

ISSN 0367-3057

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 · 2006

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Н.О. ВЕТЮТНЄВА, д-р фармац. наук, професор, 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, професор, Т.В. КОВАЛЬЧУК, канд. фармац. наук, О.П. ЛАЗАРЄВ, д-р біол. наук, А.П. ЛЕБЕДА, канд. с.-г. наук, М.О. ЛЯПУНОВ, д-р фармац. наук, І.А. МАЗУР, д-р фармац. наук, О.Ю. МАКОВЕЦЬКА, д-р фармац. наук, Ф.І. МАМЧУР, д-р мед. наук, Б.Л. ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, В.В. ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, Ю.В. ПІДПРУЖНИКОВ, д-р фармац. наук, В.І. ПРОКОПІШИН, д-р фармац. наук, О.І. РУДЕНКО, В.П. СОБОЛЕВСЬКИЙ, А.Л. СЯТИНЯ, В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, професор, Ф.П. ТРІНУС, д-р мед. наук, І.С. ЧЕКМАН, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН і АМН України, В.Т. ЧУМАК, канд. хім. наук



ШАНОВНІ ДРУЗІ!

***Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»
на друге півріччя 2006 року 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, 417-87-67***
- ◆ ***ТОВ «Фірма «Періодика», тел./факс (044) 278-00-24,
278-61-65***

Редакція



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

Двомісячний
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.

ТРАВЕНЬ—ЧЕРВЕНЬ

2006 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

ЗМІСТ

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

Посилкіна О.В., Яремчук О.А., Дегальцев Д.В. Актуальні проблеми концентрації фармацевтичного бізнесу в умовах загострення конкуренції на світовому та внутрішньому ринках.	3
Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К. Наукове обґрунтування системи регіонального управління лікарським забезпеченням населення.	8
Мнушко З.М., Левченко І.П., Ольховська А.Б. Методика визначення ставлення кінцевих споживачів до лікарських засобів.	16

З ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ КАДРОВОЇ СИСТЕМИ У ФАРМАЦІЇ

Галій Л.В., Толочко В.М. Історичний аналіз нормативно-правових зasad визначення та розподілу обов'язків спеціалістів фармації.	22
---	----

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

Слабий М.В. Вивчення соціальної складової професійної діяльності фармацевтів.	28
--	----

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Шматенко О.П., Будникова Т.М. Функціональне моделювання процесу приймання лікарських засобів на військово-медичних складах.	32
---	----

ОСНАЩЕННЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ В УМОВАХ

НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Євстратьев Є.Є., Олійник П.В. Комплекс технічних засобів для проведення інфузійної терапії і введення ін'єкційних розчинів в умовах надзвичайних ситуацій.	38
---	----

ДО ПИТАННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ

Власенко І.А., Коритнюк Р.С., Руденко В.В. Методичні підходи до розробки технологічних інструкцій виготовлення лікарських засобів в умовах аптек.	43
--	----

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Шаповалова В.О., Гудзенко А.О., Шаповалов Вал.В., Шаповалов В.В. Фармацевтичне право — комплексна галузь права України.	47
--	----

ЮВІЛЕЙ

Професору Любові Іванівні Петруш — 60 років.	54
---	----

ОГЛЯДИ

Щербаков О.Б., Корчак Г.І., Скороход І.М., Сурмашева О.В., Міхієнкова Г.І. Препарати Йоду: вчора, сьогодні і завтра.	55
---	----

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Павлій О.О., Кобзар Н.П., Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жегунова Г.П., Антоненко О.В. Методи синтезу, будова та біологічна активність заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксиfenіл)антронілової кислоти.	68
--	----

Бляжеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю. Кількісне визначення вікасолу в лікарських формах методом хемілюмінесценції.	74
--	----

Лук'янчук В.Д., Бабенко М.М. Порівняльна фармакокінетична характеристика координаційної сполуки германію з нікотинамідом у нормі та при гострій інтоксикації динітротропокрезолом.	79
---	----





Гудзь Н.І. Технологія глюкозолактатного розчину для перитонеального діалізу, що містить 1,5 % моногідрату глюкози та іони калію.....	83
Кучеренко Н.В., Дем'яненко В.Г. Дослідження умов вилучення діючих речовин і товарознавчий аналіз сировини гриба Плеврота черепичастого.....	86
Герасимов В.М., Мазулін О.В., Денисенко О.М. Амінокислотний склад ефіроолійних видів роду Дерев'їй флори України.	90
Рибак О.В., Данілайченко В.В. Мікробіологічне дослідження екстрактів ехінацеї пурпурової та рудбекії роздільнолистистої.	93
ФАРМАКОТЕРАПІЯ	
Сметаніна К.І., Кузм'як О.Б. Місце органічних нітратів у профілактиці захворювань серцево-судинного профілю.	98

До відома авторів!

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

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

Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України

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

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

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

Фармацевтичний журнал № 3, травень—червень, 2006. 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 24.05.2006. Підписано до друку 22.06.2006. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,95. Зам. 6-1002.

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

МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

УДК 338.45-230.047

О.В.ПОСИЛКІНА, д-р фармац. наук, проф.,
О.А.ЯРЕМЧУК, канд. фармац. наук, Д.В.ДЕГАЛЬЦЕВ, викладач

Національний фармацевтичний університет

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО БІЗНЕСУ В УМОВАХ ЗАГОСТРЕННЯ КОНКУРЕНЦІЇ НА СВІТОВОМУ ТА ВНУТРИШНЬОМУ РИНКАХ

У сучасній системі світових товарних ринків специфічна, унікальна роль належить фармацевтичному сегменту. По-перше, це — багатофункціональний сегмент, який забезпечує вирішення не тільки економічних, але і важливих соціальних проблем, пов’язаних з охороною здоров’я, отже, зачіпає інтереси національної безпеки країни.

По-друге, це відносно стійкий та динамічний сектор ринкової економіки, який менше за інші схильний до циклічних коливань ринкової кон’юнктури. Ця особливість зумовлена тим, що фармацевтична продукція завжди (за будь-яких економічних, соціальних, політичних умов) затребувана всіма соціальними категоріями та віковими групами населення. Затребуваність лікарських засобів (ЛЗ) постійно зростає, що пов’язано із збільшенням чисельності населення і, насамперед, громадян похилого віку, загостренням екологічних проблем та появою нових хвороб (САРС, пташиний грип та ін.), а також зміною підходів та методів до лікування давно відомих хвороб [5].

По-третє, це один з найрентабельніших сегментів світової економіки.

По-четверте, фармацевтичний сегмент характеризується високою наукомісткістю. Як наслідок — фармацевтичні компанії з року в рік витрачають усе більші суми на проведення наукових досліджень, а також на рекламу [16].

По-п’яте, сучасний фармацевтичний сегмент — один з найбільш глобалізованих, з високим рівнем інтернаціоналізації та транснаціоналізації (табл. 1) [15].

Таблиця 1

Індекс транснаціоналізації (IT) підприємницької діяльності найбільших фармацевтичних компаній

Компанії	Країни	IT, %	Активи		Продажі		Чисельність зайнятих, тис. чол.	
			загальні	зарубіжні	загальні	зарубіжні	загальні	зарубіжні
«Astra Zeneca»	Великобританія	86,9	18	15	15,8	15,01	57	47
«Azko Nobel»	Нідерланди	84,9	10,9	8,6	12,6	11,9	68,4	55,6
«Roche»	Швейцарія	79,7	42,47	22,96	17,54	17,23	64,76	56,1
«Novartis»	Швейцарія	74,4	36,7	16	21,5	21	87,24	71,4
«Bayer»	Німеччина	67,7	33,92	21,29	28,82	24,87	122,1	65,9
«Pharma & Upjohn»	США	66,6	10,4	6,8	6,6	6,4	30	19,4
«Glaxo SmithKline»	Великобританія	55,4	27,45	11,55	27,01	18,53	107,52	58
«Aventis»	Франція	53,7	38,14	19,26	20,94	14,09	102,49	44,48
«Pfizer»	США	51,1	33,5	19,1	29,4	10	90	56
«Johnson & Johnson»	США	43,7	34,25	14,44	29,85	12,14	101,9	49,34
«American Home Product»	США	41,3	20,6	6,9	14,2	6,1	60,5	28,9
«Merck»	США	33,4	40,16	11,65	40,36	7,29	49,3	26,2

Індекс транснаціоналізації — це середньозважена величина трьох коефіцієнтів: відношення активів, продажів та чисельності зайнятих за рубежем, відповідно, до загальних активів, продажів та чисельності зайнятих у транснаціональних компаніях (ТНК).

Останнім часом вітчизняний фармацевтичний бізнес в Україні зазнає суттєвих змін, пов'язаних з поступовим переходом фармацевтичної галузі на правила належних практик (GMP, GDP, GCP та ін.). Крупномасштабна реорганізація галузі є однією з головних умов збереження в Україні внутрішнього фармацевтичного ринку, створення ефективної системи лікарського забезпечення і можливості виходу вітчизняних виробників на ринки зарубіжних країн [6, 7].

Головний елемент витрат підприємств у зв'язку з впровадженням GMP, за оцінками фахівців, пов'язаний з удосконаленням виробничого обладнання. І залежно від вибору підприємством певного варіанту реорганізації (реконструкція діючого виробництва, придбання ліній транснаціональних компаній, що вже були у вжитку і реалізуються ними у зв'язку із скороченням виробничих потужностей) діапазон витрат оцінюється в межах від 1 до 18 млн. дол. Оскільки вітчизняна фармацевтична промисловість не володіє такими фінансовими ресурсами, то виникає питання щодо проблеми обґрунтування зваженої галузевої стратегії переходу на стандарти GMP [8].

Безумовно, що для провідних фармацевтичних підприємств, які мають намір розвивати експортні ринки ЛЗ, досягнення відповідності європейським стандартам GMP є необхідною умовою для організації збути на ринках інших країн.

Щодо фармацевтичних підприємств, які орієнтуються виключно на вітчизняні ринки, то, на думку деяких фахівців, мотивації для досягнення відповідності європейським стандартам тут менше, оскільки пов'язані з цим значні витрати можуть зумовити суттєве зростання цін на ЛЗ, що зменить доступність їх для більшості верств населення України.

Інша точка зору полягає в тому, що впровадження GMP забезпечить гарантію якості ЛЗ і створить умови для захисту інвестицій від масового виробництва низькоякісної, але дешевої продукції, яка насправді не забезпечує лікувального ефекту, а тільки відволікає кошти населення [8]. Але безумовно, що, з точки зору забезпечення інтересів пацієнтів, існує реальна мотивація для поліпшення якості ЛЗ, які виробляються і продаються в Україні.

Вирішення проблеми крупномасштабної реструктуризації фармацевтичної галузі України можливе лише за умов збереження внутрішнього фармацевтичного ринку, частка якого за останні роки скоротилася з 45 % до 24 %. За цих умов актуальним стає підвищення конкурентоспроможності вітчизняних фармацевтичних виробників шляхом розвитку процесів концентрації та інтеграції.

У даній публікації ми поставили собі за мету оцінити активність концентраційних процесів, які мають місце у фармацевтичній галузі України, Росії, Республіки Білорусь та Казахстані. Слід відмітити, що дотепер у науковій літературі немає загально визнаної точки зору щодо визначення такого поняття, як концентрація галузі. Автори поділяють думку, що концентрація галузі — це ступінь централізації об'ємів виробництва (продажу) продукції або надання послуг у масштабі всієї галузі, а також суб'єктів господарювання [4, 14].

При здійсненні дослідження рівня концентрації фармацевтичної галузі важливим питанням є вибір показників, за допомогою яких здійснюватиметься оцінка.

У теперішній час у світовій теорії та практиці існує декілька підходів до проведення подібних оцінок. Класифікація найбільш уживаних показників для

оцінки рівня концентрації галузі наведена на рис. 1 [4, 11]. З рис. 1 видно, що при оцінці рівня концентрації галузі використовуються як відносні, так і абсолютні показники.

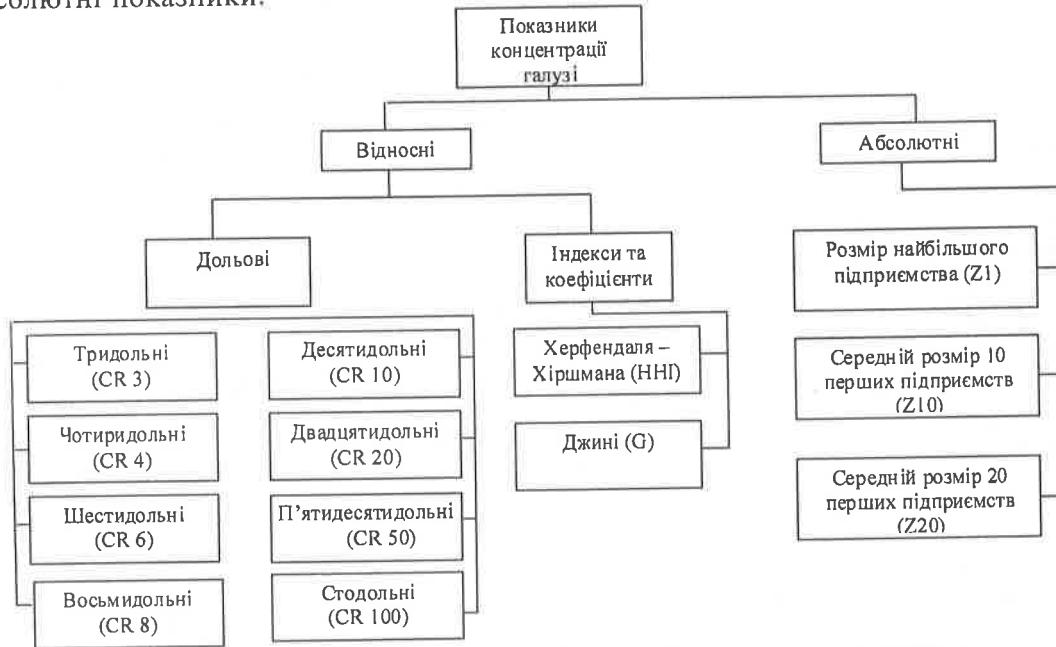


Рис. 1. Класифікація підходів до оцінки рівня концентрації фармацевтичної галузі

Серед відносних показників, які застосовуються для подібної оцінки, найбільш розповсюжені дольові показники (CR), які розраховуються за формuloю

$$CR_n = \frac{OR_1 + OR_2 + \dots + OR_n}{OR},$$

де OR_1, OR_2, \dots, OR_n — об'єм продажу (виробництва) продукції відповідно першим, другим та n -им найбільшими підприємствами на ринку галузі;

OR — загальний об'єм продажу (виробництва) продукції на ринку галузі всіма підприємствами [9].

До недоліків дольового показника концентрації варто віднести його «нечутливість» до різноманітних варіантів розподілу часток ринку між підприємствами. Певною мірою зменшити цей недолік дозволяє індекс Херфендаля-Хіршмана (HHI), який розраховується за формулою

$$HHI = p_1^2 + p_2^2 + \dots + p_k^2, \quad k = 1, 2, \dots, n,$$

де p_1 — частка ринку k -го підприємства, визначена у відсотках.

Із зростанням рівня концентрації в галузі індекс Херфендаля-Хіршмана зростає та навпаки.

Згідно з розрахунками, здійсненими М.Ш.Книшом, безпечним, з точки зору монополізації ринку, є рівень $HHI < 1000$, що передбачає наявність 10 та більше конкурючих фірм, при цьому частка найбільшої з них не може перевищувати 31 %, двох найбільших — 44 %, трьох — 54 %, чотирьох — 63 % [4].

Крім зазначених показників, у світовій практиці для подібних оцінок використовується також коефіцієнт Джині (G), який розраховується за формулою

$$G = \left(\frac{1}{n} \right) \cdot \sum |(i-1) \cdot A_i - i \cdot A_{i+1}|, \quad i = 1, \dots, n,$$

де A_i — накопичене (кумулятивне) значення часток найбільших підприємств галузі;

n — загальна кількість підприємств, які реалізують продукцію [11].

На підставі розглянутих показників авторами була здійснена оцінка концентрації фармацевтичного бізнесу в чотирьох країнах: Україні, Росії, Республіці Білорусь та Казахстані [3]. Результати проведених розрахунків наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Рівень концентрації фармацевтичної галузі у досліджуваних країнах СНД за даними 2003–2004 років

Показник концентрації	Країна, роки		Україна		Республіка Білорусь		Росія		Казахстан	
	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
Тридольні (CR 3)	9,38	10,58	11,76	12,06	10,70	13,6				11,3
Чотиридольні (CR 4)	11,89	13,31	14,84	14,98	13,1	16,6				14,51
Шестидольні (CR 6)	16,32	18,36	20,05	20,76	17,6	21,9				20,34
Восьмидольні (CR 8)	20,57	22,91	24,70	25,45	21,6	26,5				25,02
Десятидольні (CR 10)	24,64	26,93	29,17	29,61	25,0	30,8				29,45
Двадцятидольні (CR 20)	38,74	42,0	42,8	44,6	36,1	49,2				45,1
Індекс Херфендаля-Хіршмана	83,00	99,37	113,67	121,45	101,31	135,50				116,83
Коефіцієнт Джині	0,24	0,24	0,28	0,29	0,27	0,31				0,29
Найбільший розмір продажів підприємства, млн. дол.	22,626	31,169	7,211	11,773	132,26	358,4				11,210
Середній розмір продажів 10-ти найбільших підприємств, млн. дол.	17,699	21,859	4,524	5,969	75,15	172,48				8,151
Середній розмір продажів 20-ти найбільших підприємств, млн. дол.	13,913	17,046	3,319	4,496	54,26	137,76				6,242

З даних, наведених у табл. 2, можна зробити висновок, що в жодній з вищезазначених країн СНД фармацевтична галузь не є монополізована, оскільки показник ННІ < 1000, однак в динаміці спостерігається його поступове збільшення.

Слід також відмітити загальну тенденцію, що на три перші компанії у кожній з цих країн припадає приблизно 10 % ринку. В динаміці значення тридольного показника по всіх країнах збільшується. На чотири провідні компанії в кожній з цих країн припадає близько 15 % фармацевтичного ринку. Майже в усіх країнах частка фірми, яка посідає четверте місце, дорівнює приблизно 3 %. Шість перших фірм контролюють майже одну п'яту фармацевтичного ринку. При цьому частка, яка припадає на шість перших фірм, за останній рік зросла майже вдвічі. Слід відмітити, що в Україні частка перших шести фірм менша, ніж частка перших шести фірм у Росії, Республіці Білорусь або Казахстані.

У 2004 р. частка 20-ти перших фармацевтичних компаній у середньому займала приблизно 44 %, тоді як у 2003 р. — лише 39 %. Таким чином, у динаміці помітне зростання концентрації фармацевтичної галузі в усіх досліджуваних країнах. При цьому слід відзначити, що найбільш контролюваній ринок у Росії, де на першу двадцятку припадає 49,2 % усього об'єму ринку; у вартісному виразі це становить приблизно 2750 млн. дол. Ринок України на сьогодні найменш концентрований. Цей висновок підтверджується розрахунками всіх шести дольових показників концентрації (рис. 2). Перший досвід концентрації фармацевтичної галузі в Україні спостерігався лише у березні 2005 р. після об'єднання ВАТ «Київмедпрепарат» і АТВТ «Галичфарм» в корпорацію «Артеріум». У Росії цей процес почався значно раніше — у 2001 р., коли три крупні фармацевтичні підприємства об'єднались у ВАТ «Отечественные лекарства». Але, на думку експертів, в Україні у найближчі роки слід також очікувати активізацію інтеграційних процесів.

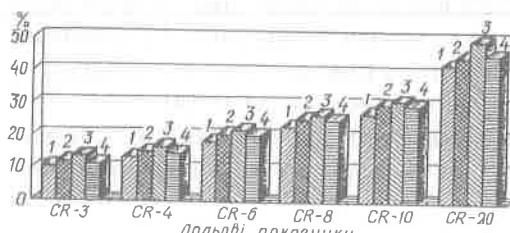


Рис. 2. Значення дольових показників для чотирьох країн СНД за 2004 рік:
1 – Україна, 2 – Республіка Білорусь, 3 – Росія, 4 – Казахстан

Світова практика переконливо демонструє, що економічна могутність конкурючих організаційно-господарських структур повинна бути порівняльною. Тому українська фармацевтична промисловість спроможна буде витримати наступ іноземних корпорацій лише за умови, що сама реструктурується у могутні промислово-фінансові утворення, які будуть тісно взаємодіяти з державними органами і використовуватимуть передбачені законодавством пільги.

Про доцільність об'єднання зусиль вітчизняних фармацевтичних виробників свідчить і ринкова статистика: з 2000 р. жодне вітчизняне фармацевтичне підприємство не збільшило власної ринкової частки, при цьому 20 провідних фармацевтичних виробників протягом шести останніх років щорічно втрачало 1 % ринку. Сьогодні в Україні активно працюють понад 140 вітчизняних виробників ЛЗ, але їх кошти так розпилені, що навіть частка лідера галузі — ЗАТ «Дарниця» у грошовому виразі дорівнює 4,22 % ринку.

Висновки

1. Як свідчать результати проведеного аналізу, процес зливань і поглинань фармацевтичних підприємств в Україні ще не знайшов широкого розповсюдження і висвітлив нерозвинутість концентраційних процесів фармацевтичного бізнесу в Україні, що, безумовно, послаблює конкурентні позиції українського виробника на світовому та внутрішньому ринках.

2. Доведено, що консолідація українських фармацевтичних виробників дозволить укріпити їх конкурентні позиції, розширити їх фінансові можливості, що зрештою сприятиме активізації і прискоренню переходу галузі до вимог Належної виробничої практики.

1. Белошапка В.А., Киреев Л.Д., Лукьяненко Д.Т. и др. Транснациональные корпорации. — Донецк: ДНУ, 2003. — 205 с.
2. Бородаевская А.А. Масштабы превыше всего, или новая волна слияний мировой экономики. — М.: Международ. отношения, 2001. — 208 с.
3. Денисова М.Н., Ишмухаметов А.А., Дмитриев В.А. Фармацевтические рынки в едином экономическом пространстве (по итогам 2004 года). — М.: Ремедиум, 2005. — 80 с.
4. Кизим Н.А., Горбатов В.М. Концентрация экономики и конкурентоспособность стран мира. — Х.: ИД «ИНЖЭК», 2005. — 216 с.
5. Посилка О.В. Інноваційно-інвестиційний розвиток фармацевтичного виробництва: проблеми фінансового забезпечення. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 528 с.
6. Посылкина О.В. // Вестн. Харьков. гос. у-та им. В.Н. Каразина: Эконом. серия. — 1999. — Вып. 423. — С. 74—76.
7. Посилка О.В. // Вісн. фармації. — 1998. — № 1. — С. 79—82.
8. Черних В.П., Посилка О.В., Зайченко Г.В. // Там же. — 2005. — № 1.
9. Czinkota M.R., Ronkainen I.A., Moffett M.H. International Business. — 3-ed. — Orlando: The Dryden Press, 1997. — 748 p.
10. Dunning J.H. The globalization of business: the challenge of the 1990 s. — N.-Y.: Routledge, 1993. — 467 p.
11. Robinson D. Paper presented to Laurentian Economics Department Seminar. — 2002. — № 4. — 17 p.
12. Narula R. // Management International Review: Special Issue. — 1993. — № 3. — P. 85—107.
13. Porter M.E. Competitiveness Strategy: Techniques for Analyzing Industries and Competitors. — N.-Y.: Free Press, 2004. — 396 p.
14. Solvell O., Lindqvist G., Ketels Ch. The Cluster Initiative Greenbook. The Competitiveness Institute. — VINNOVA: Gothenburg, 2003. — 94 p.
15. UNCTAD. World Investment Report 1999: Foreign Direct Investment and the Challenge of Development. — N.-Y.: Geneva, 1999. — P. 78—80.
16. World Investment Report 2002: Transnational Corporation and Export Competitiveness. — N.-Y.: Geneva, 2002. — P. 86—88.

Надійшла до редакції 10.04.2006,

O.V.Посылкина, А.А.Яремчук, Д.В.Дегальцев

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО БИЗНЕСА
В УСЛОВИЯХ ОБОСТРЕНИЯ КОНКУРЕНЦИИ НА МИРОВОМ
И ВНУТРЕННЕМ РЫНКАХ**

Обоснована необходимость оценки уровня концентрации фармацевтического бизнеса в условиях высококонкурентного и насыщенного фармацевтического рынка Украины. Предложены показатели оценки концентрации фармацевтического бизнеса. Проведен анализ уровня концентрации фармацевтической отрасли Украины, России, Республики Беларусь и Казахстана.

O.V.Posilkina, O.A.Yaremchuk, D.V.Degaltsev

**THE PROBLEMS OF ACTUAL CONCENTRATION PHARMACEUTICAL
BUSINESS IN CONDITION GROWTH COMPETITION WORLD
AND INLAND MARKETS**

SUMMARY

The necessity of pharmaceutical business concentration valuation levels in condition of Ukrainian market high competition and saturation has been grounded. The indexes of pharmaceutical business concentration valuation have been offered. There have been defined levels of pharmaceutical branch concentration in Ukraine, Russia, Belarus Republic and Kazakhstan.

УДК 615.1(075.8)

*В.М.ХОМЕНКО, канд. фармац. наук, доц.,
А.С.НЕМЧЕНКО, д-р фармац. наук, проф., І.К.ЯРМОЛА, здобувач*

Національний фармацевтичний університет

**НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ РЕГІОНАЛЬНОГО УПРАВЛІННЯ
ЛІКАРСЬКИМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯМ НАСЕЛЕННЯ**

Ключові слова: регіон, регіональне управління, фармація, моніторинг, лікарське забезпечення

Кінець ХХ — початок ХХІ століття став відправною точкою розвитку нового типу управління — управління, що базується на соціальних новаціях. У цьому аспекті набуває актуальності науково-прикладне завдання щодо впровадження новітніх соціальних технологій у діяльність органів державного управління. Досвід провідних країн світу свідчить, що соціальне життя суспільства раціонально опосередковане і більшість нагальних потреб громадян задовіляють саме в системі регіональних та муніципальних утворень [10]. Відтак значно зростає роль органів регіонального управління, насамперед у соціальних сферах життєдіяльності людини, до яких відносяться охорона здоров'я та фармація. Розгалужена структура суб'єктів регіонального управління, їхня зовнішня і внутрішня інтегрованість призводять до появи багатьох проблем, що потребують відповідного розв'язання, узгодження, координації, врегулювання і нормативно-правового забезпечення.

Завдання щодо розробки і впровадження сучасних соціальних технологій у діяльність органів регіонального управління є принципово новим напрямом наукових досліджень. Його розв'язання спрямоване на вдосконалення механізму державного регулювання регіонального розвитку, організаційне впорядкування управлінської діяльності, раціональне використання соціально-економічного потенціалу територій, створення інноваційного середовища в системі органів регіонального управління тощо.

Стан здоров'я нації залежить від багатьох чинників, серед яких найважливіше місце посідає лікарське забезпечення населення. Реалізація конституційних прав громадян України на охорону здоров'я та гарантований рівень якісного лікарського забезпечення населення потребує наукових обґрунтувань та розробки ефективних механізмів державного та регіонального управління фармацією.

З 2002 року Міністерство охорони здоров'я України на своїх колегіях неодноразово виносило рішення про необхідність державної політики щодо систематичної оцінки рівня лікарського забезпечення населення в областях та регіонах України. Так, 25 листопада 2005 року на виїзній колегії МОЗ України у Харкові була розглянута Дорожня карта системи охорони здоров'я України (фармацевтичний сектор). Серед короткострокових заходів на 2006 рік по забезпеченню раціонального використання лікарських засобів передбачено проведення моніторингу забезпечення населення лікарськими засобами. Для нормативно-правового регулювання передбачається прийняття спеціальної Постанови Кабінету Міністрів України: йдеться про створення та функціонування єдиної інформаційно-аналітичної системи оцінки забезпечення населення лікарськими засобами, які закуповуються за державні кошти та кошти місцевих бюджетів.

Вищезазначене свідчить про актуальність теми дослідження, метою якого є наукове обґрунтування основних понять регіоналістики з урахуванням соціальних чинників розвитку фармації, а також системи показників для оцінки ефективності регіонального управління лікарським забезпеченням населення.

Передусім, потребує уточнення і деталізації розуміння такого складного і багатогранного явища, як регіон. Відсутність погоджених, загальновизнаних змістовних характеристик щодо цього поняття породжує деякі суперечності стосовно його вживання як в науці державного управління, так і у фармації. При існуванні значної кількості наукових досліджень, які стосуються проблематики регіонального розвитку, визначення змістовних характеристик поняття «регіон» і сьогодні залишається відкритим. Велика кількість неоднозначних трактовок залишає обмаль сподівань на винахід такого формулювання поняття «регіон», яке влаштовувало б абсолютно всіх. Інакше кажучи, це поняття визначається, насамперед, як наукова проблема. Поняття «регіон» детерміновано тими питаннями, вивчення яких присвячено дослідження, в даному разі такому соціально-економічному процесу, як лікарське забезпечення населення.

В економічній літературі поняття «регіон» найчастіше асоціюється з просторовим соціально-економічним об'єднанням або територіально-промисловим комплексом, які сформувались у процесі суспільного поділу праці, мають своєрідну структуру виробництва і здатні до самовідтворення [5, 6, 9]. Найбільш загальним для економічного напрямку є визначення поняття «регіон», яке пропонує відомий спеціаліст у галузі регіональної економіки М.Некрасов. На його думку, регіон — це велика територія держави з більш-менш однорідними природними умовами та характерною спрямованістю виробничих сил на основі поєднання комплексу природних ресурсів із сформованою і перспективною соціальною інфраструктурою [6].

Інтерпретації поняття «регіон», що пропонуються фахівцями в галузі науки державного управління, дуже різняться між собою, і за наявними суттєвими ознаками їх можна віднести як до географії, так і до економіки, політології або права. Оскільки предмет дослідження науки державного управління певною мірою пов'язаний з економічними, політичними, соціальними та іншими процесами в суспільстві, доцільно дати визначення поняття «регіон», звертаючись при цьому до теорії соціального управління. Про це, до речі, йдеться у посиланні на словник-довідник «Державне управління»: «З огляду на її (сфери

науки державного управління) міждисциплінарний характер цей процес (державного управління) багато в чому спирається на ідеї, принципи, концепції, закони і теорії, відкриті та розроблені насамперед теорією соціального управління» [2].

Загальним принципом дослідження в теорії соціального управління є, як відомо, принцип системного підходу, що дозволяє поєднати всю сукупність методів та засобів, які допомагають не тільки дослідити властивості та структуру об'єкта в цілому, але і здійснити комплексне його відображення [8]. Виходячи із зазначеного, а також використовуючи певні напрацювання фахівців [4] та враховуючи особливості предмета дослідження, поняття «регіон» як соціально-економічну систему можна представити схематично (рис. 1).

О З Н А К И



Рис. 1. Загальна характеристика поняття «регіон» як соціально-економічної системи

У наведеній схемі згруповано низку системоутворюючих ознак. Цілісність усіх складових регіону проявляється через наявність спільних умов (соціально-економічних, національно-культурних тощо), законодавчо-визначених просторових кордонів, взаємопов'язаної соціальної інфраструктури та наявності органів регіонального управління (місцевого самоврядування). За такого підходу регіон завжди збігається з адміністративно-територіальною одиницею, яка знаходиться на рівні, що є нижчим від загальнодержавного, має власну соціальну інфраструктуру та державні органи управління.

Головною ознакою будь-якої системи є мета. Без наявної мети система втрачає свою сутність. Розглядаючи регіон як соціальну систему, вважаємо, що метою її існування є не лише поступовий розвиток елементів системи, а саме через їх кількісно-якісні зміни і вирішення системою своїх внутрішніх суперечностей щодо життезабезпечення громадян та досягнення відповідних стандартів якості життя.

