масою; інкубація розчину у фосфатному буфері при pH 7,4 протягом доби; концентрація ініціатора  $[Fe^{2+}] = 5 \cdot 10^{-3} M$ ) при газово-люмометричному контролі за кінетикою реакції [3]. Доведено [4, 6], що процес відбувається за вільнопардикальним механізмом. Кінетичні криві поглинання кисню ( $V_{O_2}$ ) у присутності деяких фенолів наведені на рис. 1. На всіх кривих спостерігається невеликий період індукції, ймовірно, пов'язаний з ініціюванням процесу окиснення двома шляхами:



Накопичення пероксидів за схемою 1 сприяє подальшому прискоренню окиснення завдяки розгалуженню ланцюгів (2).

З кінетичних кривих (рис. 1) видно, що феноли по-різному гальмують процес окиснення дисперсії ЯЖ. Зрозуміло, що чим більше зниження об'єму увібаного кисню, тим ефективніше АО в обраних умовах гальмує процес окис-

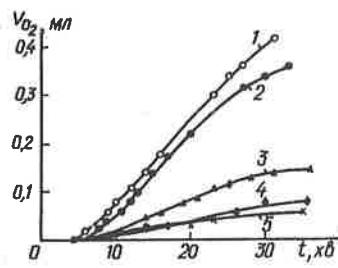


Рис. 1. Кінетичні криві поглинання кисню при залізоініційованому окисненні фосфоліпідів ЯЖ:

1 — без і 2—5 у присутності  $[AO] = 1 \cdot 10^{-3}$  М: 2 — 2,3-диметилфенол, 3 — 1,3-діоксибензол, 4 — 1,4-діоксибензол, 5 — 2,6-ди-трет.-бутил-4-метилфенол.  $[Fe^{2+}] = 5 \cdot 10^{-3}$  М, Т — 310 К

на  $V_{O_2}$  залежить від його ефективності. Одна група досліджених фенолів (ферулова та бузкова кислоти, 2,3-диметилфенол, 1,3-діоксибензол) виявляє антиоксидантну дію при відносно великих концентраціях  $\sim 10^{-3}$  М, зростання їх вмісту у дисперсії посилює цю дію (рис. 2а). Інші феноли (іонол та його похідні) гальмують окиснення вже при вмісті в системі  $\sim 10^{-6}$  М і подальше зростання концентрації АО майже не змінює (рис. 2б).

Як параметр антиоксидантної активності (АОА) вивчених фенолів використали концентрацію сполуки ( $C_{50\%}$ ), що вдвое зменшує об'єм увібаного кисню відносно системи без інгібітора. В медичних дослідженнях [6] аналогічний показник використовується при порівнянні АОА різних лікарських препаратів за їх здатністю знижувати інтенсивність хемілюмінесценції або вихід продуктів при окисненні ліпідів.

Усі досліджені феноли розташовані в ряд відповідно до зростання їх АОА, тобто зменшення  $C_{50\%}$  (табл.). Аналіз отриманих даних дозволив зробити ряд висновків щодо зв'язку антиоксидантної дії з хімічною будовою фенолів. АОА певною мірою залежить від міцності О—Н-зв'язку реакційного центру молекули фенолу та активності відповідного феноксильного радикала. Структурними факторами, що підвищують ефективність фенолів як АО, є збільшення кількості електронодонорних замісників в орто- або параположеннях до гідроксильної групи та наявність об'ємних ортозамісників у молекулі, які створюють стеричні перешкоди в реакціях продовження ланцюга феноксильним радикалом.

Отримані на моделі ПОЛ залежності у зміні АОА фенолів відрізняються від подібних для процесів рідиннофазового гомогенного окиснення вуглеводнів. Одержані раніше [1] хемілюмінесцентним методом константи швидкості взаємодії молекул деяких фенолів з пероксирадикалами етилбензолу к (табл.) свідчать про майже однакову ефективність сполук до цих радикалів. Що ж до процесу окиснення фосфоліпідів ЯЖ, то активність фенолів значно відрізняється. Більш активними виявилися просторово-утруднені феноли, для яких величина  $C_{50\%}$  на три порядки менша, ніж для неекранованих (табл.). Це, можливо, є результатом існування в досліджуваній системі інших факторів, що впливають на ефективність АО [5, 6], зокрема пов'язаних з гетерогенністю системи.