Оскільки регіон — це адміністративно-територіальна одиниця, на рівень нижча від загальнодержавного, то вона повинна мати функціональні (вертикальні) та організаційно-управлінські (горизонтальні) зв'язки і саме через оптимальне встановлення делегованих повноважень забезпечувати збалансоване управління та паритет інтересів держави і території.

Наступна теза підтверджується сучасною синергетикою. Система через збалансованість своїх параметрів (прагнення порядку) забезпечує пропорційний розвиток елементів, які її складають, не допускаючи диспропорцій у соціально-економічному розвитку. При цьому регіон являє собою складну соціально-економічну систему, інтегровану своїми інститутами як внутрішньо, так і зовнішньо, адже «відкритість» системи досягається лише завдяки інтеграції соціальних інститутів.

Мотивація для соціальної системи вважається вкрай необхідною ознакою. Під мотивом, як правило, мають на увазі те, що спонукає систему на власне самовідтворення та задоволення її актуальних потреб. Разом з тим, у сучасному ринковому суспільстві саме інновація стає рушійною силою прогресу, набуваючи вирішального значення щодо здатності системи на самовідтворення, а інвестиції розглядаються як один з дієвих інструментів інновації. Щодо регіону, то саме через наявність інноваційних технологій (технологічних, фінансових, соціальних, екологічних, управлінських та ін.) можна розраховувати на конкурентні переваги системи на зовнішніх ринках. До них певною мірою відноситься фармацевтичний ринок, який історично у східних та центральних регіонах України є досить розвинутим.

У наведених ознаках знайшли своє відображення найбільш суттєві характеристики такого складного і багатогранного явища, як регіон, де наявність спільніх ознак дозволяє чітко відокремити його просторову складову, а наведені характеристики (цілеспрямованість, динамічність та збалансованість, вмотивованість, ідентифікованість, інтегрованість і організація) дозволяють з'ясувати його соціальну зорієтованість. Цілком поділяючи позицію багатьох науковців з приводу «обережного» використання поняття «система» стосовно терitorіальних об'єднань, вважаємо, що для розкриття змістовних характеристик соціально-економічного розвитку регіону є доцільною саме соціально зорієтована форма відображення сутнісних ознак, що передбачає ідентифікацію суб'єктів регіонального управління фармацією. Слід зазначити, що адекватне відображення ознак в їх однинності та узагальненні можливе лише при використанні системного підходу.

Методологічно регіональне управління в Україні потребує докорінних змін, що викликано суттєвими суперечностями і проблемами в його нормативно-правовому, соціально-економічному та інформаційному забезпечення. Це свідчить про недосконалість сучасної теорії та практики регіонального управління, яке повинно бути зорієтоване на інтереси як держави, так і територіальних громад та окремої людини. Очевидною є необхідність зміни державної політики — від «регулювання соціально-економічного і культурного розвитку територій» до «забезпечення життєдіяльності людини» і, насамперед, у медичній та фармацевтичній допомозі. Слід зазначити, що гарантії в якісному лікарському забезпеченні населення закріплена законодавством про місцеве самоврядування в Україні [3].

Проблеми регіонального управління соціально-економічними процесами трактуються по-різному. Одна група вчених [5, 6] виходить з ототожнення регіональної економіки тільки з розміщенням продуктивних сил, друга [9] — з виділення регіону як частини території держави, третя [1] — з визначення регіонального управління за галузевою ознакою — промисловість, медицина та фармація тощо, при цьому деякі вчені [1] вважають основним в удосконаленні державних механізмів управління регіоном поєднання принципів централізму і демократії, галузевого і територіального планування. Проте, на нашу думку, ці визначення не враховують усіх елементів регіоналістики з огляду на специфіку розвитку національної економіки, її галузей на шляху переходу до ринкової економіки.

Регіональне управління соціально-економічними процесами, з нашої точки зору, доцільно класифікувати як скординований вплив місцевих органів влади на збалансований розвиток території, відтворювані процеси поліпшення добробуту людей, до якого відноситься і рівень лікарського забезпечення населення.

Сутність регіонального управління полягає у вирішенні стратегічних (запобігання криз та стале соціально-економічне зростання) і тактичних завдань (визначення пріоритетів регіональної політики, формування конкурентного середовища тощо).

За умов ринкової економіки сутність регіонального управління змінюється як у стратегічному, так і у практичному плані. Його доцільно охарактеризувати як вид суспільного та соціального управління в межах певної території, що інтегрує в конкретному регіоні загальнодержавне, галузеве та міжгалузеве управління, в т.ч. фармацевтичною галуззю, стратегічне та програмно-цільове, міжрегіональне управління та місцеве самоврядування.

За роки незалежності України відбулися численні, часом протилежні зміни в державних структурах управління фармацевтичною галуззю, зокрема були сформовані та діяли науково-виробниче об'єднання «Укрфармація», відділ лікарського забезпечення МОЗ України, Національне агентство з контролю якості лікарських засобів МОЗ України, Державна служба лікарських засобів та виробів медичного призначення МОЗ України (з 2003 р.). У результаті цих непослідовних змін було втрачено «вертикаль» в управлінні і, як наслідок, з'явилися суттєві проблеми регіонального управління фармацією, а також відповідними соціально-економічними процесами, насамперед лікарським забезпеченням населення [9]. Функції регіонального управління галуззю в різних областях делеговані державними адміністраціями різним органам та структурам влади: виробничим об'єднанням «Фармація» (Луганська, Тернопільська та інші області), комунальним підприємствам «Фармація» (Київ, Кривий Ріг та ін.), фармацевтичному управлінню або відділу (Харківська область), відділу лікарського забезпечення населення Обласного управління охорони здоров'я (Чернівецька область), акціонерним товариствам, аптечним холдингам (Одеська, Донецька області та ін.) тощо. У зв'язку з таким різноманіттям державних структур управління фармацією на рівні області або регіону суттєво відрізняються їх функціональні повноваження. На наш погляд, необхідно визначити основні, обов'язкові повноваження регіональних та місцевих органів самоврядування у фармацевтичній діяльності, що дозволить забезпечити соціальну ефективність лікарського забезпечення населення регіону. До таких повноважень слід віднести:

- формування соціально-економічної політики області (регіону) у фармацевтичній галузі, що повинна передбачати оптимізацію пільгового фінансування лікарського забезпечення населення, залучення додаткових джерел як коштів бюджетів різного рівня, так і коштів підприємств та організацій, фондів медичного страхування; обґрутування регіональної політики доступності та ціноутворення на лікарські засоби; пільгового оподаткування; пріоритетів у кредитуванні фармацевтичних організацій тощо;

- здійснення систематичного моніторингу лікарського забезпечення населення, а також контролю якості фармацевтичної допомоги на відповідній адміністративно-географічній території;

- координація діяльності підприємств, організацій, наукових закладів різних форм власності, що займаються фармацевтичною діяльністю, а також організація та контроль діяльності фармацевтичних організацій, майно яких знаходиться в комунальній власності (в межах визначені компетенції);

- розробка і контроль виконання державних та регіональних програм, спрямованих на поліпшення лікарського забезпечення населення регіону, підвищення доступності, якості та раціонального використання лікарських засобів;

— проведення нагляду за дотриманням законодавчих та нормативно-правових актів про охорону здоров'я населення і фармацевтичну діяльність підприємств та організацій усіх форм власності;

— забезпечення зв'язку з державними органами влади (МОЗ України, Державною службою лікарських засобів та виробів медичного призначення, обласними та міськими управліннями охорони здоров'я та ін.), громадськими та професійними асоціаціями, організаційними структурами області (регіону) різних форм власності.

До найважливіших повноважень державних структур регіонального управління фармацією, на нашу думку, необхідно віднести обов'язкове здійснення систематичного моніторингу показників лікарського забезпечення населення, алгоритм проведення якого розроблено та представлено на рис. 2.

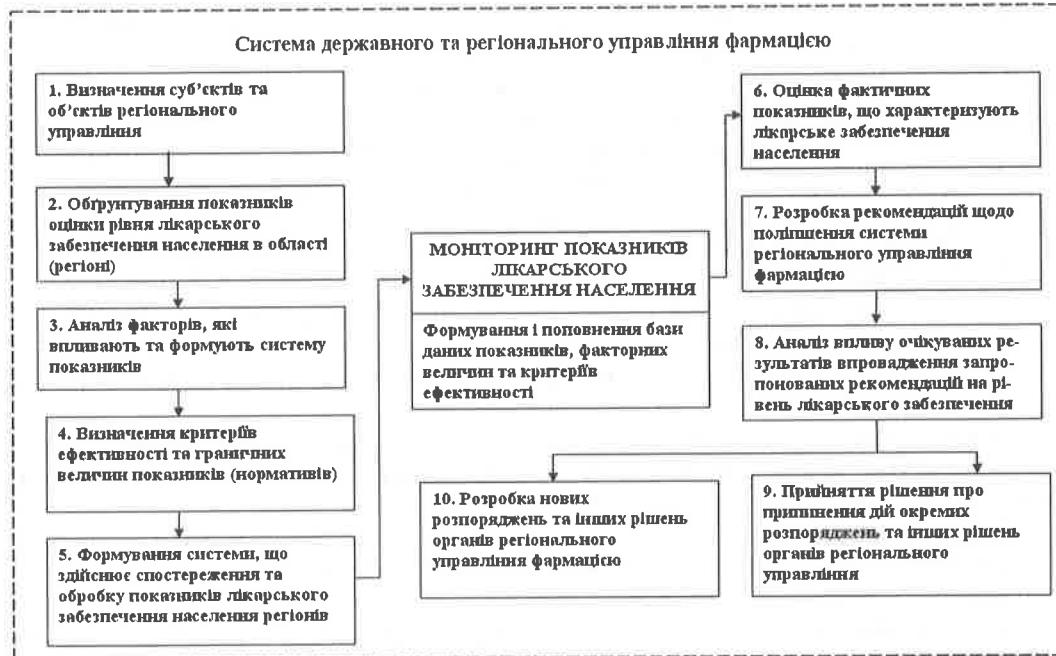


Рис. 2. Алгоритм проведення моніторингу показників лікарського забезпечення населення в системі державного та регіонального управління

Виконання цього функціонального повноваження дозволить суттєво поліпшити якість лікарського забезпечення населення, оскільки буде реалізовано принцип зворотного зв'язку в системі регіонального управління фармацією, що передбачає комплексну оцінку фактичних показників надання фармацевтичної допомоги і розробку відповідних рекомендацій та розпоряджень регіональних структур управління галуззю. Запровадження моніторингу показників лікарського забезпечення населення в усіх областях та регіонах як обов'язкових повноважень регіональних структур управління фармацією дозволить автоматизувати процеси, що розглядаються, та сформувати відповідну базу даних показників, факторних величин та критеріїв ефективності (доступність, якість та раціональне використання лікарських засобів). У проекті, що нами пропонується, центральне місце займає обґрутування системи показників для оцінки ефективності лікарського забезпечення населення області (регіону).

Нами запропонована система показників, яка була обговорена провідними вченими НФАУ і практичними працівниками. Ця система показників представлена 5-ма розділами і 21-м показником, а саме:

I. Оцінка рівня споживання лікарських засобів та виробів медичного призначення

1. Загальне середньостатистичне споживання лікарських засобів та виробів медичного призначення одним мешканцем (за рік, квартал, місяць), у т.ч.:
 - по місту;
 - по сільській місцевості.
2. Середній обсяг бюджетного фінансування на медикаменти в розрахунку на одного мешканця за рівнем видів бюджетів області, міста та району, в т.ч.:
 - по пільговому контингенту амбулаторних хворих;
 - по стаціонарних хворих.
3. Середній обсяг позабюджетного фінансування на медикаменти в розрахунку на одного мешканця.

Якщо в подальшому визначатимуться середньостатистичні показники по Україні, тоді необхідно передбачити представлення регіонами абсолютних показників, наприклад, до п. 1. — загальний обсяг споживання медикаментів та кількість мешканців у регіоні.

II. Оцінка рівня фармацевтичного забезпечення населення в регіоні

4. Загальна кількість аптек, аптечних пунктів та кіосків (з розподілом за формами власності — державна і комунальна, колективна та приватна).
5. Середня кількість населення, що припадає на одну аптеку.
6. Середній обсяг продажу, що припадає на одну аптеку.
7. Питома вага рецептурних ліків у середньому обсязі продажу.
8. Середньостатистичний обсяг продажу (товарообіг), що припадає на одного аптечного працівника за рік, місяць, день (продуктивність праці).
9. Кількість аптек, які виготовляють ліки екстемпорально.
10. Середні обсяги продажу екстемпоральних ліків, що припадає на одну аптеку.

III. Оцінка рівня цін на медикаменти та їх доступності для населення

12. Середній рівень торговельної націнки на всі лікарські засоби, що реалізуються населенню, в т.ч. рівень оптової націнки.
13. Середній рівень торговельної націнки на всі лікарські засоби, що реалізуються лікувально-профілактичними закладами (ЛПЗ), у т.ч. рівень оптової націнки.
14. Середній рівень торговельної націнки на лікарські засоби, ціни на які є державно регульованими, окремо для населення та ЛПЗ.
15. Питома вага (середній рівень) асортименту лікарських засобів, ціни на які підлягають державному регулюванню, в загальному обсязі.
16. Темпи росту (зниження) середнього рівня роздрібних цін на медикаменти для населення та ЛПЗ.
17. Показники доступності лікарських засобів:
 - співвідношення темпів росту роздрібних цін та рівня інфляції;
 - співвідношення темпів росту роздрібних цін та середньої зарплати.

IV. Оцінка кадрового забезпечення спеціалістами з фармацевтичною освітою

18. Кількість фармацевтичних працівників на 10 тис. мешканців, у т.ч. провізорів та фармацевтів.
19. Співвідношення медичних та фармацевтичних працівників, у т.ч. лікарів та провізорів.
- V. Оцінка організації інформаційного забезпечення
20. Кількість спеціалізованих інформаційних підрозділів, у т.ч. їх співвідношення до загальної кількості аптек.
21. Кількість спеціалізованих інформаційних видань, що використовуються аптеками (середньостатистичні дані на одну аптеку).

Безумовно, в подальшому можуть вноситися зміни та доповнення у представлену нами систему показників для оцінки рівня лікарського забезпечення населення регіону державними структурами управління фармацевтичною галуззю.

Висновки

1. В умовах переходу до ринкової економіки сутність регіонального управління змінюється як у стратегічному, так і в практичному плані. Разом з цим, методологія регіонального управління в Україні потребує докорінних змін, насамперед, у галузях економіки, що зорієнтовані на вирішення соціальних проблем, до яких повною мірою відноситься фармація.

2. За роки незалежності України відбулися численні, інколи протилежні зміни в державних структурах управління фармацевтичною галуззю, в результаті цих непослідовних змін було втрачено «вертикаль» управління і з'явилися суттєві проблеми регіонального управління: в областях (регіонах) діють різноманітні органи управління, які мають різні функціональні повноваження.

3. Серед визначених нами основних функціональних повноважень державних структур регіонального управління фармацією важлива роль повинна відводитися здійсненню систематичного моніторингу показників лікарського забезпечення населення. Запропонований алгоритм його проведення та система показників для оцінки рівня лікарського забезпечення населення у разі їх впровадження дозволить реалізувати принцип зворотного зв'язку в регіональному управлінні, в результаті чого має підвищитися ефективність та якість фармацевтичної допомоги.

1. Гранберг А.Г. Основы региональной экономики: Учебник для студентов вузов. — 4-е изд. — М.: ГУ ВШЭ, 2004. — 494 с.
2. Державне управління: Словник-довідник / За загальною ред. В.М.Князєва, В.Д.Бакуменка.— К.: Вид-во УАДУ, 2002. — 228 с.
3. Закон України «Про місцеве самоврядування в Україні» із змінами та доповненнями, внесеними Законами України № 163-XIV від 06.10.1998 р., № 997-XIV від 16.07.1999 р. // Місцеве самоврядування в Україні (Муніципальне право). — К.: Атіка, 2000. — С. 119—210.
4. Кузнецов А.О. // Актуальні проблеми державного управління: Зб. наук. праць. — Х.: Вид-во ХарПІНАДУ «Магістр», 2004. — № 3 (22).— С. 39—46.
5. Морозова Т.Г., Побединя М.П., Поляк Г.Б. и др. Региональная экономика: Учебник для вузов по эконом. специальности / Под ред. Т.Г.Морозовой. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2003. — 512 с.
6. Некрасов Н.Н. Региональная экономика: Теория, проблемы, методы. — 2-е изд. — М.: Экономика, 1978. — 344 с.
7. Немченко А.С., Хоменко В.М. Наукове обґрунтування механізмів державного управління процесом формування національної лікарської політики: Метод. рекомендації. — Х.: НФаУ, 2005. — 22 с.
8. Основы социального управления: Учеб. пособие / Под ред. В.Н.Иванова. — М.: Высш. шк., 2001. — 271 с.
9. Чумаченко Н.Г., Червова Л.Г., Кузьменко Л.М. и др. Региональная промышленная политика: концепция формирования и реализации. — Донецк: ИЭП, 2002. — 303 с.
10. Williamson O.E. // Mechanismus of Governance. — Oxford: Oxford University Press. — P. 322—347.

Надійшла до редакції 12.04.2006.

В.Н.Хоменко, А.С.Немченко, И.К.Ярмола

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ РЕГИОНАЛЬНОГО УПРАВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ НАСЕЛЕНИЯ**

Ключевые слова: регион, региональное управление, фармация, мониторинг, лекарственное обеспечение

Проанализированы наиболее значимые признаки региона как социально-экономической системы. Установлена целесообразность социально ориентированной формы отображения характерных признаков, предусматривающая идентификацию субъектов регионального управления фармацией. Обоснованы основные функциональные полномочия государственных структур регионального управления фармацией, среди которых определяющим является систематический мониторинг показателей лекарственного обеспечения населения.

V.M.Khomenko, A.S.Nemchenko, I.K.Yarmola

SCIENTIFIC GROUNDS OF THE REGIONAL CONTROL SYSTEM
BY THE MEDICINAL PROVIDING OF POPULATION

Key words: region, regional management, pharmacy, monitoring, medicinal providing

SUMMARY

The most meaningful signs of region as socio-economic system have been analysed. Expedience of the socially oriented form of characteristic signs reflection has been set. It's foreseeing authentication of subjects of regional management. Basic functional plenary powers of state regional pharmacy management structures are substantiated. The systematic monitoring of indexes of the medicinal providing of population is determining as the basic among them.

УДК 615.1:339.138(075)

*З.М.МНУШКО, д-р фармац. наук, проф., І.П.ЛЕВЧЕНКО, експерт з маркетингу,
А.Б.ОЛЬХОВСЬКА, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет,
ТОВ «Фармацевтична фірма «Фіто-Лек»*

**МЕТОДИКА ВІЗНАЧЕННЯ СТАВЛЕННЯ КІНЦЕВИХ СПОЖИВАЧІВ
ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарські засоби рослинного походження, позиціонування, комплексна експертна оцінка препаратів, поведінка споживачів, концепція ставлення

З розвитком ринкових відносин та посиленням конкуренції необхідність знання цільового ринку, вміння створювати нові сегменти ринку і зберігати існуючі позиції визначають стабільний стан господарюючого суб'єкта.

Значущість споживача та успіх роботи з ним постійно зростає для кожного підприємства, оскільки воно задовольняє потреби і бажання споживача. Виробничі та оптово-роздрібні підприємства в умовах ринкової економіки повинні вміти формувати та підтримувати попит споживача на свою продукцію та послуги.

Управління поведінкою споживача лікарських засобів є важливою складовою маркетингової діяльності фармацевтичного підприємства. З'ясування основних мотивів придбання ними ліків допоможе фахівцям прийняти ефективні управлінські рішення та розробити моделі поведінки споживачів.

Проблемі вивчення поведінки споживачів лікарських засобів у різні періоди були присвячені дослідження науковців І.А.Грекової, Б.П.Громовика, З.М.Мнушко, В.П.Попович, Л.П.Дорохової, І.В.Пестун та ін. Однак комплексні роботи щодо вивчення та моделювання поведінки споживачів за напрямками, які викладено в даній роботі, не проводилися.

Метою даної роботи є дослідження кон'юнктури вітчизняного ринку седативних лікарських засобів, вивчення ставлення споживачів до седативних засобів рослинного походження та побудова моделі поведінки споживачів. Використано методи експертних оцінок, опитування споживачів, моделювання ставлення споживачів до седативних лікарських препаратів рослинного походження.

У даний час спостерігається тенденція до зростання рівня психопатологічних розладів. В Україні ситуацію, що склалася, потенціюють різні соціально-психологічні та біологічні чинники (соціально-економічні проблеми, глобальна інформаційна перенасиченість, хронічна втома, екологічна ситуація, погіршення якості життя). Це призводить до підвищеної стомлюваності організму, зниження працездатності, дратівливості, напруженості, тривоги, зниження настрою, втрати звичних інтересів, немотивованих страхів, порушень сну тощо. Оптимальними для лікування невротичних станів є седативні засоби рослинного походження. Підвищений інтерес до седативних засобів з боку споживачів обумовлений можливістю самолікування, легкістю їх застосування, простотою дозування, мінімумом протипоказань і побічних ефектів [1, 6, 7, 10].

Асортимент препаратів досліджуваної групи на фармацевтичному ринку України представлений 42 позиціями, 52 фірмами-виробниками з 16 країн. Аналіз пропозицій препаратів на національному ринку свідчить про переважну позицію вітчизняних підприємств (69,2 %). На зарубіжних виробників припадає 30,8 %. Основними країнами, що експортують на фармацевтичний ринок України седативні лікарські засоби рослинного походження, є Словенія, Німеччина та Індія.

Нами проведена комплексна експертна оцінка седативних засобів рослинного походження. З цією метою було проведено анкетне опитування експертів-провізорів у восьми областях України й одержано більше 300 анкет. У результаті проведеного аналізу одержаних даних визначені препарати високого, стабільного і низького попиту. При оцінці ступеня задоволення попиту на препарати досліджуваного асортименту встановлено, що на 48 % седативних засобів рослинного походження (валокордин, адоніс-бром, седавіт, ново-пассит, фіtosед та ін.) попит перевищує пропозицію, для 41 % препаратів (корвалол, екстракт валеріани, нотта, настоянка собачої кропиви та ін.) попит відповідає пропозиції і на 11 % (дорміплант, трипсидант-авант, гербіон заспокійливий, краплі) попит нижче за пропозицію.

Результати оцінки перспективності застосування седативних засобів свідчать про те, що більше половини досліджуваних засобів (76,2 %) є перспективними для застосування. До них відносяться алталекс, настоянка та екстракт валеріани, валокордин, валокормід, геларіум-гіперикум, гербіон заспокійливий, краплі, деприм, дорміплант, корвалдин, корвалол, настоянки півонії та собачої кропиви, ново-пассит, нотта, персен, седавіт, збір заспокійливий № 2 (седативний), фіtosед, краплі Зеленіна.

Основні чинники, що впливають на споживання седативних засобів рослинного походження, — це ефективність і безпека препаратів, рекомендація лікаря і (або) провізора, ціна, відсутність побічних ефектів. Велика частина експертів (54 %) вважає, що седативні засоби рослинного походження потребують реклами. Переважними формами реклами для засобів досліджуваного асортименту, на думку експертів, є змістовні анотації на препарат, проспекти, наукові семінари для фахівців, повідомлення та публікації у спеціалізованих виданнях.

Важливим напрямом ринкової орієнтації фармацевтичних підприємств є визначення позиції товару на ринкових сегментах. Позиціонування товару полягає в тому, щоб, виходячи з оцінок споживачів, виділити на ринку позиції певного товару, здійснити вибір таких параметрів товару і елементів комплексу маркетингу, які, з погляду цільових споживачів, забезпечать його конкурентні переваги. Основні критерії лікарського засобу, що визначають його позиціонування на ринку, подано на рис. 1 [4, 5].

Для визначення ринкової позиції седативних засобів рослинного походження на вітчизняному фармацевтичному ринку використаний метод побудо-



Рис. 1. Критерії лікарського засобу, які визначають його позиціонування на фармацевтичному ринку

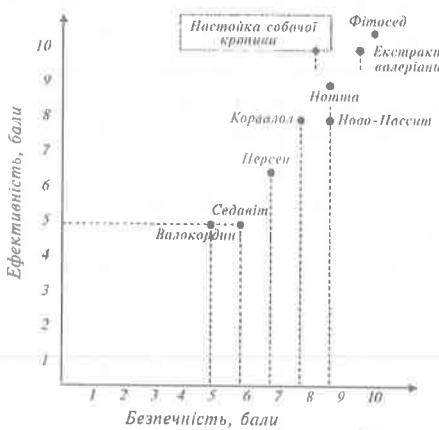


Рис. 2. Карта позиціонування седативних лікарських засобів рослинного походження

новлено, що контингент опитаних — це споживачі різного віку, статі, рівня доходу, рівня освіти і роду заняття. Основну частину споживачів седативних засобів рослинного походження становили особи віком від 18 до 30 років (51 %). Серед споживачів препаратів досліджуваної групи переважали жінки (58 %).

Для найповнішого задоволення переваг споживачів необхідно виявити і проаналізувати потреби, що вже склалися, вивчити закономірності їх розвитку і формування нових потреб [3, 9]. З цією метою в аптечних закладах України було проведено опитування респондентів шляхом анкетування та інтерв'ювання. Результати дослідження свідчать про те, що більшість опитаних споживачів (62 %) відвідують аптеку в міру необхідності. При виборі аптеки 27 % споживачів віддають перевагу зручному місцю її розташування, з них 13 % вибирають аптеку, що знаходиться біля дому, а 14 % — аптеку, що розташована по дорозі з роботи додому. Проведені дослідження показали, що основними причинами придбання лікарських препаратів є розвиток конкретного захворювання (43,6 %),

ви карти позиціонування. На рис. 2 представлена карта позиціонування седативних лікарських засобів, що мають найбільший попит у споживачів на цільовому ринку. В результаті опитування цільової аудиторії встановлені найбільш значущі властивості препаратів, перше місце серед яких займають їх ефективність і безпека. Як уже зазначалось, основне місце на фармацевтичному ринку займають лікарські засоби вітчизняних виробників. Серед лікарських засобів зарубіжних виробників вигідні позиції у препаратів, що виробляються в Чехії, Австрії, Словенії, Німеччині. Схожі позиції на ринку мають препарати «Фітосед», «Настоянка собачої кропиви», «Екстракт валеріані» і «Нотта».

Сучасна концепція маркетингу полягає в тому, щоб кожен аспект маркетингової програми фармацевтичного підприємства, яке прагне вижити і досягти конкурентної переваги на ринку, розроблявся з урахуванням основних закономірностей поведінки споживачів, знання споживчого попиту та його змін у перспективі. Керівництву підприємства слід враховувати психологію формування звичок споживача, чинники організаційного, соціального й особистого впливу на поведінку і переваги споживачів, причини ухвалення споживачем відповідного рішення з метою орієнтації виробництва лікарських засобів на задоволення цих переваг і запитів [2, 11]. При проведенні сегментації споживачів седативних засобів рослинного походження встановлено, що споживачі різного віку, статі, рівня

профілактика захворювання (21,5 %) і необхідність поліпшення самопочуття (20,4 %). Причиною придбання лікарських препаратів у 11,8 % споживачів є вичерпання домашніх запасів певних препаратів; 2,7 % споживачів найчастіше придобають препарати через незадоволення ефективністю ліків, які вони приймають. У ході опитування встановлено, що більшість респондентів (85 %) обізнана з седативними засобами рослинного походження, а 60 % з них застосовують препарати даної фармакотерапевтичної групи.

Більшість споживачів седативних засобів рослинного походження (58 %) віддає перевагу препаратам вітчизняного виробництва. Основними приводами для придбання седативних засобів рослинного походження є різні психопатологічні захворювання (45,7 %) та їх профілактика (28,8 %). Звичайно лікарські засоби седативної дії придобають за порадами друзів, членів сім'ї (16,2 %), а також завдяки рекламі нового лікарського препарату даної групи (9,3 %). При виборі седативних засобів рослинного походження споживачі керуються різноманітними джерелами інформації (рис. 3), і, як свідчать результати проведеного дослідження, основними з них є поради лікаря (22,2 %), консультації провізора (фармацевта) (20,8 %), власна думка споживача (15,8 %), поради членів сім'ї, друзів та колег (11,6 %), реклама на TV (10,9 %).

На наступному етапі наших досліджень було проведено ранжування критеріїв значущості для споживачів окремих параметрів седативних засобів рослинного походження. При виборі цих препаратів для споживачів найбільш важливі такі атрибути: ефективність (15 %), безпека (13 %) та ціна (12 %) лікарських засобів. Споживачі з низьким доходом оцінюють дану ситуацію інакше. Так, для студентів і пенсіонерів рівноцінними за значущістю критеріями є ефективність та ціна препарату. Підприємці, які мають високий дохід, при купівлі ліків насамперед керуються їх безпечністю. Одержані результати дозволили визначити загальну структуру споживчих переваг, з'ясувати, на що звертає увагу споживач при придбанні седативних засобів рослинного походження в першу чергу, які загальні критерії та вимоги впливають на рішення споживача про придбання препаратів.

Центральним поняттям емоційної реакції споживачів на товар є концепція ставлення. Ставленням в дослідженні споживацької поведінки є переконання (як сприятливе, так і несприятливе) споживача, що склалося, щодо ідеї, товару, торгових марок, організації, ситуації або інших маркетингових стимулів [3, 10]. Фармацевтичні підприємства можуть отримати значну вигоду, проводячи вивчення ставлення споживачів до лікарських засобів, торгової марки і т.п. Ставлення споживачів формується в результаті їх особистого досвіду, отримання інформації, засвоєння досвіду інших споживачів. Нами визначено загальне ставлення споживачів до седативних засобів рослинного походження згідно з моделлю ідеальної крапки на прикладі препаратів, що користуються у споживачів найбільшим попитом. Згідно з моделлю ідеальної крапки загальне ставлення споживача до товару або торгової марки може бути вимірює шляхом визначення даної ним реальної оцінки якостей марки або товару, споживацького ідеалу для даних видів ставлення, значущості кожного критерію товару для споживача.

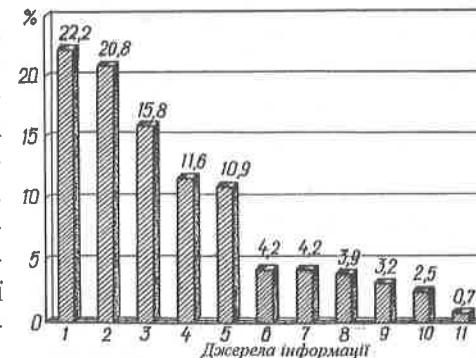


Рис. 3. Джерела інформації, якими керуються кінцеві споживачі при виборі седативних лікарських засобів рослинного походження: 1 — поради лікаря, 2 — консультація провізора (фармацевта), 3 — особиста думка, 4 — поради друзів, членів сім'ї, колег, 5 — реклама на TV, 6 — реклама в ЗМІ, 7 — публікації в спеціалізованих виданнях, 8 — реклама місячні продажу, 9 — інформація в мережі Інтернет, 10 — фармацевтичні довідники, 11 — відвідування виставок, конференцій, наукових семінарів

Різниця між ідеальною і реальною оцінкою кожного критерію, взята з ваговим коефіцієнтом його значущості для споживача, визначає стійкість ставлення. Це може бути виражено за допомогою формули

$$A_{bk} = \sum_{n=1}^n W_{ik} * [I_i - X_{ibk}],$$

де A_{bk} — ставлення споживача k до товару b ;

W_{ik} — показник значущості для споживача k критерію i товару b , бал;

I_i — ідеальне уявлення споживача k про значення критерію i товару b , бал;

X_{ibk} — думка споживача k щодо критерію i товару b , бал;

n — число даних критеріїв.

Чим менша величина A_{bk} , тим вище буде оцінка споживачем k товару b . Найкраще значення ставлення, яке може мати товар (марка), дорівнює нулю, тобто говорить про те, що товар в точності відповідає уявленням споживачів про ідеальний набір атрибутів [3, 8, 9, 11].

Для вимірювання загального ставлення до седативних засобів рослинного походження респондентам пропонувалося зазначити ступінь важливості критерію при виборі препарату й оцінити за семибалльною шкалою такі критерії, як ефективність препарату, його безпечність, раціональна лікарська форма, кількість препарату в упаковці, дозування лікарського препарату, зручність застосування, склад препарату, якість оформлення зовнішнього вигляду упаковки, інформованість про препарат, ціна препарату, наявність змістової анотації, імідж фірми-виробника, а також вказати ідеальне значення, на їх думку, кожного критерію. Результати опитування респондентів з вищезазначених питань наведено в таблиці.

Результатами дослідження загального ставлення кінцевих споживачів до седативних лікарських засобів рослинного походження високого попиту згідно з моделлю ідеальної крапки

Найменування лікарського засобу	Форма випуску	Виробник, країна	Ставлення споживачів до препарату (A_{ik}), бал
Фітосед	Настоянка 100 мл	«Ефект», Україна	0,12
Екстракт валеріани	Табл., п/о, 20 мг № 50	«Борщагівський ХФЗ», Україна	0,23
Настоянка собачої кропиви	Фл. по 25 мл	«Тернопільська ФФ», Україна	0,35
Корвалол	Розчин, фл. по 25 мл	«Фармак», Україна	1,57
Седавіт	Розчин, 100 мл	«Галичфарм», Україна	1,99
Персен	Драже № 40	ЛЕК, Словенія	2,02
Нотта	Фл., 50 мл	«Біттнер», Австрія	2,10
Ново-Пассит	Табл., п/о, № 30	«Галена», Чехія	2,14
Валокордин	Краплі, 20 мл, № 1	КМ, Німеччина	2,16

Виходячи з одержаних результатів досліджень, можна припустити, що такі препарати, як «Фітосед», «Настоянка собачої кропиви» та «Екстракт валеріани», точно відповідають уявленням споживачів про ідеальний набір характеристик даних лікарських засобів. За оцінкою споживачів встановлено, що для препаратів «Корвалол», «Нотта» і «Валокордин» необхідно доповнити зміст анотації на препарат; для препарату «Корвалол» споживачі пропонують змінити упаковку на більш привабливу і яскраву; дозування і ціна препарату «Персен» не відповідають вимогам споживачів; дозування препарату «Седавіт», на думку споживачів, також не відповідає ідеальному значенню. Користуючись даною моделлю, можна передбачити, що споживачі швидше за все готові придбати в аптекі екстракт валеріани, настоянку собачої кропиви і фітосед. Наведену методику визначення ставлення споживачів доцільно використовувати при плануванні інноваційної діяльності фармацевтичних підприємств і при фор-

муванні асортименту лікарських засобів в оптово-роздрібному сегменті. Результати дослідження поведінки споживачів лікарських засобів також свідчать про необхідність забезпечення їх повною інформацією та кваліфікованою консультативною допомогою при здійсненні покупки.

Висновки

1. Досліджено кон'юнктуру вітчизняного ринку седативних лікарських засобів рослинного походження. Асортимент препаратів досліджуваної групи на фармацевтичному ринку України представлений 42 позиціями, 52 фірма-ми-виробниками з 16 країн. Аналіз пропозицій препаратів на національному ринку свідчить про переважну позицію вітчизняних підприємств.

2. Проведено комплексну експертну оцінку седативних засобів рослинного походження. Найбільш ефективними і такими, що користуються попитом, є препарати «Корвалол», «Седавіт», «Фітосед», «Нотта», «Екстракт валеріані».

3. Методом побудови карти позиціонування визначено ринкові позиції седативних засобів рослинного походження на вітчизняному фармацевтичному ринку.

4. Згідно з моделлю ідеальної крапки визначено загальне ставлення споживачів до седативних засобів рослинного походження на прикладі препаратів, що користуються у них найбільшим попитом.

5. Одержані результати можуть бути використані оптовими і роздрібними фармацевтичними підприємствами для розробки варіантів маркетингової стратегії, формування оптимального асортименту седативних засобів рослинного походження, впливу на ставлення споживачів за допомогою заходів маркетингових комунікацій.

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. — М.: Медицина, 1998. — 528 с.
2. Бернет Дж., Мориарти С. Маркетинговые коммуникации: интегрированный подход. — СПб.: Питер, 2001. — 864 с.
3. Блэквел Г., Миниард П., Энджел Дж. Поведение потребителей. — СПб.: Питер, 2002. — 624 с.
4. Голубков Е.П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика. — М.: Финпресс, 1998. — 416 с.
5. Громовик Б.П., Гасюк Г.Д., Мороз Л.А. та ін. Фармацевтичний маркетинг: Навчальний посібник / За ред. Л.А.Мороз. — Львів, Наутілус, 2000. — 320 с.
6. Зейгорник М. // Ремедиум. — 2000. — № 9. — С. 85—86.
7. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 574 с.
8. Мнушко З.Н., Горбенко А.Б., Слободянюк М.М. // Провизор. — 1998. — № 22. — С. 26—29.
9. Мнушко З.М., Грекова І.А., Горбенко А.Б. та ін. Дослідження структури переваг споживачів лікарських препаратів: Метод. рекомендації. — Х.: ТОВ «Стас», 1998. — 26 с.
10. Пилягина Г.Я. // Фитопрепараты в Украине. — 2000. — № 3—4. — С. 19—21.
11. Соломон Майкл Р. Поведение потребителей. Искусство и наука побеждать на рынке. — СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2003. — 784 с.

Надійшла до редакції 31.01.2006.

З.Н.Мнушко, И.П.Левченко, А.Б.Ольховская

МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Ключевые слова: фармацевтический рынок, лекарственные средства растительного происхождения, позиционирование, комплексная экспертная оценка препаратов, поведение потребителей, концепция отношения

Проведена комплексная экспертная оценка седативных лекарственных средств растительного происхождения. Методом построения карты позиционирования определены рыночные позиции средств исследуемого ассортимента на отечественном фармацевтическом рынке, изучены потребительские предпочтения и определено общее отношение потребителей к седативным лекарственным средствам растительного происхождения согласно модели идеальной точки.

Z.M.Mnushko, I.P.Levchenko, A.B.Olkhovskay

METHOD OF DETERMINATION OF RELATION OF EVENTUAL USERS
TO MEDICATIONS

Key words: pharmaceutical market, medications of vegetable origin, positioning, complex expert estimation of preparations, conduct of users, conception of relation

SUMMARY

Complex expert estimation of medications of vegetable origin is conducted, by the method of construction of card of positioning markets positions of facilities of the explored assortment are certain at the domestic pharmaceutical market, the consumer's preferences are studied and common attitude of users is certain medications of vegetable origin in obedience to the model of ideal point.

З ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ КАДРОВОЇ СИСТЕМИ У ФАРМАЦІЇ

УДК 615.12:614.25

*Л.В. ГАЛІЙ, канд. фармац. наук, доц., В.М. ТОЛОЧКО, д-р фармац. наук, проф.
Національний фармацевтичний університет*

ІСТОРИЧНИЙ АНАЛІЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВИХ ЗАСАД ВИЗНАЧЕННЯ ТА РОЗПОДІЛУ ОБОВ'ЯЗКІВ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ

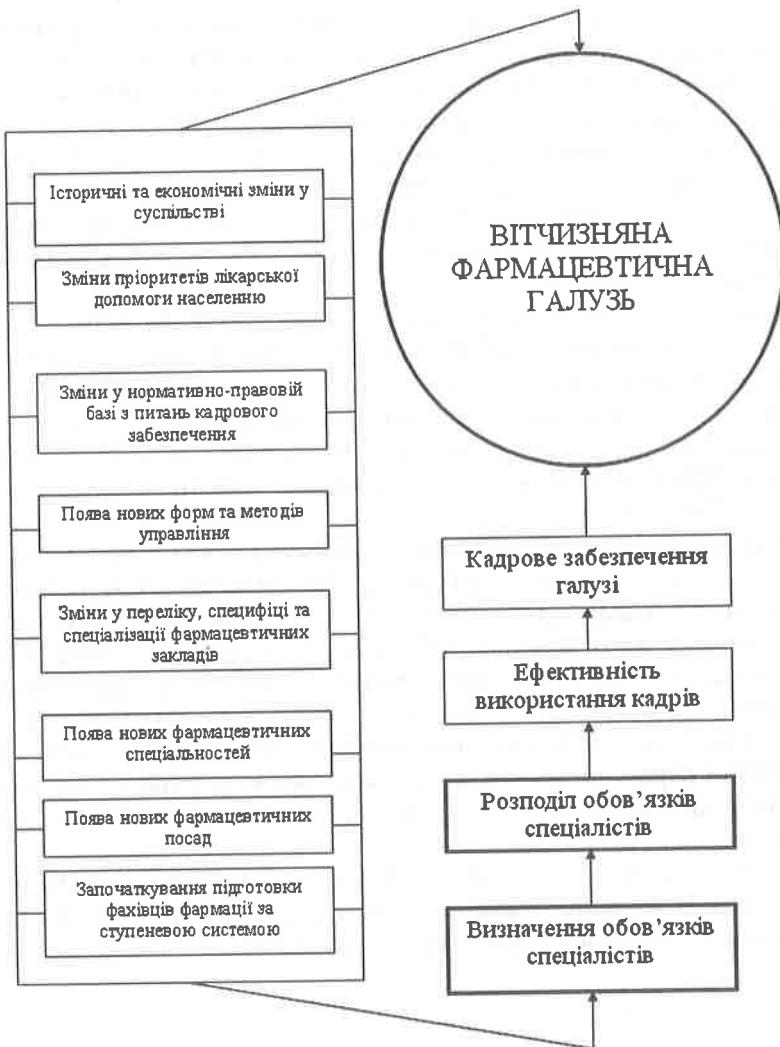
Ключові слова: фармацевтична галузь, професійні завдання та обов'язки спеціалістів, фармацевтичні заклади, підготовка та використання кадрів

Зміни пріоритетів у системі охорони здоров'я та лікарського забезпечення населення, що відбулися за останні десятиріччя, суттєво вплинули на специфіку і перелік фармацевтичних закладів та, відповідно, на посади, характер і коло професійних обов'язків спеціалістів фармації [2, 3, 11]. Тому в сучасних умовах важливим є визначення та перерозподіл завдань та обов'язків спеціалістів, що сприятиме поліпшенню якості лікарської допомоги, ефективному використанню фармацевтичних кадрів, обґрунтуванню відкриття нових спеціальностей та спеціалізацій підготовки фахівців фармації.

Необхідність визначення та перерозподілу професійних завдань спеціалістів фармації у цілому зумовлена низкою чинників: історичними та економічними змінами у суспільстві; змінами нормативно-правової бази з питань кадрового забезпечення галузі; появою нових форм та методів управління фармацевтичними підприємствами; появою нових фармацевтичних спеціальностей (клінічного провізора та провізора-косметолога) і нових фармацевтичних посад (Уповноваженої особи) [5, 7, 12] (схема).

До того ж, у зв'язку з підписанням Україною Болонської угоди набуває особливої актуальності впровадження нормативно-правових та управлінських засад з підготовки бакалаврів і магістрів та їх входження у практичну фармацію. Відповідно до заходів Міністерства освіти і науки та охорони здоров'я України для цього передбачений перехідний період до 2010 року, протягом якого необхідно визначитись зі співіснуванням молодших спеціалістів (фармацевтів), спеціалістів (проводорів), бакалаврів та магістрів фармації [1]. Отже,

Чинники, що впливають на стан вітчизняної фармацевтичної галузі та вимагають визначення і перерозподілу обов'язків фахівців у сучасних умовах



гостро постають питання про визначення та перерозподіл між ними обов'язків з орієнтацією в подальшому тільки на бакалаврів та магістрів. Наприклад:

- чи можуть претендувати на посаду провізора бакалаври, а обійтися її магістри?
- хто має обійтися посаду завідуючого аптечним пунктом — бакалавр чи магістр?
- чи можуть бакалаври претендувати на посади керівників (заступників) структурних підрозділів фармацевтичних закладів, а магістри обійтися ці посадами?
- чи можуть обійтися молодшого спеціаліста бакалаври?
- чи потребує перегляду діючий перелік посад і які посади необхідно передбачити тощо.

Виходячи з вищевикладеного, предметом нашого дослідження є пізнання змістовності професійних завдань та обов'язків спеціалістів фармації у сучасних умовах та в перспективі для теоретичного та наукового обґрунтування напрямків ефективного використання їх праці.

Як відомо, існування діалектичних законів розвитку явищ та процесів потребує проведення спочатку історичного аналізу, зокрема положень норма-

тивно-правових документів, що визначали місце і роль фахівця у фармацевтичній галузі. Саме ці результати представлені в даній роботі.

Дослідження показали, що здійснення фармацевтичної діяльності може бути реалізовано завдяки обґрунтованому функціонуванню певних закладів, перелік яких визначається нормативними актами. Так, відповідно до наказу МОЗ України № 385 від 28.10.02 р. «Про затвердження Переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» [6] до фармацевтичних (аптечних) закладів належать аптеки, аптечна база (склад), база (склад) медичної техніки, база спеціального медичного постачання, контрольна аналітична лабораторія, лабораторія з аналізу якості ЛЗ, магазин (медичної техніки, медичної оптики).

Порівняння з попередніми наказами МОЗ СРСР № 1000 від 23.10.78 р. [10] та МОЗ України № 114 від 22.06.95 р. [4] (табл. 1) свідчить про виключення з Переліку фармацевтичних закладів аптечного кіоску та магазину і введення до його складу двох інших закладів — бази спеціального медичного постачання та лабораторії з аналізу якості лікарських засобів. Отже, функціонування в Україні понад 7500 аптечних кіосків та десятків аптечних маркетів не передбачено діючим Переліком.

Вищезазначеними нормативними актами також регламентується Перелік посад фармацевтичних працівників (табл. 2). Встановлено, що протягом дослідженого періоду і у ньому відбулися значні зміни. Так, ураховуючи скорочення обсягів виробництва ліків в умовах аптек, здійснена заміна посади провізора-технолога на посаду провізора. Започаткування підготовки фахівців за новими спеціальностями зумовило введення посад клінічного провізора та провізора-косметолога. Додатково введені посади провізора-інтерна та старшого провізора. Відбулися зміни і серед посад фахівців з середньою фармацевтичною освітою: ліквідовано посади молодшого фармацевта та продавця оптики і введено посаду лаборанта.

Таким чином, діючий Перелік охоплює дев'ять посад спеціалістів (проводіорів), дві посади молодших спеціалістів (фармацевтів), дві посади можуть обійтися фахівці як з вищою, так і з середньою фармацевтичною освітою. Зазна-

Таблиця 1

Зміни у Переліку фармацевтичних (аптечних) закладів протягом 1978—2006 pp.

Перелік фармацевтичних закладів	Накази МОЗ СРСР та України		
	№ 1000 від 23.10.78 р.	№ 114 від 22.06.95 р.	№ 385 від 28.10.02 р. (діючий)
Аптека	+	+	+
Аптечна база	+	+	+
Аптечний кіоск	+		
Аптечний магазин	+		
Аптечний склад	+	+	+
База медтехніки	+	+	+
База спеціального медичного постачання			+
Контрольно-аналітична лабораторія	+	+	+
Лабораторія з аналізу якості лікарських засобів			+
Магазин медтехніки	+	+	+
Магазин оптики	+	+	+
Склад медтехніки	+	+	+
Центральна районна аптека	+	+	+

чимо, що посаду Уповноваженої особи Перелік не передбачає, хоча вона введена за наказом МОЗ України № 436 від 30.10.01 [5].

Історичний аналіз також свідчить, що у 80-ті роки минулого століття завдання та функції кожного закладу охорони здоров'я окреслювались окремим положенням, наприклад про аптеку, склад, кіоск, магазин тощо. Відповідно до нього визначалися завдання та обов'язки фахівців доожної з визначених посад знов-таки через положення про ту або іншу посаду (заступника завідуючого, провізора-аналітика, провізора-технолога, фармацевта та ін.).

Згідно з Положенням про аптеку (наказ МОЗ СРСР № 689 від 18.08.72 р.) [8] основними її функціями були визнані такі: приготування, контроль та відпуск лікарських засобів населенню за рецептами; відпуск безрецептурних лікарських засобів; забезпечення лікувально-профілактичних закладів та інших установ лікарськими засобами і товарами аптечного асортименту; організація заготівлі лікарської рослинної сировини; проведення санітарно-просвітньої роботи з населенням та інформаційної роботи з лікарями.

Належними умовами виконання зазначених функцій були дотримання санітарного режиму і фармацевтичного порядку та забезпечення високої якості і культури лікарського обслуговування населення.

Таблиця 2

Зміни у Переліку посад фармацевтичних працівників протягом 1978—2006 pp.

Перелік посад фармацевтичних працівників	Накази МОЗ СРСР та України		
	№ 1255 від 30.12.76 р.	№ 114 від 22.06.95 р.	№ 385 від 28.10.02 р. (діючий)
<i>Посади для працівників з вищою фармацевтичною освітою</i>			
Завідуючий-провізор	+		
Завідуючий		+	**
Заступник завідуючого — провізор	+		
Заступник завідуючого		+	**
Завідуючий аптечним пунктом І категорії — провізор	+	*	
Завідуючий аптечним пунктом			+
Provізор		+	+
Provізор-аналітик	+	+	+
Provізор-інтерн		+	+
Provізор клінічний			+
Provізор-косметолог			+
Provізор-технолог	+		
Старший провізор		+	+
Уповноважена особа ***			
<i>Посади для працівників як з вищою, так і з середньою фармацевтичною освітою</i>			
Завідуючий відділом — провізор (фармацевт)	+	+	
Завідуючий (начальник) структурного підрозділу			+
Заступник завідуючого відділом — провізор (фармацевт)	+	+	
Заступник завідуючого (начальника) структурного підрозділу			+
<i>Посади для працівників з середньою фармацевтичною освітою</i>			
Фармацевт	+	+	+
Молодший фармацевт	+	+	
Лаборант		+	+
Продавець оптики	+		

*Посада завідуючого аптечним пунктом аналогічна посаді завідуючого відділом.

**Або директор (начальник).

***За наказом МОЗ України № 436 від 30.10.01.

Додатково для завідуючого та завідуючих відділами аптеки передбачались господарські та загальноорганізаційні функції.

У цілому, організація праці на будь-якому підприємстві припускає використання двох принципів: кооперації та розподілу обов'язків. Результати аналізу доводять, що принцип кооперації обов'язків серед фахівців аптечного закладу передбачав виконання їх на трьох функціональних рівнях: загальнокоординаційному — завдання завідуючого аптекою, управлінському — завдання завідуючого відділом, безпосереднього виконання — завдання певного фахівця, причому на третьому рівні простежується співпраця 2–4 фахівців. Так, виконання функції приготування лікарських засобів було можливим лише за умов кооперації праці фармацевта, фасувальника, провізора-аналітика та провізора-технолога. З іншого боку, поділ обов'язків передбачав закріplення конкретного завдання за конкретним виконавцем. Наприклад, функцію організації заготовілі лікарської рослинної сировини цілком покладали на завідуючого аптекою.

У табл. 3 наведено дані про згруповани функції завідуючого аптекою відповідно до кожної функції аптеки. Зазначимо, що з 91 функції, які були розпо-

Таблиця 3

Визначення функцій спеціалістів аптечного закладу (на прикладі завідуючого аптекою)

Основні функції аптеки	Функції завідуючого аптекою
Приготування, контроль та відпуск лікарських засобів населенню, у т.ч. за рецептами	1 Організація робіт з прийому рецептів, приготування, контролю та відпуску лікарських засобів
	2 Дотримання правил торгівлі та відпуску лікарських засобів для пільгових категорій населення
	3 Належне зберігання лікарських засобів відповідно до вимог Державної фармакопеї та нормативно-технічних документів
	4 Інформування керівників лікувально-профілактичних закладів про всі випадки помилок при вилікуванні рецептів
	5 Забезпечення наявності всього асортименту лікарських засобів
	6 Керівництво аптечними пунктами та своєчасне постачання їм лікарських засобів
Забезпечення лікувально-профілактичних закладів та інших установ лікарськими засобами і товарами аптечного асортименту	7 Своєчасне забезпечення лікувально-профілактичних закладів лікарськими засобами
	8 Контроль за дотриманням правил зберігання лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах
Організація заготовілі лікарської рослинної сировини	9 Забезпечення заготовілі лікарської рослинної сировини
Проведення санітарно-просвітньої роботи з населенням	10 Здійснення першої долікарняної допомоги
Проведення інформаційної роботи з лікарями	11 Забезпечення проведення санітарно-просвітньої роботи
Дотримання санітарного режиму і фармацевтичного порядку	12 Забезпечення дотримання санітарного режиму та пожежної безпеки
Забезпечення високої якості та культури лікарського обслуговування населення	13 Запровадження сучасних методів лікарського забезпечення
Господарські та загальноорганізаційні функції	14 Забезпечення належних умов збереження товарно-матеріальних цінностей
	15 Контроль за раціональним використанням обладнання
	16 Правдиве ведення обліку та звітності
	17 Добір, розстановка та використання кадрів
	18 Затвердження графіків робіт, складання посадових інструкцій, забезпечення охорони праці

ділені між існуючими посадами (наказ МОЗ СРСР № 1255 від 30.12.76 р. [9]), 18 закріплювалися за завідуючим аптекою.

Така надмірна деталізація, на перший погляд, дійсно являла собою науково-обґрунтовану організацію праці, з оптимальним співвідношенням між поділом та кооперацією виконуваних обов'язків, хоча необхідно зазначити, що це була практично єдина спроба визначити та раціонально розподілити обов'язки серед фахівців фармації.

Таким чином, у сучасних умовах необхідно дослідити напрямки визначення і розподілу обов'язків між спеціалістами фармації з урахуванням чинників, що впливають на фармацевтичну галузь, та досвіду попередніх етапів розвитку і на цій основі обґрунтувати науково-методичні рекомендації до нормативно-правового забезпечення підготовки та використання кадрів у практичній фармації, що є предметом наших подальших досліджень.

Висновки

1. Проведений історичний аналіз нормативно-правових документів та положень з питань визначення та розподілу професійних завдань і обов'язків спеціалістів фармації свідчить, що вказані категорії завжди були комплексно ув'язані з Переліком закладів охорони здоров'я, Переліком посад та, насамперед, з діючою системою підготовки фахівців.

2. Докорінні зміни, що відбулися за останні роки у фармацевтичній діяльності, потребують глибоких досліджень, теоретичного обґрунтування та розробки стандартів, які визначать місце та роль кожного з фахівців (бакалавра, магістра, провізоря, молодшого спеціаліста) у практичній фармації з урахуванням досвіду інших країн світу.

1. Болонський процес у фактах та документах / Упорядники *М.Ф.Степко, Я.Я.Болюбаш, В.Д.Шинкарук та ін.* — К., Тернопіль: Вид-во ТДПУ ім. В. Гнатюка, 2003. — 52 с.
2. *Маргітч В.* // Еженедельник «Аптека». — 2002. — № 15 (336). — С. 12—14.
3. *Мякушко Н.І.* // Фармац. журн. — 1996. — № 4. — С. 96—101.
4. Наказ МОЗ України № 114 від 22.06.1995 «Про затвердження Переліку закладів охорони здоров'я, Переліку лікарських посад і Переліку посад фармацевтичних працівників» // <http://www.zakon.rada.gov.ua>
5. Наказ МОЗ України № 436 від 30.10.01 «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» // Юридичні аспекти фармації. — 2004. — Т. 2. — С. 153—157.
6. Наказ МОЗ України № 385 від 28.10.02 «Про затвердження Переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» // Там же. — 2004. — Т. 1. — С. 510—512.
7. Площенко М. // Еженедельник «Аптека». — 2002. — № 40 (361). — С. 10—11.
8. Приказ Міністерства здравоохранения ССР № 689 от 18.08.1972 «Об утверждении положений об аптечных учреждениях и фармацевтических должностях» // Сб. норматив. актов по аптечной службе / Под ред. *М.А.Клюева*. — М.: Медицина, 1979. — С. 69—72.
9. Приказ Министерства здравоохранения ССР № 1255 от 30.12.1976. «Об утверждении номенклатуры должностей фармацевтических работников и положений об отдельных учреждениях и должностях работников аптечных учреждений» // Сб. штатных нормативов и типовых штатов учреждений здравоохранения / Под ред. *С.П.Буренкова*. — М.: Медицина, 1986. — С. 40—42.
10. Приказ Министерства здравоохранения ССР № 1000 от 23.10.1978 «Номенклатура учреждений здравоохранения» // Там же. — М.: Медицина, 1986. — С. 29—37.
11. *Стефанов А.* // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 36 (407). — С. 17—18.
12. *Черных В.П., Зупанец И.А.* // Там же. — 2000. — № 24 (245). — С. 8—9.

Надійшла до редакції 09.02.2006.

Л.В.Галий, В.М.Толочко

ИСТОРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ ОСНОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЯЗАННОСТЕЙ СПЕЦИАЛИСТОВ ФАРМАЦИИ

Ключевые слова: фармацевтическая отрасль, профессиональные задачи и обязанности специалистов, фармацевтические учреждения, подготовка и использование кадров

Проведен исторический анализ нормативных документов, определяющих профессиональные задачи специалистов фармации. Выявлены факторы, которые обуславливают необходимость определения и перераспределения обязанностей среди специалистов фармацевтической отрасли в современных условиях. Обоснована целесообразность проведения научных исследований по разработке стандартов, определяющих место и роль каждого из специалистов (бакалавра, магистра, провизора, младшего специалиста) в практической фармации.

L.V.Galiy, V.M.Tolochko

THE HISTORICAL LEGAL BASES ANALYSIS OF DEFINITION OF PHARMACY SPECIALIST DUTIES

Key words: pharmaceutical branch, professional tasks and duties of the pharmacists, pharmaceutical establishments, preparing and using of the staff

SUMMARY

The historical analysis of the normative documents determining professional tasks of the pharmacy specialists have been carry out by the authors of the article. The factors which cause necessity of definition and distribution of duties among the pharmacy specialists in modern conditions were revealed. The expediency of scientific researches realization devoted to the development of the standards determining a place and a role of each of the specialists (the bachelor, pharmacist, younger specialist) in practical pharmacy has.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КАДРИ

УДК 615:658.3

М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВИВЧЕННЯ СОЦІАЛЬНОЇ СКЛАДОВОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТІВ

Ключові слова: фармацевтичні кадри, соціальні аспекти, комп'ютерна база даних фармацевтичних кадрів

Концепція розвитку фармацевтичної галузі України має підрозділ проблем з фармацевтичної освіти та кадрового забезпечення [1].

Дослідження соціальної політики кадрового забезпечення актуальні на міжгалузевому рівні [2], частково проводяться для персоналу аптечних закладів [3], для вивчення мотивації студентів фармацевтичних вузів [4]. Однак системний моніторинг оцінки фармацевтами свого фаху, виділення та аналіз основних факторів впливу на формування ставлення до фаху раніше не проводився.

Метою нашої роботи було обґрунтувати шляхи створення та функціонування комп'ютерної бази даних (БД) для системного моніторингу ставлення фармацевтів до своєї ролі в системі охорони здоров'я, до фаху, спеціальності, посади, а також до форми власності закладу, де вони працюють.

Завдання дослідження включали:

- обґрунтування структури БД, форми збирання та змісту первинної індивідуалізованої інформації від провізорів, алгоритм її обробки;
- уніфікацію форми вихідної статистичної інформації, яка адекватно характеризує тенденції фармацевтів до збереження (zmіни) свого фаху, специальності, закладу та його форми власності, вибору ідеальних моделей;
- передбачення можливості розвитку БД.

Зразок анкети для збирання первинної інформації наведений нижче.

1. Спеціальність опитуваного

Організація та управління фармацею	Загальна фармація	Провізор-аналітик
1.1.	1.2.	1.3.

2. Яку фармацевтичну спеціальність Ви хотіли б мати?

Організація та управління фармацею	Загальна фармація	Провізор-аналітик	Провізор-косметолог
2.1.	2.2.	2.3.	2.4.

3. Форма власності закладу, де Ви працюєте

Державна (комунальна)	Колективна (ТзОВ)	Приватна
3.1.	3.2.	3.3.

4. В аптечному закладі якої форми власності Ви хотіли б працювати?

Державна (комунальна)	Колективна (ТзОВ)	Приватна
4.1.	4.2.	4.3.

5. Заклад, в якому б Ви хотіли працювати

Аптека відкритого типу	Аптека лікарняна	Аптечний склад	Аптечний пункт (кіоск)	Фармацевтична фірма	Навчальні, наукові заклади
5.1.	5.2.	5.3.	5.4.	5.5.	5.6.

Крім того, респонденти повинні були визначитися з таких питань:

- чи вважають вони себе працівниками охорони здоров'я? (так, ні);
- чи подобається їм професія фармацевта або вони хотіли б її поміняти? (так, ні);

— чи потрібна в Україні Єдина система визначення потреби у фармацевтичних кадрах, їх обліку, управління перепідготовкою, соціального захисту? (так, ні, така система вже існує, існують окремі елементи такої системи).

Проведено анонімне анкетування провізорів усіх спеціальностей різних регіонів України. Інформація з анкет оброблялася на комп'ютері за стандартною програмою Excel.

Структура БД «Фармацевтичні кадри—соціальні аспекти (мотивація, ставлення до фаху)» включає такі блоки з переліками:

- фармацевтичних спеціальностей (організація, управління фармацею; загальна фармація; провізор-аналітик; провізор-косметолог);
- форм власності закладів, установ: державна (комунальна), колективна (ТзОВ), приватна;
- найменування фармацевтичних (аптечних) закладів (аптеки відкритого типу, аптека лікарняна (міжлікарняна), аптечний склад, аптечний пункт (кіоск), фармацевтична фірма, навчальний заклад або наукова лабораторія).

Інші блоки представлені аналітичними таблицями, зразки деяких з них наведені в табл. 1 і 2. Вони включають статистичні дані про ставлення респондентів до своєї фактичної спеціальності, аптечного закладу, його форми власності, тенденції оцінки ними «ідеальної спеціальності», «ідеальної форми власності», «ідеального фармацевтичного (аптечного) закладу».

Моделювання побудови та функціонування БД «Фармацевтичні кадри—соціальні аспекти (мотивація, ставлення до фаху)» проведено нами на сукупності 300 респондентів різних спеціальностей Львова та Львівської області (провізори-косметологи у Львівській області відсутні).

Загальні дані про провізорів-респондентів, інформація про яких включена у БД, наведені в табл. 1.

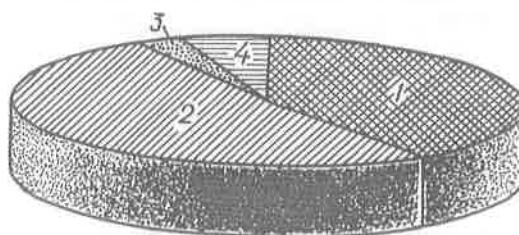
Таблиця 1

Дані про розподіл респондентів за спеціальностями та формою власності закладу, де вони працюють

Спеціалісти	Кількість	Питома вага, %	Форма власності закладу					
			державна (ДКП)		колективна (ТзОВ)		приватна	
			кількість	%	кількість	%	кількість	%
Організація та управління фармацією	95	31,67	56	58,95	26	27,37	13	13,68
Загальна фармація	192	64,00	108	56,25	62	32,29	22	11,46
Провізор-аналітик	13	4,33	11	84,62	2	15,38	0	—
Усього:	300	100	175	58,33	90	30,00	35	11,67

Серед опитаних найбільша питома вага припадає на спеціалістів загальної фармації, далі — на спеціалістів з організації та управління фармацією та провізорів-аналітиків, що відповідає тенденції розподілу провізорів-практиків в Україні.