Гетерогенність дисперсії ЯЖ обумовлює різний розподіл фенолів між фазами залежно від їх гідрофільноті (або ліпофільноті) [7]. Для визначення цього в роботі методом тонкошарової хроматографії досліджено розподіл фе-

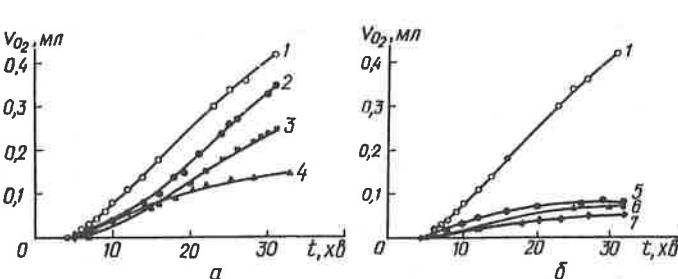
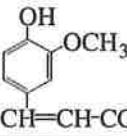
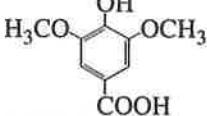
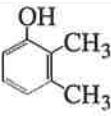
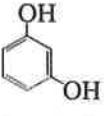
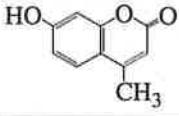
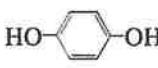
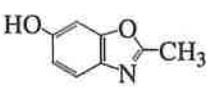
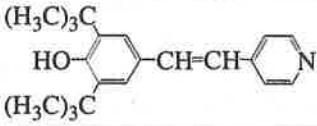
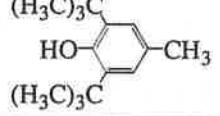
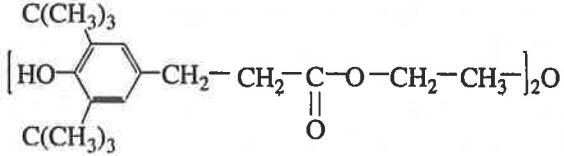
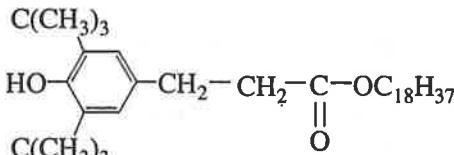


Рис. 2. Вплив концентрації 1,3-діоксибензолу (а) і 2,6-ді-трет.-бутил-4-метилфенолу (б) на кінетику окиснення дисперсії ЯЖ:

1 — без і 2—7 у присутності  $[AO]$ , М: 2 —  $2 \cdot 10^{-4}$ , 3 —  $5 \cdot 10^{-4}$ , 4, 7 —  $1 \cdot 10^{-3}$ , 5 —  $3 \cdot 10^{-6}$ , 6 —  $1 \cdot 10^{-4}$ .  $[Fe^{2+}] = 5 \cdot 10^{-3}$  М, Т — 310 К

нення. Об'єм увібаного кисню знижується з підвищенням у дисперсії вмісту інгібітора (рис. 2). При цьому слід зауважити, що вплив концентрації АО

Параметри АОА ( $k$ ,  $C_{50}$  %) фенолів при окисненні дисперсії ЯЖ і етилбензолу

Формула сполуки	Назва	$C_{50}$ , М 310К	Rf	$k, [1] 333$ К $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
	Ферулова кислота	$2,7 \cdot 10^{-3}$	0,04	$1,6 \cdot 10^4$
	Бузкова кислота	$2,5 \cdot 10^{-3}$	0,05	$4,0 \cdot 10^4$
	2,3-Диметил-фенол	$2,0 \cdot 10^{-3}$	0,48	—
	1,3-Діокси-бензол	$9,0 \cdot 10^{-4}$	0,02	—
	4-Метил-7-гідрокси-кумарин	$8,5 \cdot 10^{-4}$	0,05	—
	1,4-Діокси-бензол	$5,0 \cdot 10^{-4}$	0,02	—
	2-Метил-6-гідрокси-бензоксазол	$4,5 \cdot 10^{-4}$	0,08	—
	4-(3,5-Ди-т.-бутил-4-оксицириль)-піridин	$5,0 \cdot 10^{-5}$	0,85	—
	2,6-Ди-т.-бутил-4-метилфенол (іонол)	$3,5 \cdot 10^{-6}$	0,87	$1,3 \cdot 10^4$
	Фенозан-28	$3,3 \cdot 10^{-6}$	0,51	$1,5 \cdot 10^4$
	Ірганокс-1076	$2,5 \cdot 10^{-6}$	0,90	$0,9 \cdot 10^4$