Респонденти вказували, зокрема, на спеціальність, за якою вони хотіли б працювати. Характерно, що серед таких бажаних («ідеальних») спеціальностей є спеціальність провізора-косметолога. Інтегральна точка зору респондентів на «ідеальну» спеціальність представлена на рисунку.



Кількість (питома вага) респондентів, які виявили бажання працювати за нижченаведеними спеціальностями:

1 — організація та управління фармацією, 118 респондентів (39,33 %), 2 — загальна фармація, 157 респондентів (52,33 %), 3 — провізор-аналітик, 8 респондентів (2,67 %), 4 — провізор-косметолог, 17 респондентів (5,67 %), усього 300 респондентів (100 %)

Таблиця 2

«Ідеальна робота», яку б хотіли мати провізори різних спеціальностей (питома вага в %) і фармацевтичні заклади різних форм власності, де б вони хотіли працювати

Заклад (організація, установа)						Форма власності закладу		
аптека	аптечний склад	аптечний пункт	фармацевтична фірма	навчальні, наукові заклади	державна (ДКП)	колективна (ТзОВ)	приватна	
<i>Організація та управління фармацією</i>								
6,78	72,03	1,69	3,39	10,17	5,93	55,08	23,73	21,19
<i>Загальна фармація</i>								
7,00	77,07	0,64	6,37	5,73	3,18	54,78	29,3	15,92
<i>Провізор-аналітик</i>								
25,00	75,00	—	—	—	—	75,00	12,5	12,5

того типу. Одночасно слід відмітити тенденцію до роботи у фармацевтичних фірмах і навіть у навчальних, наукових закладах, а також до роботи в аптечних закладах з приватною формою власності.

Із загальної сукупності респондентів 99,7 % констатують, що їм подобається професія фармацевта, однак 2,7 % хотіли би її поміняти. 97,0 % респондентів вважають себе працівниками охорони здоров'я, 3,0 % — цьому заперечують. 83,7 % респондентів вважають, що в Україні потрібна Єдина система визначення потреби у фармацевтичних кадрах, їх обліку, управління перепідготовкою, соціального захисту. 0,3 % вважають, що така система не потрібна, 1,3 % — що така система вже існує, тоді як на думку 14,7 % респондентів існують лише окремі елементи такої системи.

Таким чином, в основному фармацевти задоволені своєю професією, вважають себе працівниками охорони здоров'я і вказують на необхідність створення в Україні Єдиної системи управління фармацевтичними кадрами.

Висновки

1. Обґрунтовано шляхи створення та структуру комп'ютерної бази даних «Фармацевтичні кадри—соціальні аспекти (мотивація, ставлення до фаху)», форму збирання та зміст первинної індивідуалізованої інформації від провізорів, алгоритм її обробки.

2. Моделювання бази даних здійснено на сукупності 300 респондентів Львова та Львівської області, у т.ч. 95 спеціалістів з організації та управління фармацією, 192 спеціалістів із загальної фармації та 13 провізорів-аналітиків.

3. Із загальної сукупності респондентів 99,7 % констатують, що їм подобається професія фармацевта, однак 2,7 % хотіли би її поміняти. 97,0 % респондентів вважають себе працівниками охорони здоров'я, тоді як 3,0 % не погоджується з цим. На думку 83,7 % опитаних, в Україні потрібна Єдина система визначення потреби у фармацевтичних кадрах, їх обліку, управління перепідготовкою, соціального захисту.

1. Концентрация развития фармацевтичной отрасли Украины // VI Национальный з'езд фармацевтів України. — Х., 2005. — 24 с.
2. Ресурсы роста фармацевтического рынка Украины // Провизор. — 2005. — № 4. — С. 18—20.
3. Рынок фармацевтических кадров: спрос рождает предложение // Казахстан. фармац. весн. — 2005. — № 1. — С. 1—4.
4. Экспертная оценка состояния рецептурного отпуска лекарств в Украине // Провизор. — 2005. — № 11. — С. 4—6.

Надійшла до редакції 10.05.2006.

M.B. Слабый

ИЗУЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТОВ

Ключевые слова: фармацевтические кадры, социальные аспекты, компьютерная база данных фармацевтических кадров

С помощью компьютерной базы данных «Фармацевтические кадры—социальные аспекты (мотивация, отношение к профессии)» обработаны результаты анкетного опроса провизоров Львова и Львовской области. Установлено, что 99,7 % общей совокупности респондентов констатируют, что им нравится профессия фармацевта, однако 2,7 % хотели бы ее поменять. При этом 97,0 % респондентов считают себя специалистами здравоохранения и только 3 % к таким себе не относят.

Key words: Pharmaceutical staff, social aspects, computer database Pharmaceutical staff

SUMMARY

With the help of a computer database «The Pharmaceutical staff social aspects (the motivation, the attitude to a trade)» are processed results of questionnaire of pharmacists of Lvov and the Lvov region. It is established, that 99,7 % of the general set of respondents ascertain, that they like a trade of the pharmacist, however 2,7 % would like to change it, thus of 97,0 % count themselves experts of public health services, and only 3,0 % do not carry themselves to those.

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

УДК 615.012:658.7

*В.В. ТРОХИМЧУК, д-р фармац. наук, проф., С.Г. УБОГОВ, ад'юнкт, магістр фармації,
О.П. ШМАТЕНКО, канд. фармац. наук, доц.,
Т.М. БУДНІКОВА, д-р фармац. наук, проф.*

*Одеський державний медичний університет,
Українська військово-медична академія*

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ПРИЙМАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИХ СКЛАДАХ

Приймання медичного майна на медичних складах є одним з найскладніших процесів у системі медичного постачання Збройних Сил України. Процес приймання складається з набору взаємопов'язаних функцій, таких як організація розвантажувальних робіт та сортування, контроль кількості та якості, оформлення прибуткової документації, оприбутикування медичного майна за реєстрами складського обліку [12–14]. Приймальні функції, у свою чергу, поділяються на підфункції та саме операції (роботи). Крім того, є свої особливості в порядку приймання медичного майна залежно від місця здійснення процесу приймання, який може проводитися на складі одержувача, на складі заводу-виробника, на оптовій (дистриб'юторській) фармацевтичній фірмі, на складі транспортного підприємства або на іншому складі (базі) Міністерства оборони. Порядок приймання майна на медичних складах регламентується значним переліком нормативно-правових і керівних документів, умовами договорів на поставку (перевезення) продукції, посадовими інструкціями та інструкціями з техніко-технологічної і протипожежної безпеки. До спеціалістів, які організовують приймання медичного майна на медичному складі, висуваються найбільш високі кваліфікаційні характеристики. Проведення приймання медичного майна характеризується безпосереднім залученням значної кількості складських працівників, різних за фахом та кваліфікацією: провізорів-організаторів, провізорів-аналітиків, інженерів з ремонту медичної апаратури, фармацевтів, бухгалтерів, операторів електронно-обчислювальних машин, пакувальників, вантажників, водіїв автомобілів та складських навантажувачів. Особлива увага приділяється прийманню лікарських засобів, певні

групи яких (наркотичні, отруйні та психотропні препарати, прекурсори, засоби для ін'єкцій та інгаляційного наркозу, рентгеноконтрастні препарати, нові лікарські засоби та препарати, що мають термін придатності до одного року) підлягають обов'язковому серійному контролю на відповідність усім вимогам Державної фармакопеї України, ДСТУ і ТУ, незважаючи на наявність заводського сертифіката (паспорта) якості, а інші медикаментозні групи — вибірковому контролю, але не менше як 10 % від кількості найменувань цих засобів у кожній партії, що надійшла. Організація процесу приймання лікарських засобів на складі потребує експлуатації підйомно-транспортного, технологічного і контрольно-аналітичного обладнання, використання електронно-обчислювальної техніки та вимагає значних прямих і непрямих (адміністративно-управлінських) складських витрат.

Усе вищезазначене свідчить про необхідність пошуку шляхів оптимізації процесу приймання медичного майна, зокрема лікарських засобів, на військово-медичних складах. Вирішити цю проблему можна за допомогою сучасних логістичних технологій, які дозволяють інтегрувати всі системи, пов'язані з рухом потоку лікарських засобів від виробника до споживача [1, 6].

Мета даної роботи — виявлення найбільш трудомістких та дублюючих операцій (робіт) при організації процесу приймання лікарських засобів на військово-медичних складах.

Одним з найефективніших інструментів логістики на сьогоднішній день є методологія функціонально-структурного моделювання IDEF0 [3, 4, 6–11, 15, 16]. Данна методологія дозволяє аналізувати процес руху лікарських засобів з точки зору функціональності системи. Під моделлю в IDEF0 розуміють описання системи (текстове та графічне), яке повинно дати відповідь на поставлені питання. В межах методології IDEF0 процес представляється у вигляді функцій та підфункцій, які взаємодіють між собою, а також дають можливість наочно відобразити людські та інформаційні потоки і виробничі ресурси, необхідні для виконання кожної з функцій.

На сьогоднішній день приймання лікарських засобів на медичних складах Міністерства оборони України проводиться, як правило, на складі одержувача. Вартість транспортування медикаментів від постачальника до військово-медичного складу включається у собівартість лікарських засобів, що обумовлюється в договорі на поставку. У більшості випадків доставка медикаментів здійснюється автомобільним транспортом, за винятком поставок закису азоту в балонах від ВАТ «Концерн «Стирол», для транспортування якого використовують залізничний транспорт. Тому нами було розроблено функціональну модель організації процесу приймання лікарських засобів на складі одержувача, коли доставка медикаментів здійснюється автомобільним транспортом постачальника.

Як вихідна інформація були використані дані обліку та звітності щодо наявності та руху лікарських засобів на медичних складах, штатні розклади, а також керівні документи та посадові інструкції, що регламентують діяльність медичних складів Міністерства оборони України.

Експериментальна частина

На першому етапі дослідження було виділено чотири основні функції, що реалізуються різними підрозділами (підсистемами) медичного складу при організації приймання медикаментів, а саме: вивантаження та сортування ліків, перевірка ліків за кількістю (масою) та якістю, оформлення прибуткової документації щодо ліків, оприбуткування ліків за реєстрами обліку. За кожною з цих функцій здійснено декомпозицію на дві-четири відповідні підфункції.

На наступному етапі було визначено контекст моделі організації процесу приймання, а саме: вхідні матеріальний та інформаційний потоки (стрілки з

лівої сторони), вихідний (перетворений) потік (стрілки з правої сторони), управління (стрілки зверху) та ресурси, необхідні для здійснення процесу приймання ліків (стрілки знизу) (схеми 1–6).

При вивчені розробленої функціональної моделі організації процесу приймання лікарських засобів на медичних складах Міністерства оборони України встановлено, що найбільшу кількість людино-годин потребують облікові функції. При цьому при організації оформлення прибуткової докумен-

Схема 1

Контекстна діаграма А – 0 «Приймання лікарських засобів на медичних складах Міністерства оборони України»

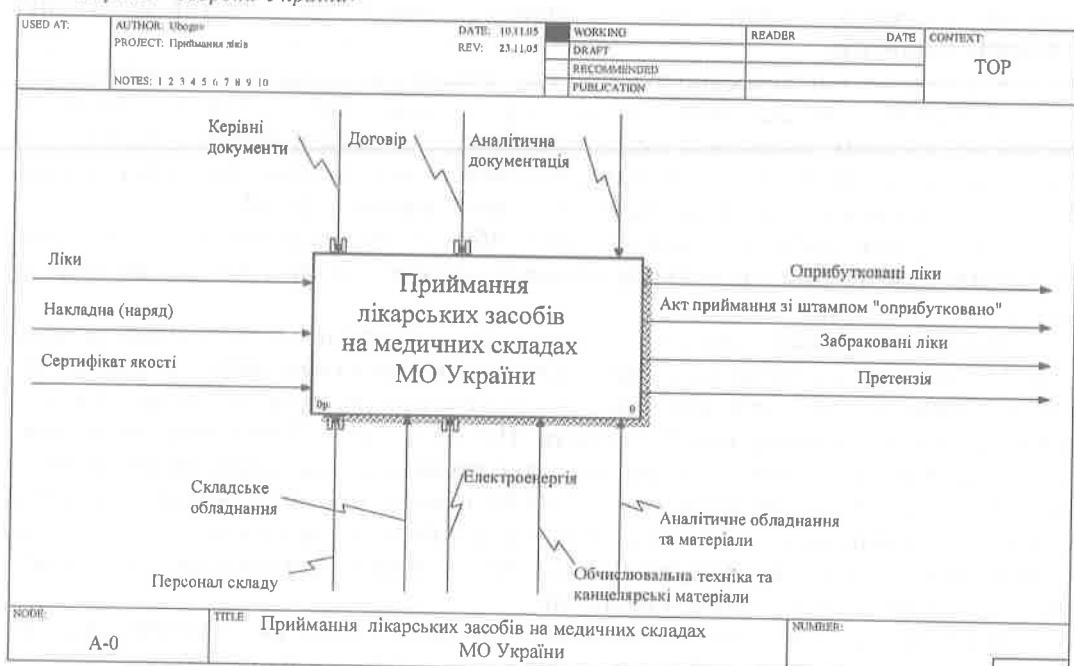
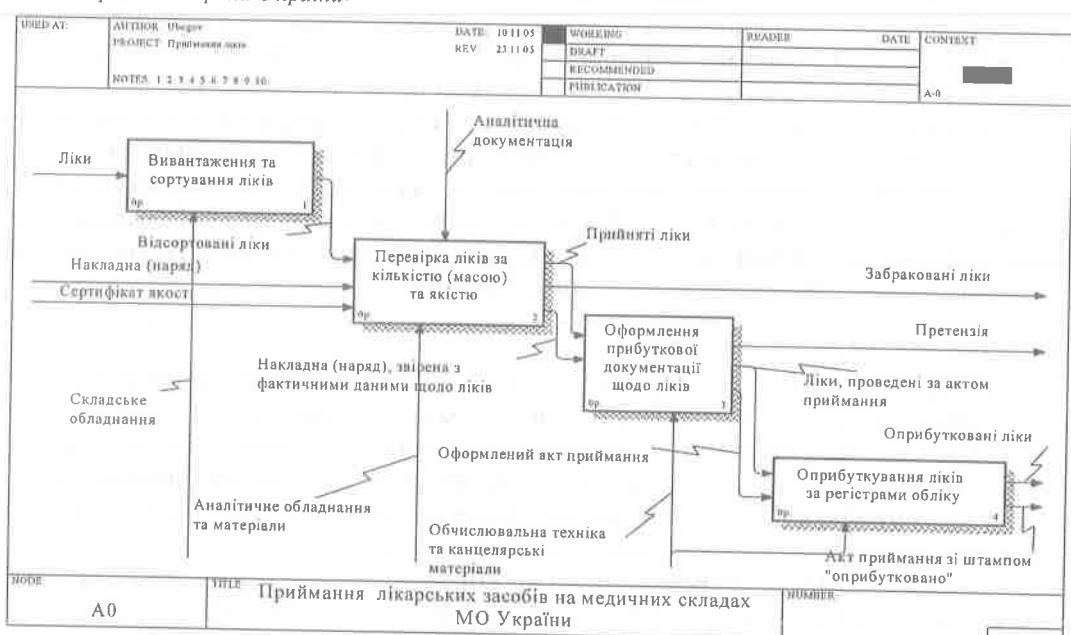


Схема 2

Діаграма А0. Декомпозиція блоку А – 0 «Приймання лікарських засобів на медичних складах Міністерства оборони України»



тації та оприбуткуванні медикаментів за обліком медичного складу виявлено дублювання робіт, зокрема операції з внесення (введення) інформації щодо прийнятих лікарських засобів на паперові та електронні носії проводяться п'ять разів:

перший раз — провізором (фармацевтом) контрольно-експертного відділу при оформленні акту приймання лікарських засобів;

Схема 3

Діаграма А1. Декомпозиція блоку А0 «Вивантаження та сортування ліків»

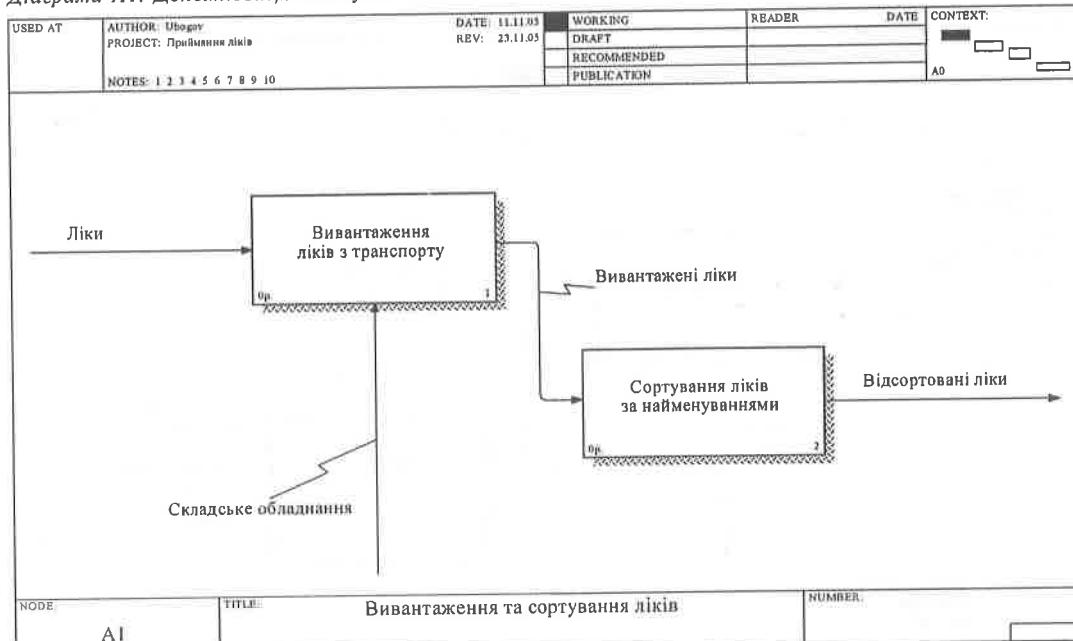
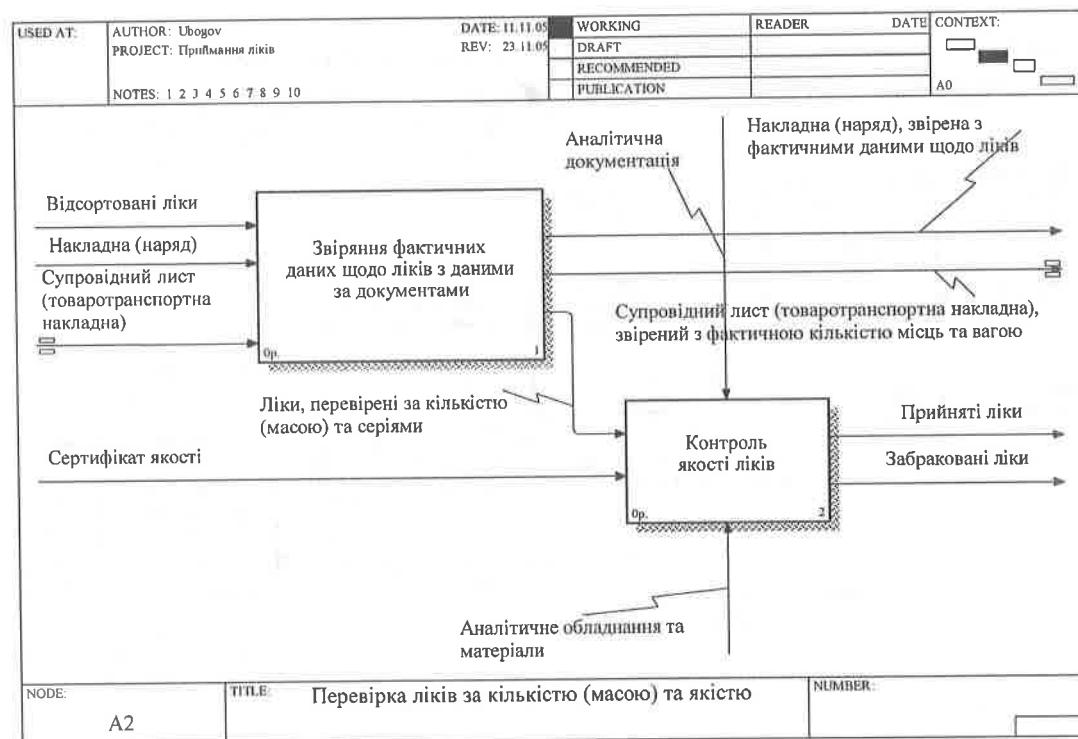


Схема 4

Діаграма А2 «Декомпозиція блоку А0 «Перевірка ліків за кількістю (масою) та якістю»



Другий раз — провізором (фармацевтом) відділу зберігання при оприбуткуванні лікарських засобів за картками (книгами) складського обліку запасів;

третій раз — бухгалтером (фармацевтом) фінансово-економічного відділення, який відповідає за бухгалтерський облік усього медичного майна на складі та безпосередньо веде його синтетичний облік, при оприбуткуванні лікарських засобів за меморіальними ордерами;

Схема 5

Діаграма А3. Декомпозиція блоку А0 «Оформлення прибуткової документації щодо ліків»

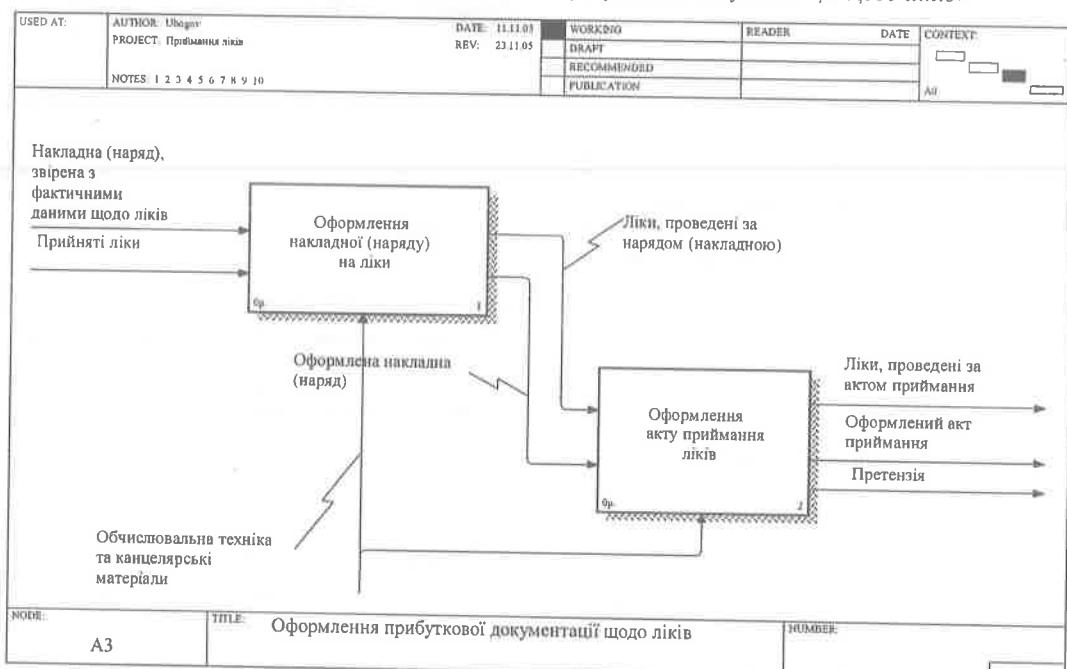
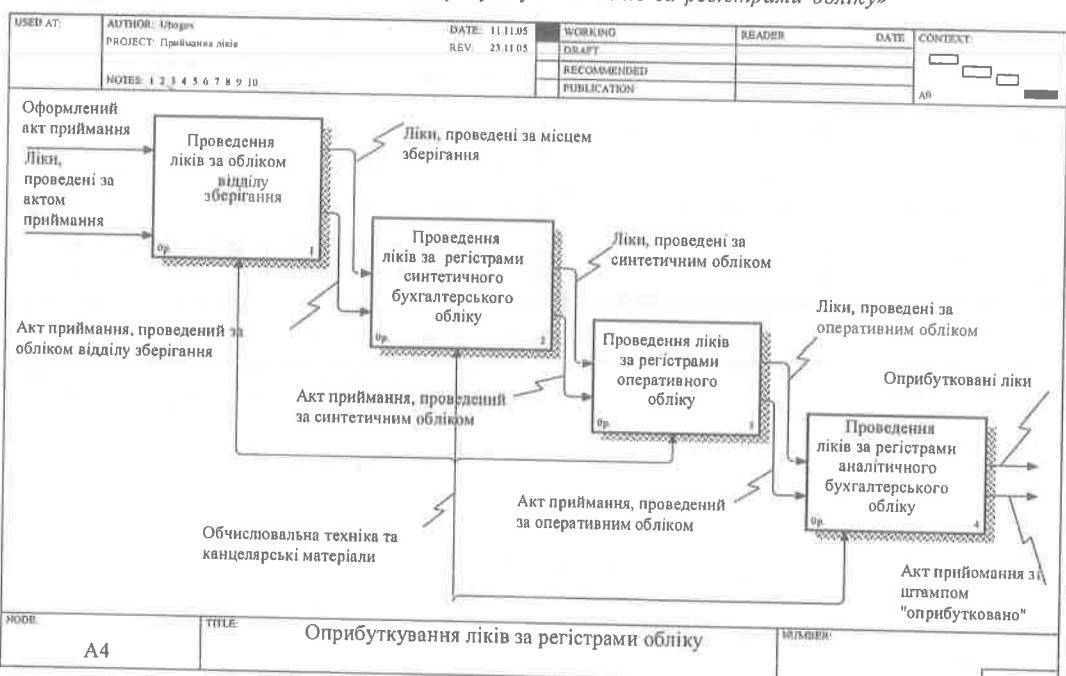


Схема 6

Діаграма А4. Декомпозиція блоку А0 «Оприбуткування ліків за регістрами обліку»



четвертий раз — бухгалтером обліково-операційного відділу при введенні даних щодо прийнятих лікарських засобів у реєстри оперативного (автоматизованого) обліку;

п'ятий раз — бухгалтером фінансово-економічного відділення, який безпосередньо веде аналітичний бухгалтерський облік медичного майна, при оприбуткуванні лікарських засобів за картками (книгами) кількісно-сумового обліку.

Як відомо, результати руху матеріальних потоків знаходяться в прямому зв'язку з раціональністю організації руху інформаційних потоків [1]. Виконання операцій з оформлення прибуткової документації та обліку лікарських засобів на військово-медичному складі здійснюється у чотирьох окремих функціональних підрозділах, а саме: контрольно-експертному відділі, відділі зберігання, фінансово-економічному відділенні та обліково-операційному відділі. Для цього передбачено п'ять посадових осіб, дві з яких мають фармацевтичну, а три — економічну вищу або середню освіту, а також три персональних комп'ютери з принтерами: по одному — в контрольно-експертному та обліково-операційному відділах та у фінансово-економічному відділенні. Слід зазначити, що роботи з оформлення прибуткової документації та обліку лікарських засобів потребують значних витрат канцелярських матеріалів.

Висновки

1. Найбільш трудомісткими функціями при організації процесу приймання лікарських засобів на військово-медичних складах є облікові функції.

2. Виявлено дублювання облікових операцій при організації оформлення прибуткової документації та оприбуткуванні лікарських засобів на військово-медичному складі.

3. Система організації документообігу щодо лікарських засобів та іншого медичного майна на військово-медичному складі потребує реорганізації.

1. Гаджинский А.М. Логистика: Учебник для высших и средних специальных учебных заведений. — 7-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательско-торговая корпорация «Дашков и К°», 2003. — 408 с.
2. Громовик Б.П. Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 8–12.
3. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2003. — № 5. — С. 7–17.
4. Громовик Б.П. // Провизор. — 2003. — № 17. — С. 34–38.
5. Громовик Б.П. // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 21 (392). — С. 85–86.
6. Громовик Б.П. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2004. — Вип. XII, Том I. — С. 172–177.
7. Громовик Б.П. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 18–28.
8. Громовик Б.П. Принципы функціонального моделювання фармацевтичних підприємств: Метод. рекомендації. — Львів, 2005. — 24 с.
9. Громовик Б.П. Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами: Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2005. — 40 с.
10. Кузьмін О.Є., Громовик Б.П., Гасюк Г.Д. та ін. Менеджмент у фармації: Підручник. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 448 с.
11. Маклаков С.В. Создание информационных систем с All Fusion Modeling Suite. — М.: ДИАЛОГ-МИФИ, 2005. — 432 с.
12. Сирота П.С., Рибальченко М.С., Убогов С.Г. та ін. Облік медичного майна на медичних складах та депо Міністерства оборони України: Метод. вказівки. — К.: «Фірма Малого Друку», 2005. — 300 с.
13. Сирота П.С., Трохимчук В.В., Гридацов В.І. та ін. Організація забезпечення медичним майном військових частин і медичних установ в умовах надзвичайного стану: Навчальний посібник. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. — 320 с.
14. Трохимчук В.В., Сирота П.С., Гринчук І.Г. та ін. Екстремальна і військова фармація: Навчальний посібник. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 332 с.
15. Черемных С.В., Семенов И.О., Ручкин В.С. Структурный анализ систем: IDEF — технологии. — М.: Фінанси и статистика, 2001. — 208 с.

16. Hromovyk B., Lesyk R. XIX Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego «Farmacja – tradycja i nowoczesność» (Wrocław, 22–24 września 2004): Streszczenia. — Wrocław: Biuro Wydawniczo Reklamowe «Opal», 2004. — T. 1. — S. 194–195.

Надійшла до редакції 07.03.2006.

В.В. Трохимчук, С.Г. Убогов, А.П. Шматенко, Т.Н. Будникова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ СКЛАДАХ

Рассмотрена проблема организации процесса приема лекарственных средств на медицинских складах Министерства обороны Украины. Проведено функционально-структурное моделирование процесса приема лекарственных средств на основе методологии IDEF0. Построенная модель позволила обнаружить наиболее трудоемкие операции на военно-медицинских складах.

V.V. Trohimchuk, S.G. Ubogov, O.P. Shmatenko, T.M. Budnikova

**FUNCTION MODELING OF PROCESS OF RECEPTION
OF PHARMACEUTICALS IN THE MILITARY MEDICAL WAREHOUSES**

SUMMARY

The problem of organization of the process of reception of pharmaceuticals in the medical warehouses of the Ministry of defense of Ukraine are surveyed. The function-structural modeling of the process of reception of pharmaceuticals is conducted on the basis of the methodology IDEF0. The built model has allowed to detect the most laborious operations in the military medical warehouses.

**ОСНАЩЕННЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ В УМОВАХ
НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ**

УДК 615.451.12.012

*Є.Є.ЄВСТРАТЬЄВ, магістр фармації,
П.В.ОЛІЙНИК, канд. фармац. наук, доц.*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**КОМПЛЕКС ТЕХНІЧНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ
ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ І ВВЕДЕННЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ
В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ**

Ключові слова: надзвичайна ситуація, інфузійна терапія, одноразовий шприц, шприц-ампула, пристрій для парентерального введення рідин, пристрій для підігрівання інфузійних розчинів

Аналіз організації надання медичної допомоги та лікування ураженого населення в період ліквідації наслідків відомих надзвичайних ситуацій (НС) природного, техногенного і соціально-політичного походження свідчить про те, що інфузійна терапія (ІТ) є найефективнішим методом відновлення порушеніх функцій ураженого організму. Проведення ІТ і введення ін'єкційних розчинів потребують практично всі категорій уражених як хірургічного, так і терапевтичного профілю. Для попередження необоротних змін у життєво важливих органах уже на догоспітальному етапі, не пізніше перших двох годин, необхідно розпочати ІТ [1, 2].

Існуючі технічні засоби проведення ІТ і введення ін'екційних розчинів не пристосовані для застосування в екстремальних умовах, особливо в період масового надходження уражених із зони НС. Стояки уніфіковані і флаконотримачі достатньо важкі, громіздкі і потребують значної кількості часу для підготовки до проведення ІТ. Крім того, вони не дають можливості проводити ІТ інфузійними розчинами (ІР) в поліхлорвінілових пакетах і підігрівати розчини до температури 36—37 °C у холодну пору року при відсутності джерела електроенергії. Для введення ін'екційного розчину ураженому в зоні НС необхідно відкрити ампулу з розчинником, відкрити шприц, наповнити його розчинником, відкрити флакон з лікарським засобом (ЛЗ), наприклад з антибіотиком, ввести у флакон з ЛЗ розчинник і наповнити шприц ін'екційним розчином, змінити ін'екційну голку і тільки тоді провести ін'екцію. На це вимагається чимало часу при його гострому дефіциті, особливо на холоді і в темну пору доби. Крім того, для проведення однієї ін'екції необхідно витратити один разовий шприц, дві ін'екційні голки, одну ампулу для розчинника і один флакон для ЛЗ, що, з економічної точки зору, не зовсім вигідно.

Метою даної роботи була розробка комплексу технічних засобів, придатних для проведення ІТ і введення ін'екційних розчинів на догоспітальному і госпітальному етапах в екстремальних умовах ліквідації наслідків НС.

У результаті проведених досліджень нами розроблений пристрій для парентерального введення інфузійних розчинів, захищений деклараційним патентом України [3]. У процесі розробки пристрою було поставлено завдання забезпечити стабільність швидкості парентерального (краплинного або струминного) введення ІР без використання додаткових предметів, багаторазове використання пристрою і захист ІР від впливу низьких температур. Крім того, вартість пристрою не повинна була перевищувати вартість існуючих технічних засобів.

Запропонований нами пристрій для парентерального введення ІР (рис. 1) складається з жорсткого пластмасового корпусу (1) з кришкою (2), яка має отвір для горловини поліхлорвінілового еластичного пакета з ІР (9), витискувача розчину (10) з пружиною (11) і двома стопорними елементами (12), термоізоляційного матеріалу (13), рівномірно розміщеного на внутрішній поверхні стінок корпусу.

Для внутрішньовенного введення ІР знімають кришку корпусу і фіксують витискувач з пружиною за допомогою стопорних елементів у положенні «до введення розчину». Поліхлорвініловий пакет з ІР розміщують всередині корпусу таким чином, щоб його горловина входила в отвір у кришці корпусу. Останній закривають кришкою і через отвір у кришці вводять ін'екційну голку одноразової системи для введення ІР в горловину поліхлорвінілового пакета з ІР, після чого за допомогою стопорних елементів звільняють пружину із стиснутого положення і витискувач витискує ІР через голку до трубопроводу. Регулятором швидкості потоку встановлюють необхідну швидкість введення ІР і після видалення повітря із системи вводять ін'екційну голку у вену пацієнта.

Наявність у пристрої термоізоляційного матеріалу дозволяє транспортування і зберігання ІР в поліхлорвінілових пакетах при низьких температурах. Багаторазовість використання пристрою забезпечується наявністю кришки корпусу, що дозволяє швидко замінювати використаний поліхлорвініловий пакет з ІР на новий. Виключення використання додаткових предметів і висока

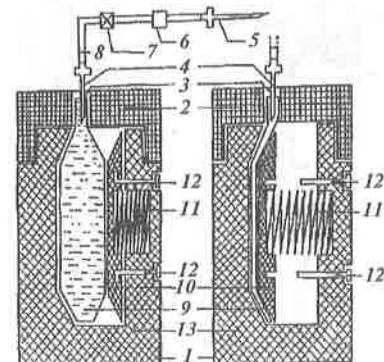


Рис. 1. Пристрій для парентерально-го введення інфузійних розчинів

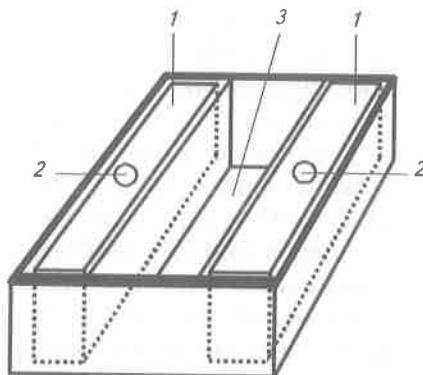


Рис. 2. Пристрій для підігрівання плязми крові і трансфузійних розчинів

ційним патентом України [4]. Основне завдання пристрою — забезпечити можливість підігрівання IP до оптимальної температури при відсутності джерел теплопостачання й електроенергії в екстремальних умовах НС.

Запропонований нами пристрій для підігрівання плязми крові і трансфузійних розчинів (рис. 2) складається з теплообмінної камери (3), з обох боків якої розташовані два теплообмінники (1) з отвором (2) у верхній частині, заповнені термохімічною сумішшю. Для підігрівання IP в поліхлорвінілових пакетах або скляних флаконах перед внутрішньовенным введенням їх розміщують у теплообмінній камері і додають по 40–50 мл води в кожний теплообмінник. Через 2–3 хв у результаті екзотермічної реакції виділяється необхідна кількість тепла для підігрівання IP до температури 36–37 °C.

Для підшкірного і внутрішньом'язового введення ін'єкційних розчинів в умовах ліквідації наслідків НС нами розроблений пристрій під назвою «Шприц для одноразової ін'єкції» (рис. 3), захищений деклараційним патентом України [5]. Нами було поставлено завдання розробити пристрій, який би дозволяв скоротити час та кількість предметів, необхідних для проведення ін'єкції, шляхом розміщення розчинника і ЛЗ у вигляді ліофільного порошку в корпусі одноразового шприца. Розроблений пристрій складається з корпусу (1) з порожниною (2) для ліофільного порошку ЛЗ, двох поршнів — основного (3) і додаткового (4), рухомої камери (5) з розчинником, розміщеної в порожнині

основного поршня (3), яка має стопорний виступ (6) на внутрішній стороні верхнього краю і поздовжній канал (7) на її зовнішній стороні, з'єднувальну голку (8), нерухомо закріплена у дні порожнини основного поршня (3), канюлю (9) із зовнішньою різьбою для утримуючої головки (10) з двокінцевою ін'єкційною голкою (11) і захисним кожухом (12). Запропонований пристрій дозволяє зберігати інгредієнти ін'єкційного розчину в межах терміну їх придатності і проводити розчинення ліофільного порошку в розчиннику безпосередньо перед ін'єкцією, що значно економить час і вартість однієї ін'єкції.

Для скорочення часу і вартості парентерального введення ін'єкційних розчинів, які не потребують попереднього розчинення інгредієнтів, нами запропонований пристрій під назвою «Шприц-ампула для одноразової ін'єкції», захищений деклараційним патентом України [6].

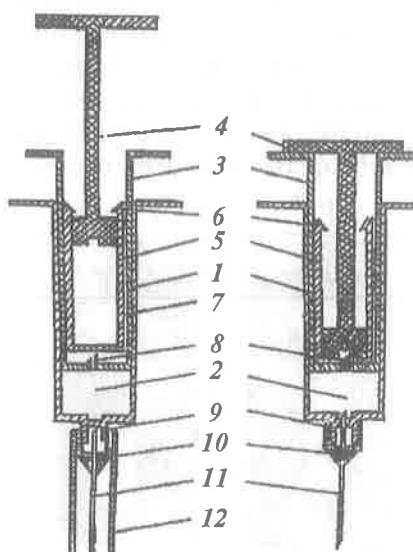


Рис. 3. Шприц для одноразової ін'єкції

Запропонована шприц-ампула (рис. 4) містить корпус (1) з канюлею (2), закритою герметичною еластичною мембраною (3), і різьбою за периметром зовнішньої сторони для фіксації утримуючої головки (4) з двокінцевою ін'єкційною голкою (5), закритою захисним ковпачком (6). У порожнині корпуса (1) розміщений ін'єкційний розчин і поршень (7) із штоком (8), який герметично з'єднаний з корпусом (1) за периметром його верхнього краю за допомогою гофрованого циліндра (9). Наявність гофрованого циліндра, з'єднаного зі штоком, який під час виконання ін'єкції може стискатися або розтягуватися, дає можливість зберігати в ньому достатню кількість ін'єкційного розчину (від 1 до 10 мл і більше). Шприц-ампулу можна застосовувати для тривалого зберігання ін'єкційних розчинів та їх використання для надання медичної допомоги і лікування поранених, хворих та уражених як у стаціонарних умовах мирного часу, так і в екстремальних умовах НС. Крім того, в умовах масового одномоментного надходження уражених швидкість проведення ін'єкції буде мати велике значення. У зв'язку з тим, що шприц-ампула виготовляється не із скла, а з еластичного матеріалу, значно спрощуються вимоги до транспортування, тарі й упаковки, для чого можуть бути використані картонні ящики або інша м'яка тара.

Висновок

Розроблений комплекс технічних засобів, який дозволяє проводити інфузійну терапію і парентеральне введення ін'єкційних лікарських засобів в екстремальних умовах ліквідації наслідків надзвичайних ситуацій. Запропоновані технічні засоби значно скорочують час проведення ін'єкції і зменшують її вартість, дозволяють проводити підігрівання інфузійних розчинів до оптимальної температури в холодну пору року та за рахунок особливостей конструкції спрощують методику і зменшують вартість проведення інфузійної терапії.

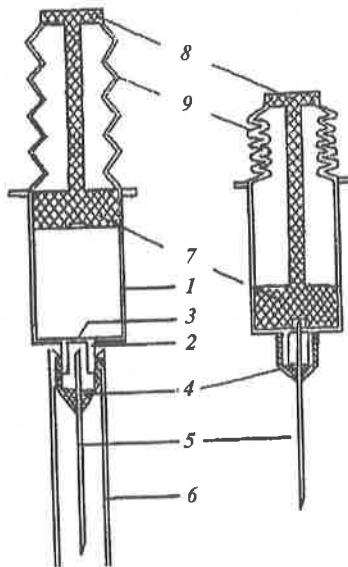


Рис. 4. Шприц-ампула для одноразової ін'єкції

1. Игнатович И.Г. Воробьев А.П., Статкевич А.Р. // Военно-мед. журн. — 1989. — № 11. — С. 59.
2. Олійник П.В., Євстратьєв Є.Є., Байдін В.Я. та ін. Пристрій для парентерального введення рідин / Деклараційний патент на винахід. — Україна, UA 52197A.МПК A61M5/00. — Опубл. бюл. «Промислова власність». — 2002. — № 12.
3. Олійник П.В., Євстратьєв Є.Є., Бідниченко Ю.І. Пристрій для підігрівання плазми крові і трансфузійних рідин / Деклараційний патент на винахід. — Україна, UA 58249A.МПК A61M1/00. — Там же. — 2003. — № 7.
4. Олійник П.В., Євстратьєв Є.Є. Шприц для одноразової ін'єкції / Деклараційний патент на винахід. — Україна, UA47228A.МПКА61M5/20. — Там же. — 2002. — № 6.
5. Олійник П.В., Євстратьєв Є.Є. Шприц-ампула для одноразової ін'єкції / Деклараційний патент на винахід. — Україна, UA 47161A.МПК A61M5/28. — Там же. — 2002. — № 6.
6. Тарасюк В.С., Новицька Л.А., Дочкулан В.П. Алгоритм практичних навичок з хірургії для медичних училиш і коледжів. — К.—Вінниця, 1997. — 169 с.

Надійшла до редакції 30.01.2006.

E.E. Евстратьев, П.В. Олийник

КОМПЛЕКС ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ И ВВЕДЕНИЯ ИНЬЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЙ

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, инфузионная терапия, одноразовый шприц, шприц-ампула, устройство для парентерального введения жидкостей, устройство для подогревания инфузионных растворов

Разработан комплекс технических средств, который позволяет проведение инфузионной терапии и парентеральное введение инъекционных растворов в экстремальных условиях ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. Предложенные технические средства значительно сокращают время проведения инъекции и уменьшают ее стоимость, позволяют проводить подогревание инфузионных растворов до оптимальной температуры в холодное время года и за счет особенностей конструкции упрощают методику и уменьшают стоимость проведения инфузионной терапии.

J.J.Jevstratyev, P.V.Olijnyk

THE COMPLEX OF TECHNICAL MEANS FOR INFUSION THERAPY AND INJECTIONS IN THE CONDITIONS OF EXTRAORDINARY SITUATIONS

Key words: extraordinary situation, infusion therapy, injection, bottle-injection, technology for parenteral injections, technology for warming infusion

SUMMARY

The complex of technical means made by us permits to make infusion therapy and parenthetical injections in extrimal conditions of liquidation of the results of extraordinary situations. Proposed technical means make shorter the time of injections and make it less expensive, permits to make the infusions warm enough to the optimal temperature during cold seasons and make the methodic more simple taking into account the specific of the construction, make smaller the price of infusion therapy.

Шановні автори!

При надсиланні статей до Редакції просимо стежити за тим, щоб:

- текст статті на паперовому носії відповідав тексту на дискеті;*
- при прізвищах авторів статей були зазначені їх учені ступені;*
- до тексту статті були додані ключові слова українською, російською та англійською мовами.*

Редакція

ДО ПИТАННЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ

УДК 614.27

*I.O.ВЛАСЕНКО, старший провізор, Р.С.КОРИТНЮК, д-р фармац. наук, проф.,
В.В.РУДЕНКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика,
Комунальне підприємство «Фармація», Київ*

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ІНСТРУКЦІЙ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ АПТЕК

Виробництво ліків та їх якість органічно пов'язані, оскільки якість фармацевтичної продукції формується при здійсненні технологічних процесів.

Державне нормування виробництва лікарських препаратів (ЛП) являє собою комплекс вимог, узаконених відповідними документами щодо якості субстанцій, допоміжних речовин та матеріалів, технологічного процесу і лікарських засобів (ЛЗ), як до готового продукту. Недостатньо обґрутований склад ЛЗ, неправильне його приготування або дозування можуть привести до зниження чи втрати лікувального ефекту, або навіть до появи токсичної дії ЛЗ. Разом з тим, на відміну від інших продуктів споживання, якість ЛЗ не може бути визначена хворим. Саме це зумовлює важливість державного нормування виробництва та якості ЛЗ [11].

Для здійснення контролю за виробництвом ЛП державою встановлені єдині вимоги та спеціальні норми якості до ЛЗ, допоміжних речовин та матеріалів. У більшості країн ці вимоги представлено стандартами Належної практики. Всі ЛЗ, які розробляються, проходять шлях від Належної лабораторної практики до Належної виробничої практики, Належної клінічної практики та Належної аптечної практики. Згідно з цими документами різні операції технологічного процесу повинні проводитися за раніше розробленими інструкціями та методиками [5]. Проте ЛЗ, які виготовляються в умовах аптек, не підлягають вимогам Належної клінічної практики [4].

На сьогодні якість приготування лікарських форм в умовах аптек в Україні нормується Державною фармакопеєю України (ДФУ), Доповненням І до ДФУ та відповідними наказами МОЗ України, що регламентують виробничі процеси: санітарні вимоги до приміщень, обладнання, персоналу, технологічні стадії, упаковку, маркування, контроль якості ліків.

Сучасний розвиток фармації ставить все більше завдань і висуває більше вимог до класичної діяльності аптек — виготовлення екстемпоральних ЛЗ.

Слід відмітити, що ДФУ регламентує приготування в умовах аптек тільки порошків, а при виготовленні інших лікарських форм необхідно керуватись як вимогами ДФУ, так і вимогами ДФ XI, інформаційними листами, навчально-методичною та довідковою літературою [13]. Своєчасним і корисним стало видання Методичних рекомендацій за редакцією академіка Академії наук технологічної кібернетики України професора О.І.Тихонова та професора Т.Г.Ярник [12]. Але питання нормування технологічних процесів виготовлення ЛЗ в умовах аптек залишається актуальним.

Так, після того, як набрав чинності наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікар-

ських засобів в умовах аптеки», були висунуті нові вимоги щодо серійного виготовлення ЛЗ в аптеках. Відповідно до вищезазначеного наказу серія лікарського засобу є визначеною кількістю однорідної продукції (ЛЗ), виготовленої в умовах аптеки з певної кількості сировини відповідно до технологічної інструкції в единому технологічному процесі від одного завантаження, в одиниці ємності. Наводиться також визначення терміну «технологічна інструкція» — внутрішнього документа суб'єкта господарювання. Він являє собою виробничу інструкцію, в якій зазначено технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виробництва ЛЗ, методи контролю, і встановлює якісні та кількісні показники ЛЗ, їх допустимі межі, вимоги до його упаковки, маркування, умов зберігання, терміну придатності. Таким чином, з 01.06.2006 р. серійне виготовлення ЛЗ в умовах аптек повинно здійснюватися відповідно до розроблених для кожної аптеки технологічних інструкцій, затверджених керівником суб'єкта господарювання.

Проведено аналіз науково-методичної літератури [11—12, 14] і нормативних документів [2, 3, 7—10] щодо виробництва ЛЗ.

Першою загальною стадією технологічного процесу для всіх ЛЗ є підготовчі роботи: підготовка приміщення, допоміжних матеріалів, устаткування, пакувальних засобів, лікарських та допоміжних речовин. Після підготовчих робіт проводять стадії технологічного процесу відповідно до особливостей лікарської форми з контролем якості на кожній стадії.

Нормуються загальні для всіх лікарських форм завершальні стадії технологічного процесу: пакування й оформлення до відпуску. Всі ЛЗ пакують залежно від агрегатного стану і призначення пакувальним матеріалом, дозволеним для медичних цілей.

У державному нормуванні виробництва лікарських препаратів велика увага приділяється контролю якості готового продукту, який проводиться згідно з вимогами нормативної документації, діючих наказів та інструкцій. Інструкція відображає контроль на всіх стадіях, які визначені в наказі, та передбачає заходи, що сприяють підвищенню якості лікарських препаратів.

Автори повідомлення розробили Настанови по виготовленню лікарських засобів для ін'єкцій, на які отримали Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір [1]. Настанови складаються з технічного регламенту (загальні вимоги щодо приміщення, повітря, персоналу, охорони праці), технологічного регламенту на ЛЗ та аналітичної нормативної документації. Настанови впроваджені у практичну діяльність ще в 2000 р. і є обов'язковими для виконання при виготовленні стерильних ЛЗ в аптеках КП «Фармація» міста Києва.

На підставі вищезазначених Настанов та впровадження їх у практичну діяльність аптек пропонується методичний підхід при розробці технологічної інструкції для виготовлення ЛЗ в умовах аптек.

Структура технологічної інструкції

1. Назва ЛЗ із зазначенням концентрації.
2. Склад ЛЗ із зазначенням кількості діючих і допоміжних речовин та стайлізаторів.
3. Специфікація, в якій зазначені методи контролю, якісні та кількісні показники ЛЗ, їх допустимі межі, вимоги до його упаковки, маркування, умов зберігання, терміну придатності.

Слід брати до уваги те, що для деяких показників якості методи контролю передбачені ДФУ. Так «прозорість» контролюється згідно з п. 2.2.1 та п. 2; «колірність» — з п. 2.2.2; «механічні включення» — з п. 2.9.20; «pH» — з п. 2.2.3; «номінальний об'єм» — з п. 2.9.17; перевірка за показником «стерильність» проводиться щомісячно вибірково згідно з п. 2.6.1; перевірка за показником «пірогенність» проводиться один раз на квартал вибірково згідно з п. 2.6.8.

4. Характеристика сировини та матеріалів (норми та нормативи виготовлення).

Зазначається найменування сировини, матеріалів та її відповідність нормативно-технічній документації (ДФУ, ГОСТ, ОСТ, ТУ, АНД заводу-виробника). Залежно від лікарської форми зазначається розчинник, який використовується для виготовлення ЛЗ, та його відповідність фармакопейній статті (вода очищена, вода для ін'єкцій «in bulk» та ін.).

5. Технічні засоби — перелік обладнання та приладів.

Зазначається найменування обладнання, приладів та їх відповідність нормативно-технічній документації (ГОСТ, ОСТ, ТУ).

6. Опис технологічного процесу з викладенням його послідовності, яка вимагається Ліцензійними умовами [6].

Технологічний процес виготовлення ЛЗ складається з таких стадій:

6.1. Підготовка виробництва: підготовка приміщення, обладнання, повітря, персоналу проводиться відповідно до діючих нормативних документів.

6.2. Підготовка таропакувальних (флакони, контейнери, гумові пробки, алюмінієві ковпачки тощо) та допоміжних (мірний посуд, ємності для виготовлення, скляні фільтри тощо) матеріалів проводиться згідно з діючими на-казами та інструкціями. Зазначається обробка, умови стерилізації, термін і вимоги щодо зберігання таропакувальних матеріалів.

6.3. Підготовка сировини. Зазначається сировина (діючі, допоміжні речо-вини, розчинники, стабілізатори), коефіцієнти (вологість, кількісний вміст) та при необхідності додаткові заходи (наприклад, прожарювання натрію хлориду в повітряному стерилізаторі для руйнування пірогенних речовин).

6.4. Виготовлення ЛЗ. Вказується метод приготування, описується по-слідовність процесу.

6.4.1. Контроль фізико-хімічних показників перед фасуванням.

6.5. Фасування та закупорювання ЛЗ.

Додатково при виготовленні стерильних ЛЗ проводяться фільтрація, герметичне закупорювання, первинний контроль на механічні включення та стерилізація.

6.6. Контроль готової продукції відповідно до показників, зазначених у специфікації, вимог ДФУ і наказу МОЗ України № 626.

6.7. Оформлення етикетками ЛЗ відповідно до вимог ДФУ і наказу МОЗ України № 626.

Слід звернути увагу на те, що при оформленні інфузійних ЛЗ на етикетці зазначають іонний склад і теоретичну осмолярність. Ця вимога викликає найбільші суперечки та сумніви в її доцільноті при виготовлені ЛЗ в умовах аптек.

7. Введення в технологічні інструкції розділу щодо техніки безпеки при виготовленні ЛЗ в умовах аптек.

8. Введення в технологічні інструкції розділу про літературу, яка була використана при їх складанні.

Алгоритм виконання технологічної інструкції можна представити схематично (схема).

Встановлення правил проведення окремих операцій, норм якості та витрат сировинних матеріалів, вимог до готового продукту не лише сприяє одержанню продукції високої якості та її стандартності, а і зменшує матеріальні витрати.

Таким чином, дотримання технологічного процесу на всіх стадіях — це один з факторів забезпечення високої якості ЛЗ.

Схема
Алгоритм виконання технологічної інструкції



Висновок

Для забезпечення високої якості ЛЗ, що виготовляються в аптеках, необхідно дотримуватися Належної аптечної практики, яку потрібно адаптувати до сучасних вимог щодо якості різних лікарських форм. Запровадження технологічних інструкцій при серійному виготовленні ЛЗ в умовах аптек сприяє стандартизації і підвищує їх якість.

1. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Настанови по виготовленню та контролю якості лікарських форм для ін'єкцій в умовах аптеки» / В.Г.Бабяк, Р.С.Коритнюк, Н.О.Ветютнєва та ін. (Україна). Видано Державним департаментом інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України 22.05.2003 р.
2. Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна фармакопея України. — Доповнення I. — Х.: РІРЕГ, 2004. — 520 с.
4. Закон України про лікарські засоби // Голос України. — 1996. — № 82. — С. 6–7.
5. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского и др. — К.: Морион, 1999. — 895 с.
6. Наказ ДК України з питань регуляторної політики та підприємництва і МОЗ України № 3/8 від 12.01.2001 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ» // Провизор. — 2001. — № 3. — С. 21–28.
7. Наказ МОЗ України № 57 від 22.03.2001 «Про внесення змін і доповнень до галузевого нормативного документа «Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження» // Еженедельник «Аптека». — 2001. — № 13.
8. Наказ МОЗ України № 502 від 14.12. 2001 «Про затвердження методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів» // www.apteka.ua
9. Наказ МОЗ України № 3 від 14.01. 2003 «Щодо подовження термінів дії галузевих стандартів і прирівняння до них інших нормативних документів колишнього СРСР, які використовуються у фармацевтичній галузі» // Еженедельник «Аптека». — 2003. — № 12.

10. Наказ МОЗ України № 27 від 19.11. 2003 «Про погодження технологічної нормативної документації на виробництво лікарських засобів» // Там же. — 2003. — № 46.
11. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. — Х.: РВП «Оригінал», 1995. — 599 с.
12. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек. — К.: МОЗ України, 2005. — 76 с., 98 с.
13. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. // Фармац. журн. — 2004. — № 5. — С. 40—46.
14. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. — В 2 т. / Под ред. И.М.Перцева и И.А.Зупанца. — Х.: УкрФА, 1999. — Т. I — 461 с., Т. II — 443 с.

Надійшла до редакції 28.04.2006.

И.А. Власенко, Р.С. Корытнюк, В.В. Руденко

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РОЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИНСТРУКЦИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ АПТЕК

В соответствии со стандартами Надлежащей практики и лицензионными условиями деятельности по производству лекарственных средств при их изготовлении различные операции технологического процесса должны проводиться по разработанным инструкциям и методикам. Серийное изготовление лекарственных средств в аптеках в соответствии с приказом МЗ Украины № 626 от 15.12.2004 г. также должно проводиться по технологическим инструкциям. Предложен методический подход к разработке технологических инструкций. Представлен алгоритм исполнения технологической инструкции. Гарантией высокого качества лекарств, приготовляемых в аптеках, является соблюдение норм технологического процесса.

I.O. Vlasenko, R.S. Korutnjuk, V.V. Rudenko

THE METHODOLOGICAL FOR THE ELABORATING OF THE TECHNOLOGICAL INSTRUCTION MANUFACTURING OF MEDICINAL PRODUCTS IN PHARMACIES

SUMMARY

Medicinal products have to be provided with methods and instructions according to Good Manufacturing Practice standards and license inquiries. Due to Order of MH № 626 dated 15.12.2004 the serial manufacturing of medicinal products in pharmacies must follow the technological instructions. The methodological approach for the elaborating of the successive stages was submitted. The algorithm of technological instruction was performed. The guarantee of high quality of extemporized medicinal products is to hold on the normative of technological process.

ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

УДК 615.12:34

*В.О. ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф., А.О. ГУДЗЕНКО,
ВАЛ.В.ШАПОВАЛОВ, В.В.ШАПОВАЛОВ, канд. фармац. наук, доц.*

*Національний фармацевтичний університет,
Національна юридична академія України ім. Ярослава Мудрого,
Слідче управління МВС України в Харківській області*

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ПРАВО – КОМПЛЕКСНА ГАЛУЗЬ ПРАВА УКРАЇНИ

Адміністративно-правова реформа та державно-правові перетворення, що переживає сьогодні наша держава, супроводжуються процесами зростання ролі права, розширення меж його впливу, в т.ч. за рахунок появи нових сфер правового регулювання. Насамперед це пов'язано з розширенням практики визнання, поновлення та захисту прав і свобод, життя і здоров'я людини (пациєнта),

які визначають пріоритети в системі правовідносин «людина (лікар—пациєнт—провізор)—громадянське суспільство (громада)—держава». З іншого боку, важливим чинником, що визначає спрямованість України до правої держави та верховенства права, є її європейський вибір та вступ до СОТ. Красномовною тенденцією зазначених процесів є потреба в правовому регулюванні сфер діяльності, які раніше не були врегульовані правом або були врегульовані недостатньою мірою. Прикладом цього є фармацевтична і медична діяльність.

Тому подальший розвиток Української державності повинен базуватися на демократичних принципах ЄС, на праві ЄС, тобто на праві внутрішнього ринку ЄС, у зв'язку з чим перед нами стоїть завдання вивчення й адаптування в Україні правил руху осіб (наприклад, провізорів, лікарів, пацієнтів) і товарів (наприклад, лікарських засобів усіх класифікаційно-правових груп — наркотичних, психотропних, прекурсорів тощо), послуг (наприклад, фармацевтичних або медичних) і капіталу та бізнес-середовища у фармацевтичному секторі, базовою основою яких є ключові справи Суду Європейських спільнот з наведених питань. Немаловажним моментом також є забезпечення основних аспектів щодо гармонізації в Україні не тільки фармацевтичного законодавства, але й усього законодавства, пов'язаного з дотриманням прав людини [2, 3, 15, 16]. Такою, зокрема, є фармацевтична і медична діяльність (бізнес-середовище), тобто діяльність у сфері обігу (виробництва, виготовлення, збути, обліку, призначення, продажу, введення та ін.) лікарських засобів (ЛЗ), важливими аспектами якої є забезпечення належної якості та ефективності ЛЗ засобами державного контролю (МВС, МОЗ, СБУ, СУ та ін.), безпеки їх застосування, дотримання прав усіх суб'єктів фармацевтичної та медичної діяльності, а також юридичної опіки в системі правовідносин «виробник—ліки—лікар—провізор—пацієнт—контролюючі та правоохоронні органи» [4, 5, 9, 10, 16].

Різнопланові суспільні відносини у сфері хіміко-фармацевтичної та медичної діяльності виникають з приводу реалізації конституційного права громадян на охорону здоров'я, соціальний захист та такої його важливої складової, як право на забезпечення ефективними, безпечними і доступними ЛЗ. Тому можна констатувати, що однією з головних особливостей фармацевтичних правовідносин є неможливість їх виникнення з приводу будь-яких об'єктів права, не пов'язаних з використанням — обігом ЛЗ. В основі розвитку фармацевтичних та медичних правовідносин лежать постійно зростаючі вимоги забезпечення правил та безпеки у процесі обігу ЛЗ, а також пріоритет захисту життя і здоров'я людини (пацієнта) як у разі належного використання ЛЗ, так і у протилежних випадках.

Без перебільшення можна вважати, що сучасна медична, фармацевтична і юридична політика України орієнтується на високі світові стандарти, які регулюють контрольно-довільну систему щодо обігу ЛЗ (виробництва, випробувань, розповсюдження, застосування, введення тощо), логічним наслідком якої є збагачення та оптимізація фармацевтичного та медичного законодавства. У свою чергу, висока суспільна значущість правовідносин у фармацевтичній галузі спричиняє зростання зацікавленості держави в удосконаленні регулювання цієї сфери.

Фармацевтичне законодавство — це сукупність нормативно-правових актів різної юридичної сили, а за змістом — сукупність правових норм, спрямованих на регулювання правовідносин у фармацевтичній та медичній галузях. Тому удосконалення фармацевтичного законодавства [1] є одним з найважливіших факторів становлення нової галузі права — фармацевтичного права [6—8, 11—13, 16—18].

У тлумаченнях, наданих Ю.С.Шемшученком [19], вказано, що право — це система соціальних загальнообов'язкових норм, дотримання і виконання яких забезпечуються державою. Воно має ключове значення у регулюванні право-порядку на національному та міжнародному рівнях. З утворенням держави виникла необхідність у державно-владному регулюванні суспільних відносин за допомогою права. Держава відіграє особливу конструктивну роль щодо права взагалі, бо тільки вона здатна забезпечити загальнообов'язковість соціальних норм у масштабах усього суспільства. Специфічною формою виявлення права є законодавство. Але воно не збігається з правом як за обсягом регульованих ним суспільних відносин, так і за внутрішньою структурою. На відміну від права, яке є сукупністю правових норм, законодавство — це сукупність законодавчих актів. Право співвідноситься із законодавством як зміст і форма. Сутність права визначається характером суспільно-економічного ладу і політичної структури держави. На його розвиток впливають також панівна ідеологія, традиції тощо. Змістоутворюючі фактори трансформуються у праві через волю соціальних груп, класів, громади або народу в цілому. Основу такої волі становить загальнонародний або груповий інтерес. Право — один з головних засобів організованості та порядку в суспільстві. Крім того, право істотно впливає на сам характер суспільного розвитку. Рівень такого впливу залежить від ступеня уособлення у праві демократичних ідей справедливості і свободи людини, її природного права, узгодженості права із соціальним прогресом.