ялів між нерухливою гідрофільною (силікагель) та рухливою гідрофобною (суміш органічних розчинників: хлороформ—бензол—гексан) фазами. Величина ко-ефіцієнта утримання Rf, наведена у таблиці, є характеристикою гідрофобності речовини. Збільшення АОА корелює із зростанням значень Rf. Ліпофільність фенолу сприяє кращій розчинності АО в масляній фазі, що складається з гідрофобних залишків насыщених та ненасичених вищих жирних кислот, підвищенню локальної концентрації фенолу безпосередньо в субстраті окиснення і, як наслідок, зростанню його антиоксидантної дії. Більш гідрофільні АО (ферулова та бузкова кислоти) концентруються переважно у водній фазі і тому неспроможні ефективно впливати на процес окиснення, що відбувається в масляній фазі.

## Висновок

Встановлено, що при залізоініційованому окисненні дисперсії фосфоліпідів ЯЖ у фосфатному буфері найбільш ефективними як антиоксиданти є жиророзчинні просторово-утруднені феноли — іонол та його похідні.

1. Белая Н. И., Овчарова О. Ю., Николаевский А. Н. и др. // Теорет. и эксперим. химия. — 2004. — Т. 40, № 4. — С. 227—232.
2. Клебанов Г. И., Любцикий О. Б., Михайловская А. А. и др. // Биолог. мембрани. — 2002. — Т. 19, № 2. — С. 160—169.
3. Николаевский А. М., Філіпенко Т. А., Книга О. П. та ін. // Міжнар. конф. «Сучасні проблеми фізичної хімії»: Тези доп. — Донецьк, 2004. — С. 122.
4. Antolovich T., Prenzler P. D., Patsalides E. et al. // Analyst. — 2002. — № 727. — Р. 183—198.
5. Frankel N. // Fett/ Lipid. — 1999. — Vol. 101, № 12. — S. 450—455.
6. Rise-Evans C. A., Miller N. J., Palanga G. // Free Radical Biology and Medicine. — 1996. — Vol. 20, № 7. — Р. 933—956.
7. Von Gadow A., Joubert E., Hansmann C.F. // Food Chemistry. — 1997. — № 60. — Р. 73—77.

Надійшла до редакції 25.04.2005.

*A.N.Николаевский, Т.А.Филиппенко, О.П.Книга, Н.Ю.Грибова*

## ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНОЛОВ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ФОСФОЛИПИДОВ ЯЧНОГО ЖЕЛТКА

**Ключевые слова:** пероксидное окисление, фенолы, антиоксидантное действие, газоволюметрический метод

Исследована антиоксидантная активность ряда фенольных соединений природного и синтетического происхождения на модели железоинициированного окисления молекулярным кислородом дисперсии фосфолипидов яичного желтка в фосфатном буфере при газоволюметрическом контроле за процессом. Эффективность фенолов в данной системе отличается от таковой в процессе жидкофазного гомогенного окисления углеводородов.

*A.N.Nikolayevsky, T.A.Philippenko, O.P.Kniga, N.U.Gribova*

## ANTIOXIDANT ACTION SPECIALITIES OF PHENOLS AT EGG YOLK PHOSPHOLIPIDS OXIDATION

### SUMMARY

Antioxidant activity of some natural and synthetic phenolic compounds using model of ironinitiated oxidation by molecular oxygen of egg yolk phospholipids dispersion in phosphate buffer under gasometric control of a process has been studied. Phenols effectiveness in such system differs from that one in the process of hydrocarbons liquid-phase homogeneous oxidation.



*O.М.ГРИЦЕНКО, д-р фармац. наук, проф., В.С.ПИЛИПЧУК,  
В.І.ТОДОРОВА, канд. фармац. наук, І.В.МОСПАН*

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,  
Науково-виробниче товариство з обмеженою відповідальністю «Екомед»*

## **ФІТОКОНЦЕНТРАТИ СЕРІЇ «ДЖЕРЕЛО» ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОРИ**

Фітоконцентрат «Джерело» виробництва НВТОВ «Екомед» є біологічно активною добавкою (БАД) з унікальними загальнозміцнюючими, протизапальними та імуномодулюючими властивостями, що успішно використовується в комплексному лікуванні багатьох захворювань. Експериментально фітоконцентрат вивчався на сучасних моделях в Інституті фармакології і токсикології, Інституті кардіології ім. М.Д.Стражеска та Інституті онкології та радіології АМН України, де були отримані достовірні дані, що підтверджують його імуномодулюючу дію (наукові звіти лабораторій).