Предмет фармацевтичного права як комплексної галузі утворюють якісно різноманітні суспільні відносини, що виникають у сфері обігу ЛЗ. В основі відокремлення предмета регулювання фармацевтичного права лежать відносини, що зумовлюються вимогами забезпечення фармацевтичної безпеки (на етапах виробництва, випробування, призначення, використання, зберігання тощо, тобто на всіх етапах обігу ЛЗ), з вимоги захисту життя та здоров'я людини як у разі належного, так і в разі неналежного використання ЛЗ (лікарська залежність, наркоманія, токсикоманія, психоневрологічні, адиктивні розлади здоров'я тощо). Ці правовідносини формуються і розвиваються у складі єдиного предмета правового регулювання — цілісної системи суспільних відносин.

Формування та розвиток цієї галузі права пов'язаний із законодавчим виділенням фармацевтичної діяльності. Основою для побудови системи фармацевтичного права є система фармацевтичного, медичного та соціального законодавства. Найбільш важливі з інститутів фармацевтичного права відображають специфіку та сутність цієї галузі права. Серед фармацевтично-правових інститутів можна визначити загальні та спеціальні. Найважливішим інститутом є загальний інститут юридичної та фармацевтичної опіки, який поєднує норми, що регулюють правовідносини в системі «держава—закон—виробник—ліки—лікар—провізор— пацієнт—контролюючі та правоохоронні органи». До спеціальних можна віднести інститут обігу наркотичних засобів, психотропних, отруйних і сильнодіючих речовин та прекурсорів, який поєднує відповідні норми фармацевтичного права. Як міжгалузевий правовий інститут можна визначити сукупність правових норм, що регулюють забезпечення фармацевтичної та медичної безпеки. Зазначений правовий інститут створює підстави для взаємодії фармацевтичного права з іншими галузями права, норми яких впливають на створення та підтримку фармацевтичної безпеки, а саме — з конституційним, кримінальним, адміністративним, цивільним, сімейним, фінансовим, громадянським та ін.

На нашу думку, фармацевтичному праву, як самостійній комплексній галузі права, властивий не тільки предмет правового регулювання (відповідні суспільні відносини), а і метод або комплекс методів. У сфері реалізації фармацевтичної діяльності поєднують свій правовий вплив два методи: імперативний та диспозитивний. За допомогою імперативного методу регулюються правовідносини між державою (в особі її контролюючих органів) та іншими суб'єктами фармацевтичної діяльності — медичними та фармацевтичними працівниками, пацієнтами, споживачами ЛЗ. Імперативний характер цих відносин визначається високою суспільною цінністю предмета регулювання — фармацевтичних правовідносин та об'єкта регулювання — фармацевтичної безпеки всіх діючих осіб. Це обумовлює застосування конкретних правових методів зобов'язуючих приписів та заборон. З іншого боку, правовідносини в системі «лікар—пацієнт—провізор» за своїм характером подібні цивільно-правовим відносинам, для регулювання яких застосовується диспозитивний метод. Цей метод орієнтується на рівнозначних суб'єктів, коли правам одного (лікаря, провізора) респонduють обов'язки іншого (пацієнта) і навпаки, а самі правовідносини виникають лише тоді, якщо є вільне волевиявлення зацікавленого суб'єкта.

Поєднання двох зазначених методів становить специфіку не лише фармацевтичного права, а й інших галузей права. Але не тільки існування специфічних предмета та методу дозволяє говорити про відокремлення комплексної самостійної галузі права — фармацевтичного права. Такі важливі чинники, як соціальна цінність, державна воля та зацікавленість у розвитку й удосконаленні фармацевтичних відносин роблять можливим постановку проблеми щодо визнання фармацевтичного права.

Дискусії щодо розвитку фармацевтичного права на основі демократизації суспільства та адміністративно-правових перетворень у державі, інтеграція до ЄС і СОТ показали, що не всі до цього процесу відносилися позитивно і були готові його зрозуміти і сприйняти, про що свідчили негативні рецензії під час відкриття кафедри правової та судової фармації. Але ж прогрес та демократичні зміни у державі взагалі та у фармацевтичній галузі зокрема зупинити неможливо. Кафедру судової фармації було створено тільки у 1998 р. Протягом кількох років (з 2000 р.) проводиться робота по заміні назви цієї кафедри на назву «Кафедра фармацевтичного права і судової фармації». Привідними вченими України (Президент Фармацевтичної асоціації України, акад. АМН України Ю.П. Спіженко, акад. АМН та НАН України І.М. Трахтенберг, директор Інституту неврології, психіатрії і наркології АМН України, д-р мед. наук, проф. П.В. Волошин, д-р мед. наук, проф., завідуючий кафедрою наркології ХМАПО І.К. Сосін та ін.) до Вищої атестаційної комісії України направлено пропозиції щодо удосконалення назви спеціальності 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» шляхом заміни її на назву «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи, судова фармація».

Нами вперше в Україні запропоновано й опрацьовано тлумачення термінів «фармацевтичне право», «фармацевтичне законодавство», «фармацевтична господарська діяльність», «фармацевтична підприємницька діяльність», «фармацевтичне підприємництво», «юридична опіка» у системі правовідносин «держава—закон—виробник—ліки—лікар—провізор—пацієнт—контролюючі та правоохоронні органи» [14].

Здобутками кафедри судової фармації Національного фармацевтичного університету є позитивні дискусії серед правознавців, науковців, про-

візорів, лікарів та хворих, які показали, що фармацевтичне право як галузь права — це сукупність правових норм, які регулюють суспільні відносини, що виникають у процесі реалізації конституційного права на фармацевтичну діяльність [14].

У свою чергу, фармацевтичне право як галузь науки — це сукупність наукових знань про фармацевтичне право, фармацевтичне законодавство та практику його застосування в системі правовідносин «держава—закон—виробник—ліки—лікар—провізор—пациєнт—контролюючі та правоохоронні органи». Фармацевтичне законодавство як галузь законодавства — це сукупність нормативно-правових актів, які регулюють суспільні відносини у сфері фармації. Фармацевтичне законодавство є складовою частиною фармацевтичного права. Фармацевтичне право відрізняється від основних галузей права тим, що це комплексна галузь, в якій погоджуються норми різних галузей права в цілях їх сумісного застосування у сфері фармації [14].

До ознак фармацевтичного права нами віднесено нормативність, системність, формальність, загальність, загальнообов'язковість і гарантованість. Функції фармацевтичного права — це напрямок його впливу на суспільні відносини: регулятивні (регулятивно-статистичні, регулятивно-динамічні), охоронні, інформаційні, орієнтаційні, оцінні, виховні [14].

Фармацевтичне право є міждисциплінарною наукою, що інтегрується у фармацію, медицину та юриспруденцію. Воно відіграє величезну роль у розвитку правовідносин між виробником, провізором, лікарем, пацієнтом, контролюючими і правоохоронними органами.

Норми фармацевтичного права розраховані на добровільне їх дотримання суб'єктами господарювання, а в іншому разі до порушників повинні засуджуватися з боку держави примусові заходи. Система фармацевтичного права — це упорядкована безліч усіх діючих юридичних норм, які регулюються фармацевтичним законодавством. Системність масиву всіх діючих норм фармацевтичного права виявляється в їхній єдності, взаємоузгодженості, несуверенечності правових приписів. Норми фармацевтичного права — це встановлені або санкціоновані правила поведінки провізора, лікаря і пацієнта, що охороняються державою, та обов'язки осіб у регульованих суспільних відносинах (наприклад, з представниками контролюючих і правоохоронних органів). Тлумачення норм фармацевтичного права — це діяльність, спрямована на розкриття їхнього змісту, яка необхідна провізору для правильного розуміння і практичного застосування. Розрізняють тлумачення-пояснення і тлумачення-роз'яснення. Тлумачення норм фармацевтичного права — це важлива ланка у процесі їхнього застосування на різних етапах обігу (збереження, відпуск, перевезення, облік, виробництво, знищення тощо) ЛЗ (сильнодіючих, отруйних, наркотичних, психотропних, одурманюючих, прекурсорів та ін.). Ця оцінка припускає попередній скрупульозний аналіз змісту відповідних юридичних норм, установлення не уявного, а дійсного змісту норм фармацевтичного права при аналізі текстів законоположень (Закону України «Про лікарські засоби» та ін.) з відомими способами тлумачення: граматичного, систематичного, історичного, логічного та ін. Суб'єктами тлумачення можуть виступати провізори-вчені, провізори-практики, юристи-практики, юристи-вчені, тобто значущі особи. Тлумачення може носити офіційний і неофіційний характер. Цей термін запропонований нами уперше у 2004 р. [14].

Фармацевтична підприємницька діяльність — це самостійна, ініціативна, систематична, на власний ризик фармацевтична господарська діяльність (наприклад, у сфері обігу ЛЗ), яка здійснюється суб'єктами господарювання

(підприємцями) для досягнення економічних і соціальних результатів та отримання прибутку. Цей термін запропонований нами уперше в 2005 р. [14].

Фармацевтична господарча діяльність — це діяльність суб'єктів господарювання на всіх етапах обігу ЛЗ різних номенклатурно-правових та класифікаційно-правових груп або надання послуг вартісного характеру, що мають цінову визначеність. Цей термін запропонований нами уперше в 2005 р. [14].

Фармацевтичне підприємництво — це фармацевтична господарська комерційна діяльність, яку здійснюють суб'єкти господарювання (підприємці) на всіх етапах обігу ЛЗ різних номенклатурно-правових та класифікаційно-правових груп. Цей термін запропонований нами уперше в 2005 р. [14].

Юридична опіка провізора, лікаря або пацієнта — це комплексна програма з нормативно-правового, громадянсько-правового, адміністративно-правового, кримінально-правового та інших видів забезпечення взаємодії лікаря, провізора з пацієнтом протягом усього періоду їх взаємовідносин з приводу подання останнім позову до правоохоронних або судових інстанцій, в якому містяться претензії пацієнта до конкретних медичних/фармацевтичних працівників чи окремих лікувально-профілактических закладів:

— з лікарем — з моменту постановки діагнозу і проведення всього комплексу лікування до моменту повного закінчення курсу лікування й одужання пацієнта (чи погіршення стану здоров'я, неправильного діагнозу, неправильного лікування і т.п., що призвело за судово-медичним критерієм оцінки до легких, середньої тяжкості чи тяжких тілесних ушкоджень);

— з провізором — протягом усього періоду лікарської терапії, починаючи з моменту відпуску ЛЗ (за рецептом чи без рецепта) до повного закінчення його дії. Цей термін запропонований уперше в 2003 р. кафедрою судової фармації Інституту підвищення кваліфікації СФ НФаУ [14].

Таким чином, фармацевтичне право — це галузь права, джерелами якого є фармацевтичне законодавство зокрема, а також контрольно-дозвільна система взагалі, яка пов'язана з обігом ЛЗ та системою правовідносин «держава—закон—виробник—ліки—лікар—провізор—пацієнт—контролюючі та правоохоронні органи» та іншими правовими інститутами. У статті обґрунтована необхідність існування комплексної самостійної галузі права — фармацевтичного права України. Визначено предмет та метод правового регулювання фармацевтичного права. Цілком зрозуміло, що зображення системи права України є процесом поступовим. Тому можна вважати, що нова галузь знаходитьться у стадії формування та становлення. І найважливіший вплив на становлення фармацевтичного права спрямують розширення фармацевтичного і медичного законодавства та зростаюча зацікавленість України в оптимізації державного контролю за регуляторною системою, а також у створенні ефективного правового менеджменту щодо різних етапів обігу ЛЗ та забезпечення населення якісними, ефективними, безпечними і доступними препаратами різних номенклатурно-правових і класифікаційно-правових груп.

Висновки

1. Наведено тлумачення фармацевтичного права як галузі права, галузі науки та галузі законодавства.
2. Визначено предмет, метод, ознаки та норми фармацевтичного права.
3. Обґрунтовано необхідність розвитку фармацевтичного права в науково-дослідній, навчально-методичній та практичній діяльності.

1. Блавацька О.Б. // Фармац. журн. — 2004. — № 6. — С. 35—40.
2. Дейвис Г. Право внутреннего рынка Европейского Союза. — К.: Знання-Прес, 2004. — 422 с.
3. Конституція України — основа реформування суспільства. — Х.: Право, 1996. — 96 с.
4. Силуянова И.В. // Актуальные проблемы правового регулирования медицинской деятельности: Материалы 1-й Всерос. науч.-практ. конф. — М., 2003. — С. 25—27.
5. Спасова А.П., Зильбер А.П. // Там же. — С.103—107.
6. Шаповалов В.В., Шаповалова В.А. // Вісн. фармакол. та фармації. — 2004. — № 12. — С. 46—48.
7. Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Вишар Г.М. та ін. // Там же. — 2004. — № 6. — С. 62—63.
8. Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Вишар Г.М. та ін. // Там же. — 2004. — № 8. — С. 46—55.
9. Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Губський Ю.И. и др. // Фармакол. вісн. — 2000. — № 2. — С. 39—42.
10. Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Гуторов А.И. и др. // Вісн. фармакол. та фармації. — 2004. — № 12. — С. 46—48.
11. Шаповалов В.В., Шаповалова В.О., Данилюк О.В. та ін. // Там же. — 2004. — № 5. — С. 58—61.
12. Шаповалова В.О., Михайлів В.С., Шаповалов В.В. // Ліки України. — 1999. — № 1. — С. 7—9.
13. Шаповалова В.А., Шаповалов В.В. Справочник по правовой и судебной фармации. — Х.: Форсинг, 1997. — 656 с.
14. Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Абросимов О.С. та ін. // Ліки України. — 2005. — № 9 (додаток). — С. 213—236.
15. Усенко В.А., Спасокукотский А.Л. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор. — К.: МОРИОН Лтд, 1998. — 384 с.
16. Фармацевтическое право в безопасном самолечении: лекарственные средства отпускаемые без рецепта врача / Под ред. В.А.Шаповаловой, А.В.Степанова, И.М.Трахтенберга и др. — Х.: Факт, 2005. — 800 с.
17. Фармацевтическое право в гинекологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, В.В.Шаповалова, Е.Е.Вырви. — Х.: Факт, 2004. — 288 с.
18. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред. В.А.Шаповаловой, И.К.Сосина, В.В.Шаповалова. — Х.: Факт, 2004. — 800 с.
19. Юридична енциклопедія / Під ред. Ю.С.Шемшученко. — К.: Укр. енциклопедія, 2003. — Т. 5. — С. 5.

Надійшла до редакції 22.02.2006.

В.А. Шаповалова, А.А. Гудзенко, Вал.В. Шаповалов, В.В. Шаповалов

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО — КОМПЛЕКСНАЯ ОТРАСЛЬ ПРАВА УКРАИНЫ

Дано определение фармацевтическому праву, как отрасли права, отрасли науки и отрасли законодательства.

Определены предмет, метод, признаки и нормы фармацевтического права.

Обоснована необходимость развития фармацевтического права в научно-исследовательской, учебно-методической и практической деятельности.

V.O. Shapovalova, A.O. Gudzenko, Val.V. Shapovalov, V.V. Shapovalov

PHARMACEUTICAL LAW IS A COMPLEX BRANCH OF THE LAW OF UKRAINE

SUMMARY

Pharmaceutical law has various items that refer to the branch of law, field of science, part of law-making.

Pharmaceutical law has its subject, method and regulations.

Its development has proved to be necessary for the research, pedagogical, systematic and practical activities.

ЮВІЛЕЙ

УДК 615.15.92(Петрух)

ПРОФЕСОРУ ЛЮБОВІ ІВАНІВНІ ПЕТРУХ — 60 РОКІВ



24 травня 2006 року виповнилося 60 років засновнику кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктору фармацевтичних наук, професору Любові Іванівні ПЕТРУХ.

Кандидатську дисертацію на тему «Синтез і дослідження похідних етиленіміну» Любов Іванівна захистила у Львові в 1975 р., докторську дисертацію «Синтез і перетворення похідних флуорену, які виявляють біологічну активність» — у 1990 р. в Державному науковому центрі лікарських засобів у Харкові.

Л.І.Петрух — автор 370 наукових робіт, серед них 70 патентів на винаходи України. Нево розроблено 7 монографій фармакопейних статей до Державної фармакопеї України. Нині професор Л.І.Петрух працює над проблемою промислового синтезу похідних флуорену, питаннями фармакопейного аналізу і стандартизації показників якості лікарських засобів, впровадженням нових ліків у

виробництво та медичну практику. Вона — автор оригінального українського препаратору протитуберкульозної, антихламідійної та імуномодуляційної дії «Флуренізид» і шести готових лікарських форм на його основі.

Професор Л.І.Петрух є членом лікарської комісії наукового товариства ім. Т.Г.Шевченка, членом АН вищої школи України, головою громадської організації «Фармацевтична асоціація Львівщини».

У травні 1994 р. у Львові відбувся I Конгрес Світової Федерації Українських Фармацевтичних Товариств (СФУФТ), в організації і проведенні якого неабияка заслуга належить Любові Іванівні.

Професор Л.І.Петрух є головою міжгалузевого підкомітету «Охорона здоров'я» Львівського осередку Технічного комітету стандартизації науково-технічної термінології (ТК СНТТ) Держстандарту та Міністерства освіти і науки України, постійним членом організаційного комітету міжнародних наукових конференцій «Проблеми української науково-технічної термінології», членом редакційної колегії науково-інформаційного збірника «Національні інтереси», серія «Безпека державної мови України».

Протягом 1990—1995 років Любов Іванівна Петрух очолювала Видавничу спілку «Словник», в якій 70 вчених Львівського державного медичного інституту, фахівців з 36 основних спеціальностей, працювали над створенням «Орфографічного словника українських медичних термінів» (1993 р.) та двотомного видання «Українсько-латинсько-англійського медичного тлумачного словника» (1994 р.).

За вагомий внесок у розвиток міста Львова, наукові досягнення в галузі фармацевтичних наук та успіхи у навчальному процесі Львівська міська рада і Західне регіональне відділення АН вищої школи України нагородили у 1997 р. доктора фармацевтичних наук, професора Л.І.Петрух «Дипломом кращого професора-науковця».

Любов Іванівна Петрух — скромна і працелюбна людина, педагог-професіонал, спеціаліст своєї справи. Під її керівництвом захищено сім дисертаційних робіт у галузі фармакії та медицини.

Колектив кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Колектив кафедри фармацевтичної хімії факультету післядипломної освіти
Львівського національного медичного університету
ім. Данила Галицького

УДК 615.28:546.15

О.Б.ЩЕРБАКОВ, канд. хім. наук, Г.І.КОРЧАК, д-р мед. наук,
І.М.СКОРОХОД, канд. біол. наук, О.В.СУРМАШЕВА, д-р мед. наук,
Г.І.МІХІЄНКОВА

ТОВ «СанКлінІНТ», Інститут гігієни і медичної екології ім. О.М.Марзеєва
АМН України

ПРЕПАРАТИ ЙОДУ: ВЧОРА, СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

Ключові слова: йод, антисептик, комплекси йоду, бактерії, віруси, застосування, механізми дії

Йод як антисептик вивчений достатньо добре. Основний недолік елементарного йоду — подразнювальна і пошкоджуюча дія на клітину, що уповільнює загоювання рані. На сьогодні запропоновано ряд комплексних сполук йоду, які значною мірою понижують пошкоджуючу дію і, у свою чергу, також мають певні переваги і недоліки. Сучасний рівень знань про властивості препаратів йоду та його сполук дозволяє віднести їх до перспективних антисептиків, які не вичерпали свої можливості.

Йод, відкритий у 1811 р. Б.Куртуа, вже в 1839 р. був описаний Дж.Девісом як місцевий антисептик. Йод, який використовується у вигляді водного розчину (з йодидом калію) або спиртового розчину, є ефективним і швидкодіючим мікробіцидним агентом [83]. Він має практично універсальний спектр активності проти аеробних і анаеробних грампозитивних бактерій (включаючи ентерококи та мікобактерії), грамнегативних бактерій (у т.ч. псевдомонад, ацинетобактерій, клебсієл, протею), спор бактерій, грибів, вірусів (включаючи віруси гепатиту В і С, енtero- і аденовіруси).

Також добре вивчений і механізм дії йоду. Йод активно окиснює амінокислоти бактеріальних білків, які містять SH- і OH-групи. Взаємодією з тіоловими групами у ферментах та протеїнах пояснюється його антибактеріальна дія на широкий спектр збудників бактеріальних інфекцій, а також спороцидні і фунгіцидні властивості. При окисненні змінюється четвертинна структура білків і вони втрачають каталітичну та ензимну активність. Рассел [83] вважає, що дія йоду визначається головним чином його здатністю окиснювати тіогрупу цистеїну. Йодування фенольних та імідазольних груп тирозину та гістидину і фосфоліпідів бактерій також вносить вклад в його antimікробну активність. Крім того, на прикладі *Bacillus subtilis* («дикий» штам) при дослідженні спороцидної дії різних дезінфектантів [90] показано, що йод (комерційний йодофор Betadine®), на відміну від глутарового альдегіду, знищує спори за рахунок пошкодження ДНК — при цьому оболонка спори не захищає її від дії йоду.

Менш відомий механізм антивірусної дії йоду. Встановлено, що йод спричинює широкі морфологічні зміни у структурі полівірусів, займаючи, насамперед, капсид (а не РНК) [83]. Неліпідні віруси менш чутливі, ніж оболонкові ліпідні віруси, що погоджується з механізмом дії на віруси інших дезінфектантів і випливає з особливостей будови віріонів. Можливо, як і у випадку бактерій, йод атакує поверхневі протеїни оболонкових вірусів, але він також може дестабілізувати жирні кислоти мембрани, реагуючи з ненасиченими вуглецевими зв'язками [45].

Однак, як уже зазначалось, при використанні елементарного йоду виникає низка проблем, пов'язаних насамперед з токсичною дією на клітину, а також із всмоктуванням йоду і поганою його розчинністю у воді. У процесі пошуку шляхів зниження зазначених недоліків були створені комплекси йоду з високомолекулярними сполуками (поліефірами на основі окису етилену, полісахаридами тощо). Найпрактичнішими серед подібних сполук (Йодофорів) виявилися кадексомер-йод (cadexomer — йодофор, де носієм виступають зерна декстрину з епіхлоргідрином), комплекс йоду з полівініл-N-піролідоном-2 (ПВП-йод) та повідон-йод (комплекс поверхнево-активних речовин і ПВП-йоду).

Одним з перших комплекс ПВП-йод одержав Беллер (Hans Beller) [90] шляхом сухого змішування ПВП з йодом і наступного нагріву суміші до 95 °C. Водорозчинний полімер, що утворився, містив 35,4 % загального йоду і 31,91 % доступного йоду [4]. Введення в систему йодиду [7] у співвідношенні йод:йодид (1:1) значно підвищує коефіцієнт розподілу йоду в системі вода—гептан і, відповідно, стабільність водних розчинів. ПВП, який містить 8–15 % йоду і 0,98–5,6 % йодиду, стає більш стійким у водному розчині при додаванні 16–20 вагових частин бікарбонату натрію (рН 6,6–6,9) [5]. Показано [6], що продукт, одержаний при механічному змішуванні комерційного ПВП (К = 30 і вміст вологи — 4–15 %) з 10–20 % елементарного йоду і з наступним нагрівом до температури 90–100 °C, є найбільш стабільним у водному розчині. Для поліпшення фізико-хімічних характеристик комплексу реакцію між ПВП та йодом проводять [10] у сухому стані у присутності мурашиної кислоти, щавлевої кислоти або її амонієвої солі чи аміду карбонової кислоти; або перед введенням йоду полімер обробляють газоподібним хлороводнем [14]. Поліпшити властивості самого ПВП можна шляхом полімеризації в органічному середовищі [8, 11] або шляхом гідрогенізації низькомолекулярного ПВП (К = 10+20) для зниження кількості окиснених груп [12], що підвищує стабільність йодного комплексу з ПВП і стабільність самого активного йоду в елементарному стані.

Завдяки комплексній сполучці ПВП-йод стало можливим зменшити вміст йоду в лікарському препараті порівняно з водними розчинами, які містять вільний йод. Крім того, сам ПВП має низьку токсичність [17]. Під час Другої світової війни його використовували як плазмозамінник, і він до цього часу знаходить застосування в медичній практиці, наприклад, під торговою маркою «Гемодез». Йодофори на його основі також малотоксичні [23].

Низька токсичність ПВП-йоду та інших комплексних сполук показана у багатьох дослідженнях як *in vivo* на добровольцях і в клінічних спостереженнях, так і *in vitro* [25, 26, 32, 34, 41, 44, 62, 94, 100].

Сполука ПВП-йод постачає вільний йод у результаті рівноважної оборотної реакції. При зіткненні шкіри або слизової з йодом, який утворює неміцний зв'язок з ПВП, відразу настає бактерицидний ефект і гине більшість бактерій протягом 15–30 секунд. Цим забезпечується негайна, а також пролонгована дія препарату. Активність ПВП-йоду дуже висока; так, у роботі [61] показано, що на знищення однієї бактеріальної клітини достатньо всього $2,36 \cdot 10^5$ атомів йоду, тобто для зниження бактеріального титру на 10 Ig теоретично необхідно всього 0,025 мкМ йоду.

Сьогодні препарати на базі ПВП-йоду широко представлені на ринку під різними торговими марками (Аквазан, Бетадин, Вокадин, Йодат полівінілпіролідону, Йодовідон, Йодоксид, Йодоповідон, Йодофлекс, Октасепт, Повідон-йод, Повідон-йодид, Полівідон-йод, Полівінілпіролідон-йод, Полійодин та ін.). Відмітності між цими препаратами пов'язані із способом їх одержання, функціональними добавками і різною молекулярною масою полівінілпіролідону. Наприклад, розчини йодовідону більш стабільні при зберіганні, ніж розчини

йодопірону (ПВП-йод + калію йодид), які готують *ex tempore*. За ступенем бактерицидної дії усі ці препарати практично ідентичні.

Вивченю антимікробної активності водних розчинів ПВП-йоду присвячено чимало досліджень. Так, на прикладі семи різновидностей періодонтальних патогенних бактерій (*Bacteroides gingivalis*, *B. intermedius*, *B. melaninogenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*) і двох контрольних штамів (*Streptococcus intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*) автори роботи [52] вивчали бактерициду активність 10 % ПВП-йоду та його водних розчинів *in vitro*. ПВП-йод розводили у співвідношенні 1 до 10, 20, 50, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200, 6400 і 12 800 при часі контакту 15, 30 і 60 секунд. Найсильнішу бактерициду дію на сім періодонтальних патогенних бактерій і дві контрольні бактерії було відмічено у розчинах при розведеннях 1:400 і часі контакту 15 секунд. На базі цих результатів для обробки слизової оболонки у стоматологічній практиці запропонований 0,25 % розчин 10 % водного ПВП-йоду. Активність ПВП-йоду проти чотирьох різних штамів *Neisseria gonorrhoeae* (два з яких виробляли бета-лактамазу) *in vitro* підтверджена [27] до концентрації розведення 1:128 (антисептик:вода).

Детальніше ПВП-йод вивчений у порівняльному аспекті з іншими дезінфектантами й антисептиками, враховуючи можливість його широкого клінічного застосування. Порівняльний аналіз ПВП-йоду з традиційними препаратами йоду (ПВП-йод-базовий, ПВП-йод-мило, ПВП-йод-спиртовий, спиртові розчини 1 % I_2 і 10 % I_2 в етанолі) проводили автори роботи [91]. На об'єктах *Staphylococcus aureus*, *Bacillus stearothermophilus*, *B. subtilis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* і *Serratia marcescens* була визначена мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) йодовмісних розчинів для зниження популяції мікроорганізмів на $6 \log_{10}$. Виявилось, що для водних (базового і у вигляді мила) розчинів ПВП-йод МІК змінюється від 0,625 до 1,250 %. Для спиртового комплексу ПВП-йод МІК змінюється від 0,1560 % для *E. coli* до 1,250 % для *A. calcoaceticus* та *B. stearothermophilus*. Найвищий інтервал МІК 2,5–5,0 % був для *B. subtilis* незалежно від розчину. ПВП із вмістом 10 % (ваг.) йоду показує підвищенну антибактеріальну активність і пониженое подразнення. Водний розчин ПВП-йод рекомендований авторами для основної асептики; при додаванні нейоногенної поверхнево-активної речовини (лаурилефірсульфат) препарат використовується для цілей дегермінації. У той же час ПВП-йод *in vitro* виявився менш ефективним при видаленні *Enterococcus faecalis* з поверхні дентальних трубок, ніж розчин Люголя (водний розчин трийодиду калію) [24].

На сьогодні, крім традиційного розчину ПВП-йод, існує велика кількість сполук з функціональними добавками, наприклад, з коричним спиртом і таніновими кислотами [9]; у вигляді антибактеріального мила [13], яке містить солі насищених жирних кислот (ізостеаринової, додеканової та ін.), які забезпечують додаткову стабільність; у вигляді мазі [15], де як гелеутворюючий агент використовується блок-співлімер поліоксіетилену з поліоксипропіленом. Також запропонована [16] желеподібна композиція для зв'язування біологічних та інфікованих виділень, де гелеутворюючий агент (поліакрилат Dynasorb® Hydrosafe 85) додатково має адсорбційні властивості. Така композиція має також хорошу спороцидну активність (на прикладі *B. subtilis*). У роботі [53] була показана активність ПВП-йод-крему (5 %) проти мупіроцинта метицилінестійкого *S. aureus* (EMRSA). Розчин 1:100 крему ПВП-йоду цілком усунув прищепний матеріал 10^8 КУО/мл усіх дев'яти випробовуваних мікроорганізмів після інкубації при 32 °C протягом 1 хвилини, а розчин 1:1000 знизв колонієутворюючі одиниці (КУО) на $5 \log_{10}$. Для підвищення зволожування її епітелізації рані у комерційний ПВП-йод вводять ліпосоми [95]; нова фор-

мула ПВП-йод з ліпосомами (гідрогель Betasom®) продемонструвала поліпшенні характеристики порівняно з марлею, просоченою розчином хлоргексидину: ступінь епітелізації на 11-ий день становив 96,3 % (проти 75,9 % у випадку з хлоргексидином, $p=0,056$), на 13-ий день — 100 % (проти 82,3 % у випадку з хлоргексидином, $p=0,005$).

ПВП-йод є достатньо ефективним антисептиком для обробки рук. На 18 добровольцях було проведено порівняння ефективності видалення бактеріального забруднення рук 4 % розчином хлоргексидину глюконату, 7,5 % ПВП-йодом та рідким милом і показано [33], що негайний ефект хлоргексидину перевершує решту продуктів; однак залишковий ефект хлоргексидину та ПВП-йоду одинаковий і істотно перевищує дію рідкого мила. У роботах [64, 93] вивчали знезаражування венозних катетерів хлоргексидином (0,5 % у 70 % розчині пропанолу) і ПВП-йодом (10 %), а також з використанням їх комбінації. Бактеріальний ріст був виявлений у 30,8 % катетерів після дезінфекції шкіри з повідон-йодом, в 24,4 % — після дезінфекції хлоргексидином в ізопропанолі і в 4,7 % — після дезінфекції хлоргексидином в ізопропанолі з подальшою обробкою повідон-йодом ($p=0,006$).