Можливості отримання імуномодуляторів ентерального застосування інтенсивно почали вивчати у 80-х роках минулого століття. З природних джерел найбільш перспективними виявилися полісахариди рослинного та мікробного походження. Найбільш результативними були численні дослідження рослин роду Ехінацея, що дало можливість розробити багато препаратів з квіток, трави та коренів ехінацеї пурпурової з декларованою імуномодулюючою або загальностимулюальною активністю [1, 3].

Хоч імуномодулююча активність полісахаридних фракцій ехінацеї була багато разів доведена, препарати з цієї рослини (більше 280 моно або комбінованих алопатичних та гомеопатичних лікарських засобів) різноманітні за хімічним складом, що зумовлено сировинними і технологічними особливостями їх отримання. В комплексі водорозчинних полісахаридів ехінацея містить слиз, інулін, крохмаль, пектин. З низькомолекулярних біологічно активних сполук (БАС) в надземній частині рослини містяться флавоноїди, зокрема похідні кверцетину, фенолкарбонові кислоти, антоціани, харчові таніни пірокатехінової групи, алкалоїди та алкалоїдоподібні речовини. Характерним є склад ліпофільних речовин ехінацеї: ефірна олія, алкаміди ненасичених жирних кислот, поліїнові сполуки, фітостерини, смоли. В надземній частині містяться також кумарини та мікроелементи [3].

У принципі будь-який із згаданих класів може зумовити виражений вплив на імунну систему. Вважається, що на основі ефірних олій можна розробляти імуномодулюючі препарати, оскільки вони мають високу антиоксидантну активність [2]. Остання характерна також для флавоноїдів різної хімічної будови [4] і реалізується через механізм впливу на циклоксигеназу (1-й шлях) та на ліпоксигеназу (2-й шлях), внаслідок чого проявляється протизапальна та антиалергічна дія флавоноїдів, а також інші фармакологічні ефекти. В роботі, що цитується [4], показані переваги рослинних засобів у їх дії на імунітет. Наприклад, кверцетин інгібує синтез простагландинів, а рутин (рамноглюкозид кверцетину) стимулює. В рослинній сировині кверцетин міститься в дуже незначних кількостях, але він вивільнюється при ферментативному гідролізі, вочевидь у потрібний момент і у потрібній для організму кількості. Механізм взаємодії фенолів з простагландин-синтетазою пов'язаний з антиоксидантними властивостями кожної сполуки. З одного боку, відновні властивості цих сполук стимулюють синтез простагландинів, а з другого, — феноли зв'язують перекисні сполуки (фагоцитоз  $O_2$  та  $H_2O_2$ ), тобто діють протилежно. Отже, в засобах природного походження закладено

механізм регуляторної дії, насамперед компонентів рослинної їжі, на функції усіх систем організму, у т.ч. і на імунну систему.

Вивчаючи протизапальну активність рослинних компонентів, Вагнер [5] також відзначив найвищий інгібуючий ефект на циклоксигеназу та на ліпоксигеназу у класу фенольних сполук (флавоноїди, дубильні речовини, фенолкарбонові й оксикоричні кислоти) та у аналогів арахідонової кислоти (алкаміди, ретиноїди, тіосульфонати та ін.). Однак, на думку автора, протизапальна активність деяких тритерпенових кислот, сесквітерпенових лактонів і полісахаридів може бути спричинена їхнім імуномодулюючим впливом на комплемент та/або на популяцію Т-лімфоцитів. Механізм цього впливу невідомий, однак всі ці БАС можуть бути застосовані при аутоімунних процесах. Тритерпенові сапоніни солодки та інших рослин пригнічують деградацію наднірників і втручаються в метаболізм арахідонової кислоти. Такі компоненти ефірних олій, як евгенол, тимол, карвакрол з чебрецю і тим'яну, діють як аналоги саліцилатів; гвяякол, що міститься, наприклад, у плодах ялівцю, виступає як аналог парацетамолу (діє при наявності адреналіну); сесквітерпенові лактони рослин з родини Asteraceae індукують активність гранулоцитів і, напевно, пригнічують метаболізм арахідонової кислоти і т.д.

Фітоконцентрат «Джерело» містить у своєму складі біологічно активні сполуки з 25 лікарських рослин, у т.ч. і з трави ехінацеї. Кожен з видів сировини має свій збалансований природою набір компонентів, що включає практично всі класи сполук, за винятком сильнодіючих, які зустрічаються лише в окремих видах. За вмістом ефірних олій лідирують такі види, як кореневища та корені аїру, оману, трави материнки, полину (містить сесквітерпенові лактони), трава деревію, чебрецю, листя шавлії, плоди ялівцю, фенхелю та ін. У цих же компонентах, в листі подорожника, траві спориші, сухоцвіту багнового, череди, звіробою, в кореневищі перстачу та в чазі міститься велика кількість різноманітних фенольних сполук. Кореневище та корінь родіоли рожевої містить цінну ефірну олію з інтенсивним запахом рози, а також набір глікозидів коричного спирту з високою антиоксидантною активністю. Корінь солодки забезпечує перехід до композиції тритерпенових сапонінів, стимулюючі гіркоти трави золототисячника та кореня кульбаби забезпечують інтенсивну детоксикацію організму і вивільнення рецепторів для нормалізації метаболізму. Полісахариди містяться практично в усіх видах сировини, але для прояву імуномодулюючої дії важливими полісахаридними компонентами є корінь кульбаби, листя подорожника, трава ехінацеї, череди, сухоцвіту багнового. Одночасно фітоконцентрат є полівітамінним засобом, оскільки до його складу входять БАС листя кропиви, квіток нагідок, плодів обліпихи та шипшини.

Склад фітоконцентрату збалансовано таким чином, що частка сировини кожного конкретного найменування, а також сумарна концентрація рослинної сировини в продукті є втричі нижчою, ніж у відомих спирто-водних настоянках з аналогічної сировини, що використовуються як лікарські засоби. Це дає підстави розглядати фітоконцентрат як харчовий продукт, що сприяє оздоровленню організму.

Спеціалісти НВТОВ «Екомед» розробили ще кілька модифікацій фітоконцентрату «Джерело».

«Джерело-Пі» має підвищений вміст БАС із листя кропиви, плодів шипшини, ялівцю та фенхелю, а також із трави ехінацеї та з чаги. Вміст БАС із нагідок, трави деревію та полину знижений. Виключені зі складу одинадцять компонентів, додатково введені шість, серед яких корінь елеутерокока (містить елеутерозиди тритерпенової та фенольної будови), плоди калини (містять тритерпенові сапоніни, вітаміни і фенольні сполуки типу лігнанів), листя аloe, суниці, бруньки берези і трава чистотілу — відомий гепато- і онкопротектор.

Розроблені і вивчаються інші варіанти фітоконцентрату з деякими змінами доз та доповненнями.

## Висновок

Імуномодулюючі властивості фітоконцентрату «Джерело» мають достатнє наукове обґрунтування, що дозволяє використовувати його як оздоровчий харчовий продукт при різних патологічних станах.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. — М.: Новая волна, 2000. — Т. 2. — С. 189—197.
2. *Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К.* Биологическая активность эфирных масел. — М.: Медицина, 1987. — 144 с.
3. *Рибак О.В. // Ліки України.* — 2000. — № 1—2. — С. 42—44.
4. *Alkaraz M.J., Ferrandiz M.L. // J. Ethnopharmacology.* — 1987. — Vol. 23, № 3. — P. 209—229.
5. *Wagner H. // Planta medica.* — 1989. — Vol. 55, № 3. — P. 235—241.

Надійшла до редакції 10.06.2005.

*Е.Н.Гриценко, В.С.Пилипчук, В.И. Тодорова, И.В.Моспан*

## ФІТОКОНЦЕНТРАТИ СЕРИЇ «ДЖЭРЭЛО» КАК ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Обсуждены иммуномодулирующие свойства фитоконцентратов серии «Джэрэло» производства НВООО «Экомед» на основании химического состава исходного растительного сырья и биологической активности соединений разных химических групп, входящих в состав этой биологически активной добавки.

*O.M.Grytsenko, V.S.Pilipchuk, V.I.Todorova, I.V.Mospan*

## PHYTOCONCENTRATES SERIES «DZHERELO» AS IMMUNOMODULATORS

### SUMMARY

On the grounds of analyses the chemical content vegetative raw materials, which uses for product of the phytoconcentrates series «Dzherelo», and biological activity of the different chemical connections after the special technological process was discussed the immunomodulate activity this biologically active additive.



## ШАНОВНІ ДРУЗІ!

*Розпочинається передплата  
на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»  
на 2006 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*
- ◆ *ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24, 279-27-13*

*Редакція*