Як правило, у багатьох порівняльних дослідженнях відмічено переваги препаратів ПВП-йоду перед хлоргексидином (або практично одинакову ефективність, наприклад, як антисептика [64, 93]). У роботі [67] автори також оцінювали нешодавно представлений на ринку продукт октенідингідрохлорид (фірма «Шульке і Майр ГмБХ», Німеччина). Після видалення прищепного матеріалу (10^8 — 10^9 КУО *E. coli* або *S. aureus*) з використанням йодофору (*Betaisodona*) (0,5 і 1,0 % ПВП-йод), полігексаметиленбігуанідину (ПГМБГ) (0,005 і 0,01 %) або біспіридінаміну (Octenidine) (0,005 і 0,01 %) визначали метаболічний ефект на протеоглікани. Показано, що октенідин у даному випадку токсичний, ПГМБГ припустимий тільки в низьких концентраціях (0,005 %). У протилежність цьому йодофор не виявляє жодних негативних ефектів при метаболізмі хряща і навіть стимулює хондроцити *in vitro*.

В літературі є достатньо даних про порівняльне вивчення дії ПВП-йоду з іншими антимікробними сполуками. Показано, що в ряді випадків розчини ПВП-йоду діють ефективніше і швидше, ніж перекис водню. Автори роботи [59] порівнювали препарати для дезінфекції контактних лінз — традиційний пероксидний одностадійний розчин (AoSept) і новий препарат на основі йодофору (Clencide). ПВП-йод продемонстрував ефективне зниження титру бактерій, плісені, дріжджів і *Acanthamoeba trophozoites*. За тих же умов пероксид знижав титри тих саме збудників істотно нижче і час, необхідний для досягнення цього ефекту, виражався 30 хв — 6 год проти 5 хв — 4 год.

ПВП-йод активний також проти таких стійких до дезінфектантів мікроорганізмів, як мікобактерії, що слід віднести до його явних переваг. Так, ПВП-йод в 0,05 % концентрації за 15 секунд знищує понад 99 % штамів *Mycobacterium avium*, *M. kansasi* і *M. tuberculosis* *in vitro*, у той час як 1 % крезол і 2 % глутаровий альдегід за 1—5 хв активні лише відносно *M. kansasi* і *M. tuberculosis* (але не до *M. avium*), а 0,5 % глюконат хлоргексидину і 0,1 % бензалконію хлорид не виявляли ніякої активності проти мікобактерій у даних умовах експерименту [81].

Переваги ПВП-йоду зберігалися і при його дії на мультирезистентні госпітальні штами (*M. tuberculosis*) [79, 80]. Крім зазначеного, ПВП-йод має фунгіцидну активність, яка вище, ніж у бензалконію хлориду, глутарового альдегіду, вільного хлору та хлоргексидину [54, 92].

У ряді досліджень показано перевагу дії ПВП-йоду на антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Вивчена [13] активність хлоргексидину глюконату (0,5 % водний розчин) і ПВП-йоду (10 % водний розчин) стосовно *E. faecalis*. Випробувані стійкі і чутливі штами до метициліну (MRSA і MSSA,

по 10 штамів відповідно), а також стійкі і чутливі штами до ванкоміцину (VRE, дев'ять штамів і VSE, десять штамів) при висиханні антисептиків на шкірі (тобто в умовах, коли більшість засобів знижує свою активність). Повідон-йод виявився однаково активним проти стійких і чутливих штамів обох різновидностей — зниження \log_{10} порівняно з контролем через 1,5 хв становило відповідно 3,14 для VRE, 3,49 — для VSE, 3,47 — для MRSA і 3,78 — для MSSA. Перевага ПВП-йоду перед хлоргексидином була особливо очевидною для MRSA. Висока антимікробна дія ПВП-йоду на ванкоміцин-, мупіроцин- та метацилін-стійкі штами *S. aureus* показана у порівняльному аспекті також і іншими авторами [53, 89, 98].

Відома противірусна активність ПВП-йоду [45]. Було проведено [58] порівняльний аналіз ефективності інактивації широкого спектра різних вірусів (адено-, рота, поліо-, рино-, герпес симплекс, ВІЛ, грипу та ін.) найбільш поширеними в Японії антисептиками (ПВП-йод, хлоргексидину глуконат, алкілдіаміноетилгліцину гідрохлорид, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид та ін.) *in vitro*. Тільки ПВП-йод інактивував усі оболонкові та безоболонкові віруси за короткий час, решта антисептиків не спроявляла належного ефекту на адено-, поліо- та риновіруси.

У період спалаху атипової пневмонії (SARS) різні автори досліджували великий спектр препаратів з метою максимально ефективного знищенння коронавірусу SARS-CoV. Так, у роботі [57] показано, що при використанні ПВП-йоду вміст вірусів знижався від $(1,17 \cdot 10^6)$ TCID 50/мл (значення інфікуючої дози культури тканини) до рівня нижче межі чутливості методу за 2 хв. При цьому йодофор не виявляв небажаної «фіксуючої» дії на інфіковані клітини як формальдегід, глутаровий альдегід, метанол або ацетон, що вельми важливо для проведення експериментальних досліджень; крім усього іншого, цей ефект є непрямим показником відсутності токсичності.

Достатньо грунтовне вивчення антимікробної активності ПВП-йоду як такого, а також у порівняльному аспекті з дією інших антисептиків і виявлення ряду його переваг обумовили велику ділянку застосування ПВП-йоду у клінічній практиці, про що свідчать численні дані літератури, які стосуються як самого ПВП-йоду, так і його різних комбінацій.

ПВП-йод сам по собі, як і традиційні розчини йоду, знайшов, насамперед, застосування як антисептик для обробки шкірних покривів [65]. Слідом за цим з'явилися повідомлення про більш високу ефективність ПВП-йоду при комбінації з іншими дезінфектантами. Так, у роботі [22] переконливо показано, що спільне використання ПВП-йоду і спирту (етилового, ізопропілового) демонструє значний біоцидний синергізм (на відміну від звичайних спиртових розчинів йоду або водних розчинів ПВП-йоду), очевидно, через відмінності в механізмах антимікробної дії; крім того, одержана композиція має хороші токсикологічні показники. Аналогічні результати одержані [30] при використанні водного ПВП-йоду та йодофору в ізопропіловому спирті (торгова марка DuraPrep) як шкірного антисептика перед видаленням катетера. Після шкірної обробки мікроорганізми виявлені у 30 % випадків для водного і 3 % — для спиртового розчину йодофору. У роботі [50] вивчений 3 % пропаноловий розчин ПВП-йоду як передопераційний дезінфікуючий засіб шкіри на герміцидну активність та хімічну стабільність. Спільна дія ПВП-йоду і пропанолу має широкий антибактеріальний спектр, включаючи спори бактерій і гриби. Розчин простий у виготовленні і стабільний протягом шести місяців. Наявність забарвлення дозволяє одночасно позначати продезінфіковані ділянки. Показано також [40, 71], що спиртові розчини ПВП-йоду (5 % в 70 % розчині етанолу) значно ефективніші, ніж 10 % водний розчин.

На підставі вивчення дії ПВП-йоду (розчин Betaisodona, Mundipharma GmbH) на різні ізолянти *S. aureus* MRSA, а також даних про токсикологічну безпечність та хорошу переносність розчинів ПВП-йоду шкірою та слизовими автори роботи [77] рекомендують використовувати розчини ПВП-йоду не тільки у традиційних варіантах (лікування ран, антисептична обробка рук та ін.), але і для промивання порожнин тіла, у т.ч. очей). У роботі [63] показаний позитивний ефект від застосування ПВП-йоду при використанні імплантатів (у т.ч. кардіостимуляторів). ПВП-йод (10 % розчин) пройшов успішне випробування для дезактивації алотрансплантатів кістки при інфікуванні 10^3 — 10^4 КУО *S. epidermidis* [87]. Було проведено [82] порівняльне дослідження ефективності використання хлоргексидину і ПВП-йоду для промивання носових порожнин хворих хронічним риносинуситом. Хлоргексидин виявився менш ефективним, ніж ПВП-йод (позитивна реакція при бакпосіві 89,6 % проти 76,5 %). Основними збудниками були стафілококи, стрептококки та грамнегативні ентеробактерії. Автори роботи [69] успішно використали розчини ПВП-йоду при плевролеї (серед 52 пацієнтів тільки троє відчували плевричний біль і системну гіпотонію; у 30-денний післяопераційний період летальних випадків не відмічено); йодофор охарактеризуваний як ефективний і безпечний.

Для вироблення рекомендацій стосовно вибору антисептичних препаратів для полоскання горла [86] вивчали три широко розповсюджені продукти, які містили ПВП-йод, хлоргексидин глюконат (CHG) і цитилпіридінію хлорид (CPC). Показано, що при дії ПВП-йоду загинули всі випробувані штами через 30 секунд контакту; ступінь зниження бактеріального навантаження після полоскання горла становив 99,4 % для ПВП-йоду, 97,0 % для CPC і 59,7 % для CHG. За результатами анкетного опитування смакові відчуття від застосування CHG і CPC визнані негативними на відміну від ПВП-йоду. У середній школі, де учні використовували полоскання йодофором, кількість пропущених ними через нежить або грип занять була значно нижчою, ніж у учнів, які застосовували інші антисептики. Автори роботи [60] застосовували полоскання ПВП-йодом (25 мг/мл) при екзотрахеальній інтубації, що дозволяло усувати можливість виникнення внутрішньолікарняної інфекції, зокрема пневмонії.

Для лікування патогенних маститів запропонована нова композиція ПВП-йоду у вигляді мікросфер з DL-лактид-ко-гліколідом (DL-PLGA). Після введення її в молочну залозу, визволення активної діючої речовини (йоду) проходило на 50,9 % протягом перших двох днів і решти — протягом 28 днів, забезпечуючи пролонгований терапевтичний ефект [71]. Порівняння ефективності ПВП-йоду (10 %) і хлоргексидину біглюконату (4 %) при гінекологічних операціях [38] показало, що між цими препаратами не має істотної різниці, однак автори стверджують, що при вагінальній гістеректомії найкращим є хлоргексидин.

Проводились також спостереження порівняльного вивчення антимікробної активності ПВП-йоду і нітрату срібла при їх клінічному застосуванні. Так, для лікування хілурії у ниркову миску вводили традиційний препарат (нітрат срібла) і ПВП-йод [49]. Зроблено висновок, що ефективність ПВП-йоду (0,2 %) аналогічна ефективності 1 % розчину нітрату срібла. Для лікування *Ophthalmyia neonatorum* («сліпоти новонароджених», викликаної *Neisseria gonorrhoeae* або *Chlamydia trachomatis*) традиційно використовують 1 % розчин нітрату срібла; цей препарат, введений у клінічну практику Карлом Креде (Carl Siegmund Franz Crede) ще в 1884 р., насамперед ефективний проти гонококової офтальмії, але недостатньо ефективний проти хламідійних інфекцій, особливо в носоглотковій ділянці і при пневмонії. Аналогічну ефективність мають і інші традиційні препарати — еритроміцинова (0,5 %) і тетрациклінова (1,0 %) мазі. У той же час показано, що 2,5 % розчин ПВП-йоду ефективний як проти *Ophthalmyia*

neonatorum взагалі, так і проти *Ch.ophthalmia* зокрема [99]. При порівнянні 1,25 % розчину ПВП-йоду з традиційними препаратами для лікування офтальмологічних інфекцій (неоміцин—поліміксин-Б—граміцидин) автори роботи [56] показали, що йодофор за ефективністю не поступається традиційним препаратам, перевершує їх у випадку хламідійних інфекцій і неефективний при вірусних кон'юнктивітах. Було показано [76], що при виготовленні препаратів ПВП-йоду для лікування *Ophthalmia neonatorum* композиції ПВП-йоду стабільні й активні при pH близько 5. При такому значенні pH ПВП-йод в концентрації 2,5 % є також «самозапобіжним» проти вторинного мікробного забруднення.

Ще одна сфера застосування ПВП-йоду — видалення біоплівок, в яких бактерії, замкнені в шарі слизу, менш сприйнятливі до антибіотиків і викликають перманентні інфекції [36]; при випробуваннях *in vitro* йодофори демонструють високу інгібуючу активність відносно біоплівок [60].

Аналіз клінічного застосування ПВП-йоду свідчить про найбільш широке та ефективне його застосування при лікуванні опікових інфекцій. Пояснюються це тим фактом, що сполуки йоду виявляють високу активність проти грамнегативних мікроорганізмів. Відомо, що після короткої фази «стерильності» на ранній стадії (до 24 годин) у зоні опіку в основному переважають грампозитивні мікроорганізми, які протягом 3—7 днів замінюються грамнегативними [68]. Автори роботи [47] на 580 госпітальних штамах грамнегативних бактерій порівнювали активність трьох антисептиків (ПВП-йод, диглюконат хлоргексидину, хлорид бензалконію) і одного дезінфікуючого засобу (гіпохлорит натрію). Виявилось, що жоден штам не був стійким до гіпохлориту натрію і ПВП-йоду; 18,2 % *Enterobacteriaceae* і 94,2 % *Proteus* були стійкими до диглюконату хлоргексидину; 4 % *Enterobacteriaceae* і 89,5 % *Proteus* були стійкими до хлориду бензалконію. Підвищення температури від 25 °C (кімнатна) до 32 °C (для органолептичної «комфортності» при нанесенні йодофору на шкіру) ніяк не відбивалось на antimікробній дії 10 % ПВП-йоду проти *S. aureus*, *E. species*, *E. coli*, *Streptococcus* групи Б (від 10⁷ КУО/мл до 0 за 0,25 хв) [66].

При вивчені ПВП-йоду дослідники натрапили на цікаве явище: збільшення активності йодофору (на певному діапазоні концентрацій) при розведенні препарату. Так, при вивчені впливу розведення розчинів ПВП-йоду [39] на активність поліовірусу, тип 1, було виявлено, що приготовлені розчини (0,5 і 0,25 %) викликали більш значне зниження титру (10⁵ через одну годину), ніж 5 % базовий розчин (10³), тобто, розведені розчини показали більш швидку віруліцидну активність.

Дійсно, існує пародоксальне збільшення активності при розведенні йодофору. Йод в комплексі з ПВП присутній при наймні у трьох видах — йодиду, полійодиду (трийодиду) та елементарного йоду (рис. 1), причому останній головним чином і відповідає за antimікробну активність йодофору. Перевірена активність галогеномісних бактерицидів проти *B. subtilis* [96]; показано, що ефективність розчину Люголя (водний розчин йоду у присутності йодиду) прямо пропорційно зростала з ростом у ній концентрації йоду; антибактеріальна поведінка ПВП-йоду має більш складний характер через властивості водних сумішей йод-ПВП.

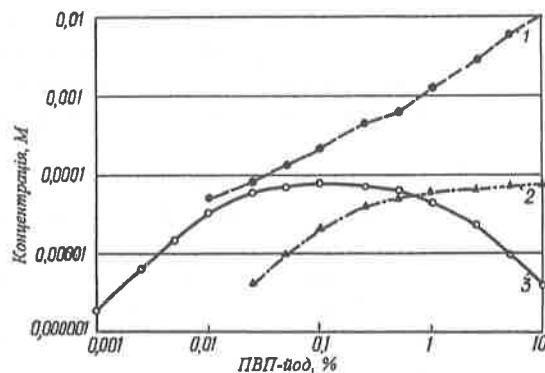


Рис. 1. Графік вмісту йодиду, трийодиду та вільного йоду залежно від концентрації ПВП-йоду в розчині, %:
1 — йодид, 2 — трийодид, 3 — йод

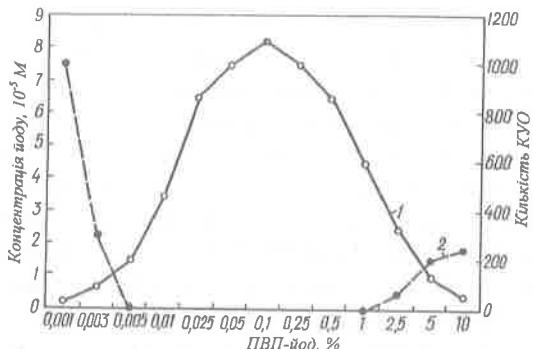


Рис. 2. Криві залежності концентрації вільного йоду та КУО (колонієутворюючі одиниці/ см^3) від концентрації ПВП-йоду в розчині, %:
1 – концентрація йоду, 2 – КУО через 15 секунд

Початкова концентрація активного незакомплексованого йоду зростає із збільшенням загальної концентрації елементарного йоду, що приводить до збільшення антибактеріальної активності. Однак при деякому співвідношенні ПВП-йод—розчинник (вода) через фізичні властивості суміші досягається максимальна концентрація незакомплексованого йоду і подальше збільшення загального елементарного йоду веде до зменшення концентрації незакомплексованого йоду; при цьому зменшується антибактеріальна активність розчину. Оскільки бактерицидна активність йодофорів має нелінійний вигляд залежно від концентрації і проходить через максимум (рис. 2), виникає проблема вторинного бактеріального зараження концентрованих розчинів йодофорів. На нашу думку, в цьому разі актуальним є введення в систему «консервантів для бактерициду».

У той же час деякі автори [42] відмічають, що підвищення активності йодофору при розведенні *in vitro* не відповідає даним *in vivo*. При вивчені антимікробної дії 1 % і 5 % розчинів ПВП-йоду у групі із 100 пацієнтів для розведеніх розчинів було одержано менше зниження КУО (від 120 до 100, 16,7 %), ніж для концентрованих (від 100 до 40 і 60 %). При більш високих початкових бактеріальних навантаженнях ($\text{КУО} > 1000$) різниця між групами ставала все більшою. Очевидно, що наведені результати не суперечать фізиці самого процесу комплексоутворення ПВП-йоду, а показують реальні динамічні процеси, які проходять у кон'юнктивальній зоні при обробці, — розведення, витрату йоду з наступним вивільненням з комплексу та ін.

Як відомо, препарати йоду давно застосовуються як антисептики. Тому, природно, виникає питання про можливості вироблення стійкості мікроорганізмів до цього класу сполук, як це спостерігається відносно антибіотиків та інших антисептиків і дезінфектантів. Вироблення стійкості мікроорганізмів до хімічних сполук (утворення R-плазмід) — велико поширене явище. До мікроорганізмів з підвищеною здатністю утворення стійкості, як і раніше, належать ферментуючі грамнегативні бактерії [51]. Найбільш значущий з цих мікроорганізмів у клінічній практиці — *P. aeruginosa*, хоча багато інших, такі як *Acinetobacter baumannii* (*A. calcoaceticus*), *Stenotrophomonas maltophilia* (*Pseudomonas* і *Xanthomonas maltophilia*) і *Burkholderia cepacia* (*P. cepacia*), також мають здатність виробляти підвищену стійкість до антибіотиків. Актуальність цього явища полягає в тому, що навіть незначне зниження сприйнятливості цих мікроорганізмів може привести до збільшення МІК препарату до рівня, більшого за клінічно досяжний.

Що ж до йоду, то ряд дослідників [35, 46, 61] відмічають, що стійкість до нього розвивається значно повільніше, ніж до антибіотиків. У більш ранніх дослідженнях стійкість бактерій до йоду взагалі не була встановлена. Так, 30 років тому автори роботи [55] дослідили можливість утворення резистентності до ПВП-йоду у мікроорганізмів на прикладі двох штамів *P. aeruginosa*, двох *E. coli*, двох *Klebsiella aerogenes* і одного *Serratia marcescens* при субінгібууючих концентраціях. Після 20 циклів пересівів не було відмічено жодних змін у МІК, мінімальній бактерицидній концентрації (МБК) і в часі загибелі мікроорганізмів між вихідними (батьківськими) штамами та підкультурами при стандартних умовах [78]. Але вже у 1985 р. при дослідженні сприйнятливості до ПВП-йоду

(Betadine[®]) клінічно ізольованих штамів було показано [48], що із 95 стафілококів лише 19 % були повністю знищенню 10 % ПВП-йодом (звичайна концентрація вихідного розчину) через 15 секунд. 81 % стафілококів виявляв за цих умов різний ступінь стійкості. З 39 інших грампозитивних і 96 грамнегативних ізолянтів (включаючи 20 *P. aeruginosa* і 4 *P. seracis*), тільки один штам *E. coli* виявився стійким: 60 % ізолянтів і всі досліджувані штами загинули за 120 секунд. Парадоксальне збільшення активності більш низьких концентрацій ПВП-йоду зберігалось (максимальна активність була приблизно у 0,1 % ПВП-йоду). Більше того, з часом було встановлено, що деякі мікроорганізми здатні виживати безпосередньо у комерційному розчині ПВП-йоду [19, 37]. Так, із розчину антисептика ПВП-йоду було висіяно культуру *P. seracis*. В роботі [2] досліджували час виживання псевдомонад в розчині йодофору, що містив 1 % титрованого йоду. Виявилось, що *P. seracis* виживає протягом до 68 тижнів від часу виготовлення розчину.

У чотирьох лікарнях Нью-Йорка протягом більше 6 місяців у 52 пацієнтів з крові було висіяно *P. seracis*. Епідеміологічне дослідування в одній із лікарень показало, що позитивні результати аналізу крові на наявність псевдомонад одержані у пацієнтів, котрі як антисептик використовували 10 % розчин ПВП-йоду (Pharmadine[®], Sherwood Pharmaceutical Company). Безпосереднє бактеріологічне дослідження препарату «Фармадін» виявило наявність у ньому *P. seracis* [29]. Ці результати були підтвердженні на пунктах переливання крові [72, 85, 88].

Після одержання даних про можливе бактеріальне забруднення 10 % розчину ПВП-йоду виникли питання відносно бактерицидного механізму йодофорів та можливості виживання бактеріальних клітин в розчинах йодофору [20]. У дослідженнях [28] п'ять різних штамів були оброблені різними розчинами трьох комерційних складів 10 % ПВП-йоду; процент виживання оцінювали після контакту в інтервалі часу від 0 до 8 хв. Усі перевірені марки розчину ПВП-йоду виявляли кращі мікробоцидні властивості відносно *S. aureus* і *Mycobacterium chelonei* у розведеннях 1:2, 1:4, 1:10, 1:50 і 1:100, ніж вихідні розчини; *S. aureus* виживав протягом 2 хв у концентрованому розчині ПВП-йоду, але менше 15 секунд при 1:100 розведенні йодофору.

У плані подальших досліджень відносно механізмів дії йодофорів оцінено вплив йодування на динаміку збільшення популяції псевдомонад, вирощених на багатих і бідних поживних середовищах. Йодовані і необроблені контрольні культури *P. aeruginosa* і *P. seracis* були повторно засіяні у фосфатний буфер та інкубовані при кімнатній температурі. Установлено, що ріст обробленої йодом культури значно більший, ніж нейодованої. Зроблено висновок, що бактерії в йодованих водних системах можуть швидко відновлюватися після дезінфекції і являти істотний ризик для здоров'я [74].

Автори роботи [73] досліджували 14 бактеріальних штамів (в основному *Pseudomonas* sp.), виділених із двох водних систем, дезінфекція яких здійснювалась йодообмінними смолами (аніонітами). Всі ізолянти, виділені із систем питного водопостачання зі схемою йодування (включаючи *P. seracis*, *S. warneri* і *Bacillus* sp.), були менш чутливими до йоду, ніж навіть «йодостійкі» штами *P. aeruginosa* і три інших ізолянти, вирощені на бульйоні. Клінічний ізолянт *P. aeruginosa* показав проміжну чутливість. Госпітальний штам *P. seracis* та ряд інших мікроорганізмів, які мали понижено сприйняття йоду і зберігали стійкість при багаторазовому культивуванні у фосфатному буфері, демонстрували зменшене сприйняття також і до хлорування. У той самий час у даних мікроорганізмів була відсутня стійкість до нагріву або до металів (Cu/Ag) [75]. Таким чином, чутливість бактерії до йоду є дуже перемінною і залежить від мікроорганізму, умов росту і супутніх факторів середовища.

У роботі [1] наведені відомості про перевагу йодофорів порівняно з іншими традиційними антисептиками. Зокрема, зазначено, що в даний час чимало антисептичних засобів, призначених для обробки операційного поля, рук хірурга, шкіри перед ін'єкціями або введенням судинних катетерів, ліктъзових згинів перед пункциєю судин і т. ін., не завжди забезпечують належну стерильність. Дослідження останніх років показують, що госпітальні штами мікроорганізмів стійкі до традиційних антисептиків (фурацилін, водні розчини хлоргексидину, розчин калію перманганату). Так, наприклад, у розчинах фурациліну *P. aeruginosa* зберігається в кількості 10^6 КУО/мл. Частота виділення клінічно стійких до фурациліну *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. серед контамінантів антисептичних засобів становить $89,6 \pm 2,7$ і $100,0 \pm 0,8$ % відповідно. *Staphylococcus* spp., *Eterobacteriaceae*, неферментуючі грамнегативні бактерії, гриби, мікробні асоціації сьогодні нерідко є мікробами-контамінантами розчину калію перманганату. Активне впровадження йодофорів замість традиційного розчину фурациліну в інфекційних клініках для лікування хворих еритематозною, еритематозно-бульозною, еритематозно- і бульозно-геморагічною бешихою дозволить не тільки в короткі строки купірувати гострий запальний процес, але і запобігти генералізації інфекції. Завдяки перевагам йодофори в різних лікарських формах (розчин, мазь, аерозоль, шампунь, рідке мило, гелі, супозиторії, пудра, серветки разового застосування, шовний та перев'язувальний матеріал, просочений препаратом, тощо) у даний час успішно застосовуються у багатьох країнах для знезаражування шкіри рук хірурга й операційного поля, профілактики та лікування ранової інфекції, при місцевому лікуванні опіків, при лікуванні перitonіту і для профілактики утворення спайок у черевній порожнині.

Автори роботи [2], які проаналізували результати 25-річного досвіду лікування гнійних м'яких тканин різної локалізації та генезу, стверджують, що «більшість із препаратів для лікування гнійних ран введена у клінічну практику за останні 150 років, хоча деякі з них були відомі у зовсім далекі часи і начебто переживають друге народження. Це відноситься насамперед до спиртів, йодофорів, солей срібла» [18]. В огляді [84] і роботі [43] підтверджується той факт, що йод, як і раніше, є незамінним антибактеріальним препаратом. Автори рекомендують зосередити увагу на таких проблемах: роль нових розробок щодо йодомісних композицій, антибактеріальна активність йоду, можливість нашкодити процесу загоювання ран і роль йоду у проблемі зростаючої стійкості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків. Показано, що нові лікарські форми на базі йоду зберігають ту ж саму клінічну ефективність і мають пониженну токсичність; антибактеріальна активність йоду перевершує інші препарати і на відміну від антибіотиків та інших антисептиків резистентність бактерій до йоду практично розвивається значно повільніше. Автори вищезазначених робіт твердять, що головним серед антисептиків при обробці та лікуванні ран залишається ПВП-Йод. До переваг препаратів йоду відноситься також і те, що йод є необхідним мікроелементом для організму людини. Основним джерелом йоду є питна вода і деякі продукти харчування. Звичайний вміст йоду в організмі — 25 мг. «Беручи до уваги, що щоденний дефіцит споживання йоду навіть при повноцінному раціоні становить 100—150 мкг на добу, лікування йодомісними препаратами стає фізіологічно виправданим» [3].

У той же час при аналізі основних продуктів, використовуваних клінічно для лікування опікових інфекцій, автори роботи [68], підтверджуючи високі антимікробні властивості йодофорів *in vitro*, вважають, що *in vivo* препарати йоду поступаються препаратам срібла.

ВІСНОВОК

Огляд даних літератури переконливо свідчить про різноманітність препаратів йоду, їх широке застосування і високу антимікробну активність. Незважаючи на різноманітність комплексних сполук йоду, можна вважати, що йод як антисептик не вичерпав своїх можливостей і пошук нових сполук залишається актуальним і перспективним.

1. Блатун Л.А. // Consilium Medicum. Хирургия. — 2005. — № 1. — С. 15–19.
2. Блатун Л.А., Семухин А.М., Пальчин А.А. и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 7. — С. 25–31.
3. Зорин В.Ю., Шербакова Л.В. // Вестн. оториноларингологии. — 2000. — № 6. — С. 58–59.
4. Пат. 2706701 США. Process for the preparation of iodine-polyvinylpyrrolidone by dry mixing / Beller Hans et al. (США). — Apr 19, 1955.
5. Пат. 2826532 США. Process of stable polyvinyl pyrrolidone-iodine composition / Hosmer William A. et al. (США). — March 11, 1958.
6. Пат. 2900305 США. Preparation of iodine polyvinylpyrrolidone adducts / Sidney Siggia et al. (США). — Aug. 18, 1959.
7. Пат. 3028300 США. Germicidal composition and method for preparing the same / Abraham Cantor et al. (США). — Apr. 3, 1962.
8. Пат. 4027083 США. Manufacture of polyvinylpyrrolidone-iodine / Herrle K. et al. (США). — May 31, 1977.
9. Пат. 4094967 США. Iodine-polyvinylpyrrolidone solid product and method of preparation / Gilbert J.G. — June 13, 1978.
10. Пат. 4200710 США. Preparation of polyvinylpyrrolidone-iodine / Denzinger W. et al. (США). — April 29, 1980.
11. Пат. 4320114 США. Manufacture of aqueous polyvinylpyrrolidone-iodine solutions / Denzinger W. et al. (США). — March 16, 1982.
12. Пат. 4345049 США. Preparation of polyvinylpyrrolidone-iodine / Denzinger W. et al. (США). — Aug. 17, 1982.
13. Пат. 4839080 США. Antibacterial iodophor soap base composition and method of making same / Jungermann E. et al. (США). — June 13, 1989.
14. Пат. 4939272 США. Water soluble complexes of polyvinylpyrrolidone, hydrogen chloride and iodine and process for making the same / Login R.B. et al. (США). — July 3, 1990.
15. Пат. 5609866 США. Radiation sterilizable antimicrobial ointment and process to manufacture / Khan M.A. et al. (США). — March 11, 1997.
16. Пат. 6592768 США. Compositions for disinfecting wastes / Lepore A. et al. (США). — July 15, 2003.
17. Сидельковская Ф.П. Химия N-винилпирролидона и его полимеров. — М.: Наука, 1970. — 150 с.
18. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М.Даценко. — К., 1995. — 383 с.
19. Anderson R.L. // Infect Control Hosp Epidemiol. — 1989. — Vol. 10, № 10. — P. 443–446.
20. Anderson R.L., Vess R.W., Carr J.H. et al. // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 1991. — Vol. 12, № 5. — P. 297–302.
21. Anderson R.L., Vess R.W., Panlilio A.L. et al. // Appl. Environ. Microbiol. — 1990. — Vol. 56, № 11. — P. 3598–3600.
22. Art G. // J. Infus Nurs. — 2005. — Vol. 28, № 5. — P. 314–320.
23. Aursnes J. // Acta Otolaryngol. — 1982. — Vol. 93, № 3/4. — P. 219–226.
24. Baker N.E., Liewehr F.R., Buxton T.B. et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod. — 2004. — Vol. 98, № 3. — P. 359–364.
25. Balin A.K., Pratt L. // Dermatol. Surg. — 2002. — Vol. 28, № 3. — P. 210–214.
26. Balin A.K., Pratt L. // J. Hosp. Infect. — 2004. — Vol. 57, № 1. — P. 59–66.
27. Benoit M., Kwantes M., Ghnassia J.C. // Ann. Biol. Clin. — 1986. — Vol. 44, № 1. — P. 39–42.
28. Berkelman R.L., Holland B.W., Anderson R.L. // J. Clin. Microbiol. — 1982. — Vol. 15, № 4. — P. 635–639.
29. Berkelman R.L., Lewin S., Allen J.R et al. // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 95, № 1. — P. 32–36.
30. Birnbach D.J., Meadows W., Stein D.J. // Anesthesiology. — 2003. — Vol. 98, № 1. — P. 164–169.
31. Block C., Robenshtok E., Simhon A. et al. // J. Hosp. Infect. — 2000. — Vol. 46, № 2. — P. 147–152.
32. Borja J.M., Galindo P.A., Gomez E. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 13, № 2. — P. 131–132.
33. Bulus N., Kaleli I. // Mikrobiyol Bul. — 2004. — Vol. 38, № 1–2. — P. 137–143.
34. Chang F.Y., Chang M.C., Wang S.T. et al. // Eur. Spine J. — 2005. — Vol. 20, Aug. — P. 1689–1693.

35. Cookson B.D., Bolton M.C., Platt J.H. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1991. — Vol. 35, № 10. — P. 1997—2002.
36. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. // Sci. — 1999. — Vol. 284, № 5418. — P. 1318—1322.
37. Craven D.E., Moody B., Connolly M.G. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305, № 11. — P. 621—623.
38. Culligan P.J., Kubik K., Murphy M. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192, № 2. — P. 422—425.
39. Datrœaux M.D., Cotte-Laffitte J., Quero A.M. // Pathol. Biol. — 1985. — Vol. 33, № 5, Pt 2. — P. 639—641.
40. David P. Calfee, Barry M. Farr // J. Clin. Microbiol. — 2002. — May. — P. 1660—1665.
41. Drosou A., Falabella A., Kirsner R.S. // Wounds. — 2003. — Vol. 15, № 5. — P. 149—166.
42. Ferguson A.W., Scott J.A., McGavigan J. // Br. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 87, № 2. — P. 163—167.
43. Flynn J. // Br. J. Community Nurs. — 2003. — Vol. 8, № 6 (Suppl.). — S. 36—42.
44. Fumal I., Braham C., Paquet P. et al. // Dermatology. — 2002. — Vol. 204, Suppl. 1. — P. 70—74.
45. Gerald McDonnell, A. Denver Russell // Clin. Microbiology Reviews. — 1999. — Vol. 12, № 1. — P. 147—179.
46. Giacometti A., Cirioni O., Greganti G. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2002. Vol. 21, № 7. — P. 553—556.
47. Girardo P., Reverdy M.E., Martra A. et al. // Pathol. Biol. — 1989. — Vol. 37, № 5, Pt 2. — P. 605—611.
48. Gocke D.J., Ponticas S., Pollack W. // Hosp. Infect. — 1985. — Mar. 6, Suppl. A. — P. 59—66.
49. Goel S., Mandhani A., Srivastava A. et al. // BJU Int. — 2004. — Vol. 94, № 7. — P. 1082—1085.
50. Grunig H.M., Muhlebach S. // Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg [B]. — 1988. — Vol. 186, № 4. — P. 360—367.
51. Hancock R.E. // Clin Infect Dis. — 1998. — Aug. 27, Suppl. 1. — P. 93—99.
52. Higashitsutsumi M., Kamoi K., Miyata H. et al. // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69, Suppl. 3. — S. 10—14.
53. Hill R.L., Casewell M.W. // J. Hosp. Infect. — 2000. — Vol. 45, № 3. — P. 198—205.
54. Hong A., Yin P., Zhao L. et al. // Ying Yong Sheng Tai Xue Bao. — 2003. — Vol. 14, № 7. — P. 1177—80.
55. Houang E.T., Gilmore O.J., Reid C. et al. // J. Clin. Pathol. — 1976. — Vol. 29, № 8. — P. 752—755.
56. Isenberg S.J., Apt L., Valenton M. // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 34, № 5. — P. 681—688.
57. Kariwa H., Fujii N., Takashima I. // Jpn. J. Vet. Res. — 2004. — Vol. 52, № 3. — P. 105—112.
58. Kawana R., Kitamura T., Nakagomi O. // Dermatology. — 1997. — Vol. 195, Suppl 2. — P. 29—35.
59. Kilvington S. // Cont. Lens. Anterior Eye. — 2004. — Vol. 27, № 4. — P. 209—212.
60. Kunisada T., Yamada K., Oda S. et al. // Dermatology. — 1997. — Vol. 195, Suppl. 2. — P. 14—18.
61. Lacey R.W., Catto A. // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69, Suppl. 3. — S. 78—83.
62. Lachapelle J.M. // Contact Dermatitis. — 2005. — Vol. 52, № 1. — P. 9—10.
63. Lakkireddy D., Valasareddi S., Ryschon K. et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. — 2005. — Vol. 28, № 8. — P. 789—794.
64. Langgartner J., Linde H.J., Lehn N. // Intensive Care Med. — 2004. — Vol. 30, № 6. — P. 1081—1088.
65. Lawrence J.C. // J. Wound Care. — 1998. — Vol. 7, № 8. — P. 421—425.
66. Leung M.P., Bishop K.D., Monga M. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 186, № 5. — P. 869—871.
67. Muller G., Kramer A. // J. Orthop. Res. — 2005. — Vol. 23, № 1. — P. 127—133.
68. Noronha C., Almeida A. // Ann. Burns and Fire Disasters. — 2000. — Vol. XIII, № 4. — P. 236.
69. Olivares-Torres C.A., Laniado-Laborin R., Chavez-Garcia C. et al. // Chest. — 2002. — Vol. 122, № 2. — P. 581—583.
70. Parienti J.J., du Cheyron D., Ramakers M. et al. // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 32, № 3. — P. 708—713.
71. Park H.M., Han H.R. // J. Vet. Med. Sci. — 2002. — Vol. 64, № 8. — P. 739—741.
72. Parrott P.L., Terry P.M., Whitworth E.N. // Lancet. — 1982. — Vol. 25, № 2(8300). — P. 683—685.
73. Pyle B.H., McFeters G.A. // Can. J. Microbiol. — 1989. — Vol. 35, № 4. — P. 520—523.
74. Pyle B.H., McFeters G.A. // Ibid. — 1990. — Vol. 36, № 11. — P. 801—803.
75. Pyle B.H., Watters S.K., McFeters G.A. // J. Appl. Bacteriol. — 1994. — Vol. 76, № 2. — P. 142—148.
76. Rahim Bahri Najafi, Soleyman Mohammadi Samani, Nahid Pishva et al. // Iranian J. Pharmac. Research. — 2003. — P. 157—160.
77. Reimer K., Wichelhaus T.A., Schafer V. et al. // Dermatology. — 2002. — Vol. 204, Suppl. 1. — P. 114—120.
78. Reverdy M.E., Surgot M., Fleurette J. et al. // Pathol. Biol (Paris). — 1983. — Vol. 31, № 6. — P. 551—554.

79. Rikimaru T., Kondo M., Kajimura K. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2002. — Vol. 6, № 9. — P. 763—770.
80. Rikimaru T., Kondo M., Kajimura K. // Dermatology. — 2002. — Vol. 204, Suppl. 1. — P. 15—20.
81. Rikimaru T., Kondo M., Kondo S. et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2000. — Vol. 4, № 6. — P. 570—576.
82. Rombaux P., Collet S., Hamoir M. // Rhinology. — 2005. — Vol. 43, № 2 (June). — P. 125—129.
83. Russell A.D. // J. Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — Vol. 52. — P. 750—763.
84. Selvaggi G., Monstrey S., Van Landuyt K. et al. // Acta Chir. Belg. — 2003. — Vol. 103, № 3(June). — P. 241—247.
85. Sertoz R.Y., Aydemir S., Uysal A. et al. // Mikrobiyol Bul. — 2005. — Vol. 39, № 1. — P. 79—82.
86. Shiraishi T., Nakagawa Y. // Dermatology. — 2002. — Vol. 204, Suppl. 1. — P. 37—41.
87. Soyer J., Rouil M., Castel O. // J. Hosp. Infect. — 2002. — Vol. 50, № 3. — P. 183—187.
88. Strand C.L., Wajsbort R.R., Sturmann K. // JAMA. — 1993. — Vol. 269, № 8. — P. 1004—1006.
89. Suzuki J., Komatsuzawa H., Kozai K. et al. // ASDC J. Dent. Child. — 1997. — Vol. 64, № 4 (Jul-Aug). — P. 60—63.
90. Tennen R., Setlow B., Davis K.L. // J. Appl. Microbiol. — 2000. — Vol. 89, № 2 (Aug). — P. 330—338.
91. Thereza C.V., Penna, Mazzola P.G., Martins A.M.S. // BMC Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 1, № 16 (24 Septemer). — P. 12—15.
92. Tortorano A.M., Viviani M.A., Biraghi E. et al. // J. Med. Microbiol. — 2005. — Vol. 54, № 10. — P. 955—957.
93. Traore O., Allaert F.A., Fournet-Fayard S. et al. // J. Hosp. Infect. — 2000. — Vol. 44, № 2. — P. 147—150.
94. Vehmeyer-Heeman M., Van den Kerckhove E., Gorissen K. et al. // Burns. — 2005. — Vol. 31, № 4 (June). — P. 489—494.
95. Vogt P.M., Hauser J., Rossbach O. et al. // Wound Repair Regen. — 2001. — Vol. 9, № 2. — P. 116—122.
96. Williams N.D., Russell A.D. // J. Appl. Bacteriol. — 1991. — Vol. 70, № 5. — P. 427—436.
97. Wutzler P., Sauerbrei A., Klocking R. et al. // Antiviral Res. — 2002. — Vol. 54, № 2 (May). — P. 89—97.
98. Yasuda T., Yoshimura S., Katsuno Y. et al. // Postgrad. Med. J. — 1993. — Vol. 69, Suppl. 3. — P. 66—69.
99. Zar H.J. // Paediatr. Drugs. — 2005. — Vol. 7, № 2. — P. 103—110.
100. Zhou L.H., Nahm W.K., Badiavas E. et al. // Br. J. Dermatol. — 2002. — Vol. 146, № 3. — P. 365—74.

Надійшла до редакції 15.03.2006.

A.B.Щербаков, Г.И.Корчак, И.Н.Скороход, Е.В.Сурмашева, А.И.Михиенкова

ПРЕПАРАТЫ ЙОДА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ключевые слова: йод, антисептик, комплексы йода, бактерии, вирусы, применение, механизмы действия

Проведен анализ данных мировой литературы о йоде и его производных как эффективных антимикробных препаратах, их свойствах, механизмах действия и клиническом применении. Показаны их преимущества и недостатки. Проведенный анализ позволяет отнести производные йода к числу перспективных препаратов в области антисептиков и свидетельствует о возможности поиска новых комплексных соединений.

A.B.Scherbakov, G.I.Korchak, I.N.Skorokhod, H.V.Surmasheva, A.I.Mikhienkova

IODINE PREPARATIONS: YESTERDAY, TODAY AND TO MORROW

Key words: iodine, antiseptic, iodine complexes, viruses, application, bacteria, mechanisms of action

SUMMARY

Review of literature data testifies about a variety of iodine preparations, their wide application and high antimicrobial activity. In spite of the diversity of complex iodine compounds, iodine as an antiseptic hasn't exhausted its possibilites, and a search of new compounds is actual and perspective.

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТИ

УДК 615:54.057:577.112.387

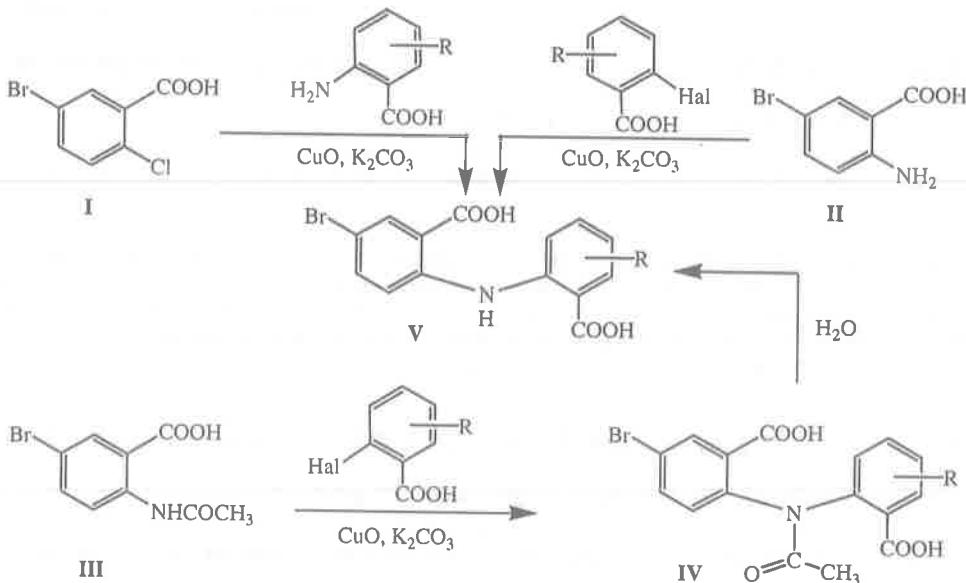
О.О.ПАВЛІЙ, здобувач, Н.П.КОБЗАР, аспірант,
С.Г.ІСАЄВ, канд. фармац. наук, доц., О.Л.ЧИКІНА, аспірант,
Г.П.ЖЕГУНОВА, канд. біол. наук, доц., О.В.АНТОНЕНКО, канд. фармац. наук
Національний фармацевтичний університет

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЗАМИЩЕНИХ 5-БРОМ-N-(2'-КАРБОКСИФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: синтез, N-фенілантранілова кислота, фармакологічна активність

Заміщені N-фенілантранілової кислоти (N-ФАК) мають широкий синтетичний та фармакологічний потенціал [2–4, 7–21]. Вони також використовуються як аналітичні реагенти, індикатори [19] і вихідні речовини для синтезу різноманітних гетероцикліческих сполук [11, 20]. Мета даної роботи — синтез нових 5-бром-N-фенілантранілових кислот, які містять у своїй структурі карбоксильні групи в антраніловому та неантраніловому фрагменті.

Заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (V) одержували за реакцією Ульмана взаємодією 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (I) з заміщеними антранілової кислоти (спосіб 1) та арилуванням 5-бромантранілової кислоти (II) з похідними о-галогенбензойної кислоти (спосіб 2) в середовищі н-амілового спирту (сп. 1А, 2А) або ДМФА (сп. 1Б, 2Б) у присутності калію карбонату та порошку міді [2, 11, 20].



Для оптимізації синтезу 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілових кислот (V) нами модифікована реакція Ульмана шляхом проведення конденсації 5-бром-2-хлорбензойної кислоти (I) з ароматичними амінокислотами у присутності оксиду міді та поташу без розчинника (спосіб 1В) і мінімальною кількістю ДМФА (спосіб 1Г, 2Г) при температурі нагрівання 180–220 °C протягом 2 го-

дин [15, 20]. Перевагою методу 1В є відсутність вогненебезпечних і токсичних розчинників, взаємодія реагентів в еквімолекулярних кількостях, скорочення часу синтезу в 2—3 рази, простота проведення експерименту, підвищення виходу цільового продукту. Також нами була використана конденсація N-ацетил-5-бромантранілової кислоти (ІІ) з заміщеними о-галогенбензойної кислоти у присутності різних мідних каталізаторів з наступним гідролізом N-ацильних похідних 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілових кислот (ІV). Однак вихід цільових продуктів (V а-к) становив 30—45 % (способ 3А). Для підвищення розчинності іонів міді в малополярній аprotонній фазі для прискорення реакції фенілування сполучок були використані різні солюбілізатори (натрієві солі стеаринової, олеїнової кислот, твін-80, ПЕГ-115), які вводили в реакційну суміш в кількості 2—4 вагових відсотки [3]. За ходом синтезу (способ 3Б) спостерігали за конверсією вихідної 5-бром-N-ацетилантранілової кислоти. Хроматографічний контроль свідчить, що найприйнятнішим каталізатором фазового перенесення є натрію олеат, який прискорював реакцію фенілування в 1,5—3 рази [3] порівняно зі способом 3А.

На наш погляд, пропонований спосіб перенесення іонів міді в органічну фазу буде корисним для прискорення реакції Ульмана при отриманні різних похідних дифеніламіну та N-фенілантранілової кислоти.

Отримані заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (V а-к) являють собою забарвлені кристалічні речовини, розчинні в етанолі, діоксані, ДМФА та водних розчинах лугів і не розчинні у воді та гексані. Будову синтезованих речовин підтверджено зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, а індивідуальність — методом тонкошарової хроматографії в тонкому шарі сорбенту (табл. 1, 2). Вивчення ІЧ-спектрів N-ФАК (табл. 2) дозволило виявити основні характеристичні смуги поглинання.

Інтенсивні смуги в ділянці 1248—1222 см⁻¹ є результатом коливань ν_{CN} -зв'язків атома азоту вторинної аміногрупи з фенольними радикалами. Валентні коливання карбонілу карбоксильних груп проявляються в ділянці 1686—1670 см⁻¹.

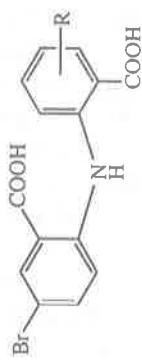
Зменшене значення, а також розширеній контур смуги, зумовленої валентними коливаннями вторинної аміногрупи (ν_{CN}), є результатом її участі в утворенні міжмолекулярного водневого зв'язку. Наявність інтенсивних смуг поглянання в ІЧ-спектрах (V б-е) в інтервалах 1532—1516 см⁻¹ і 1330—1320 см⁻¹ пояснюється асиметричними та симетричними валентними коливаннями нітрогрупи. У ПМР-спектрах сполучок (V а, г, є) спостерігаються сигнали протонів бензольних кілець при 7,05—8,37 м.ч., а сигнали протона NH-групи проявляються в ділянці 9,25—10,80 м.ч. (табл. 2).

Виходячи з даних літератури [7—21], структурних передумов, заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти були досліджені на наявність аналгетичної, протизапальної, діуретичної, протимікробної, протигрибкової активності. Для всіх речовин характерна виражена аналгетична та протизапальна дія. Найбільший антиексудативний і аналгетичний ефект серед цієї групи N-ФАК виявляють сполучки (V г, є, ж, з), які за широтою терапевтичної дії перевищують диклофенак натрію та анальгін (табл. 2). Як і очікувалось, 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілові кислоти (сполучки мають дві карбоксильні групи) виявляють високу діуретичну активність (табл. 3) на рівні гіпотіазиду (V д, з) або перевищують його (V г, є, ж).

Для всіх речовин характерна бактеріостатична активність проти золотистого стафілокока, сінної, кишкової та синьогнійної паличок у концентраціях від 31,2 до 500 мкг/мл (табл. 3). Сполучки (V г, є, ж) виявляють високу фунгістичну дію відносно *Candida albicans* в концентраціях від 25—45 мкг/мл.

Заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти, за класифікацією К.К.Сидорова, відносяться до малотоксичних речовин.

Таблиця 1
Заміщені 5-бром-*N*-(2'-карбоксифеніл)антранілові кислоти



Сло- жуха	R	Вихід, %												Емпірична формула	Вираховано, %	R ^{a*}					
		способ 1						способ 2													
		A	B	B	Г	A	Б	Б	В	Г	A	Б	Б								
V _A	H	51	70	89	85	55	72	82	80	45	63	239—240	4,20	50,04	23,88	C ₁₄ H ₁₀ BrNO ₄	4,17	50,02	23,77	0,68	0,70
V ₆	3'-NO ₂	56	69	89	84	57	75	85	84	—	49	214—217	7,39	44,04	20,90	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₆	7,35	44,12	20,96	0,69	0,64
V _B	4'-NO ₂	57	74	90	85	59	75	86	80	—	51	230/231	7,46	44,26	21,05	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₆	7,35	44,12	20,96	0,70	0,65
V _T	5'-NO ₂	53	74	85	84	60	75	—	—	35	50	254—256	7,38	44,26	20,85	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₆	7,35	44,12	20,96	0,67	0,63
V _{II}	6'-NO ₂	58	80	93	85	60	77	—	—	37	56	236—240	7,40	44,25	21,02	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O ₆	7,35	44,12	20,96	0,65	0,62
Ve	4',6'-(NO ₂) ₂	62	75	87	86	—	—	85	—	58	246—249	10,02	39,55	18,80	C ₁₄ H ₈ BrN ₃ O ₈	9,86	39,46	18,75	0,50	0,46	
Ve	4'-Br	50	74	90	88	52	75	88	80	45	66	262—264	3,42	40,11	38,64	C ₁₄ H ₈ BrN ₂ O ₆	3,37	40,51	38,51	0,60	0,50
VЖ	5'-Cl	46	72	87	85	—	—	—	—	40	60	240—242	4,90	45,42	22,14	C ₁₄ H ₉ BrClNO ₄	3,78	45,37	21,56	0,64	0,65
V ₃	4',6'-Br	52	73	85	84	—	—	—	—	42	59	201—203	2,92	34,16	48,68	C ₁₄ H ₈ Br ₃ NO ₄	2,84	34,04	48,53	0,44	0,40
Vi	4',6'-Cl	50	70	88	87	54	70	89	84	35	57	204—206	3,55	41,60	19,82	C ₁₄ H ₈ BrCl ₂ NO ₄	3,46	41,52	19,73	0,68	0,55
V _K	6'-Cl	49	72	84	83	50	75	86	80	30	50	180—182	3,82	45,32	21,60	C ₁₄ H ₉ BrClNO ₄	3,78	45,37	21,56	0,74	0,62

*Кристалізують з водного етанолу.

**Хроматографування проводили в системах: 1 — ацетон—гексан (1:1); 2 — ацетон—діоксан (1:1).

Таблиця 2

Спектральні характеристики та фармакологічні властивості заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антраніолової кислоти

Спо- лука	Максимум поглинання в ІЧ-спектрах, см ⁻¹							Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м.ч.	Аналгетична		Протизапальна		DL ₅₀ , мг/кг
	V _{NH}	V _{C=O}	δ _{NH}	V _{CN}	$\frac{\alpha s}{s}$ NO ₂	V _{C-Br}	V _{C-C}		доза, мг/кг	активність, %	доза, мг/кг	активність, %	
V _a	3352	1672	1580	1248	—	744	1628 1592	9,25с (1Н, NH), 7,10—8,36 м (7Н-Ar)	20	16,1	10	11,7	—
V _b	3352	1682	—	1240	1532 1322	795	1598	—	25	55,6	25	37,4	>3000
V _b	3348	1680	—	1228	1526 1324	790	1604	—	25	13,3	25	10,3	—
V _r	3350	1684	—	1222	1520 1328	780	1610	9,30с (1Н, NH), 7,15—8,37 (6Н-Ar)	DE ₅₀ =7,85 мг/кг	DE ₅₀ =7,5 мг/кг	4300		
V _d	3368	1674	1586	1236	1522 1330	807	1602	—	20	51,8	20	32,6	>3000
V _e	3330	1670	—	1240	1516 1320	770	1600	—	25	15,2	25	22,8	—
V _e	3318	1686	1574	1240	—	750	1606	10,80 (1Н, NH) 7,05—8,01 (6Н-Ar)	DE ₅₀ =8,0 мг/кг	DE ₅₀ =8,5 мг/кг	4200		
V _k	3310	1684	1570	1236	—	542	1596	—	DE ₅₀ =7,5 мг/кг	DE ₅₀ =7,2 мг/кг	4500		
V _z	3384	1680	1568	1224	—	816 688	1612 1592	—	25	55,4	10	36,3	>3000
V _i	3324	1682	1576	1226	—	770	1600	—	25	28,4	10	18,7	>3000
V _k	3336	1674	1582	1228	—	763	1602	—	25	18,2	10	15,1	>3000
Анальгін (DE ₅₀)								DE ₅₀ =55 мг/кг	—		1197		
Вольтарен (DE ₅₀)								DE ₅₀ =5,0 мг/кг	DE ₅₀ =8,0 мг/кг	360			
Мефенамова кислота								—	—	100	30	628	

Таблиця 3

Результати вивчення діуретичної протимікробної та протигрибкової активності заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антраніолової кислоти

Сполука	Діуретична активність, % до контролю	Бактеріостатична активність МПК, мкг/мл				Фунгістатична активність відповідно Candida albicans, МПК, мкг/мл
		золотистий стафілокок	сінна паличка	кишкова паличка	синьогнійна паличка	
V _a	165	125	125	62,5	250	125
V _b	172	125	125	62,5	250	250
V _b	152	125	250	62,5	250	125
V _r	342	62,5	125	31,2	125	31,2
V _d	204	62,5	125	62,5	125	125
V _e	185	31,2	62,5	31,2	500	125
V _e	330	125	250	125	250	40
V _k	348	125	250	125	250	25
V _z	210	250	250	125	500	125
V _i	142	250	250	62,5	250	125
V _k	140	125	125	62,5	125	62,5
Етакридину лактат	—	31,2	15,6	31,2	62,5	—
Гіпотіазид	212	—	—	—	—	—
Фурацилін	—	—	—	—	—	64,0

Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках калію броміду (концентрація 1 %). ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Bruker-WP-100SY». Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинах «Silufol UV-254», елементний аналіз сполук — на автоматичному аналізаторі М-185 фірми «Hewlett-Packard».

5-Бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілова кислота (Va)

С по с і б 1В. Суміш 2,35 г (0,01 моль) 5-бром-2-хлорбензойної кислоти, 1,37 г антранілової кислоти, 2,76 г (0,02 моль) безводного калію карбонату, 0,04 г (0,0005 моль) міді оксиду без розчинника нагрівають при температурі 180—220 °C протягом 2 годин. Після охолодження додають 10—15 мл 50 % водного етанолу з активованим вугіллям, кип'ятять 15 хв, фільтрують крізь складчастий фільтр і підкислюють хлористоводневою кислотою до pH 3. Осад відфільтровують, сушать. Вихід — 2,98 г (89 %).

С по с і б 3Б. Суміш 4,7 г (0,03 моль) о-хлорбензойної кислоти, 2,76 г (0,02 моль) безводного калію карбонату, 7,74 г (0,03 моль) 5-бром-N-ацетилантранілової кислоти, 0,08 г (0,001 моль) міді оксиду, 0,1 г натрію олеату кип'ятять при перемішуванні при безперервній відгонці води протягом 8 годин. Температура реакційної маси підвищувалась до 220 °C. По завершенню реакції реакційну суміш охолоджують до 120 °C, фільтрують, додають 30 мл хлористоводневої кислоти і нагрівають 30 хв зі зворотним холодильником. Потім охолоджують, осад відфільтровують, сушать. Вихід — 6,36 г (63 %). Аналогічно одержували сполуки V б-к.

Заміщені 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (V а-к) за способами 1А, 1Б, 1Г, 2А, 2Б, 2В, 2Г одержували за методиками, описаними в роботах [7, 16—18, 20]. Суміш одержаних різними способами продуктів депресії температури топлення не дає.

Бактеріостатичну та фунгістатичну активності оцінювали за мінімальною бактеріостатичною або мінімальною мікостатичною концентрацією сполук у мкг/мл за методикою серійних розведенів у відповідних серійних розведеннях [1, 6]. Вивчення діуретичної дії нових сполук V а-к проводили за методом Є.Б. Берхіна на білих шурах лінії Вістар масою 120—160 г порівняно з гіпотіазидом [5]. Аналгетичний та протизапальний ефект речовин вивчали згідно з методичними рекомендаціями [6].

Висновки

1. Запропоновані ефективні способи синтезу заміщених 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти, які дозволяють одержувати зазначені сполуки з препаративно високими виходами та чистотою. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів, зустрічним синтезом, а їх індивідуальність — методом хроматографії в тонкому шарі сорбенту.

2. За результатами біологічного скринінгу знайдено малотоксичні субстанції з високою аналгетичною, протизапальною, діуретичною активністю.

1. Бригер М.О., Веделита Е.А., Волововець В.В. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам. — 3-е изд., перераб. и доп. / Под ред. М.О.Бригера. — М.: Медицина, 1982. — 462 с.
2. Бризицький О.А. Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність похідних нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілової кислот: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2005. — 20 с.
3. Бризицький О.А., Свєчнікова О.М., Ісаєв С.Г. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2003. — Т. 1, Вип. 3—4. — С. 59—64.
4. Брунь Л.В. Репаративні властивості глюкозаміну та його похідних: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2004. — 21 с.

5. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
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. // Фізіологічно активні речовини. — 1999. — № 1(27). — С. 38—40.
8. Ісаєв С.Г., Бризицький О.А., Свєчнікова О.М. // Мед. хімія. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 104—107.
9. Ісаєв С.Г., Кобзар Н.П., Павлій О.І. та ін. // Там же. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 63—65.
10. Ісаєв С.Г., Кобзар Н.П., Павлій О.І. та ін. / Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. — Х., 2005. — С. 87—88.
11. Ісаєв С.Г., Павлій О.І., Бевз Н.Ю. // Фармац. журн. — 2005. — № 3. — С. 76—80.
12. Ісаєв С.Г., Чикіна О.Л., Жегунова Г.П. // Мед. хімія. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 13—17.
13. Канурний І.І. Стреспротекторна активність глюкозамонієвої солі заміщеної фенілантранілової кислоти: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2005. — 19 с.
14. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот: Інформ. лист № 193-2003 / Укладачі: С.Г. Ісаєв, О.О. Павлій, І.А. Зупанець та ін. — Вип. № 13 (За проблемою «Фармація»). — К., 2003. — 5 с.
15. Пат. 33114A Україна, МПК C01C205/06, C07C229/58. Спосіб одержання 3-, 4-, 5-, 6-нітро-2-N-фенілантранілових кислот / С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій, І.А. Зупанець та ін. (Україна). — Опубл. 19.02.2001, Бюл. № 1.
16. Пат. 56772A Україна, МПК C07C229/58, A61K31/165. 4-хлор-N-(2'-карбоксифеніл)антранілована кислота, яка виявляє протизапальну, аналгетичну активність / С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, Л.В. Брунь та ін. (Україна). — Опубл. 15.05.2003, Бюл. № 5.
17. Пат. 57492A Україна, МПК C07C229/58, A61K31/165. Нітро- та хлорзаміщені N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти, що виявляють протизапальну, репаративну та аналгетичну активність / І.А. Зупанець, С.Г. Ісаєв, Л.В. Брунь та ін. (Україна). — Опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6.
18. Пат. 65875A Україна, МПК C07C229/58, A61K31/195. Хлор- та нітрозаміщені N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, аналгетичну активність / С.Г. Ісаєв, І.А. Зупанець, Л.В. Брунь та ін. (Україна). — Опубл. 15.04.2004, Бюл. № 4.
19. Свєчнікова О.М. Реакційна здатність, зв'язок структура—біологічна активність та використання похідних N-фенілантранілової кислоти та акридину: Автореф. дис. ... д-ра хім. наук. — Х., 1999. — 34 с.
20. Ткач А.О. Синтез, будова і біологічна активність о-хлор(гідразино)бензойних N-R-антранілових кислот та акридину: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1999. — 143 с.
21. Chikina E.L., Isaev S.G., Svechnikova E.N. et al. // Proceeding of the IVTN — 2004 «Computer applications scientific redarches IVTN. — М., 2004. — Р. 31.

Надійшла до редакції 10.01.2006.

О.А. Павлій, Н.П. Кобзарь, С.Г. Ісаєв, Е.Л. Чикина,
Г.П. Жегунова, О.В. Антоненко

МЕТОДЫ СИНТЕЗА, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-БРОМ-N-(2'-КАРБОКСИФЕНИЛ)АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: синтез, N-фенилантрананиловая кислота, фармакологическая активность

Различными методами по реакции Ульмана осуществлен синтез замещенных 5-бром-N-(2'-карбоксифенил)антрананиловой кислоты. Строение и чистота соединений подтверждены данными ИК-, ПМР-спектрального, элементного и хроматографического анализа. Установлено, что 5-бром-N-(2'-карбоксифенил)антрананиловые кислоты проявляют выраженную аналгетическую, противовоспалительную, диуретическую активность при низкой токсичности.

O.O.Pavliy, N.P.Kobzar, S.G.Isaev, E.L.Tchikina,
G.P.Zhegunova, O.V.Antonenko

THE METHODS OF SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-BROM-N-(2'-CARBOXYPHENYL)ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

Key words: synthesis, N-phenylanthranilic acid, pharmacological activity

SUMMARY

Synthesis of derivatives 5-brom-N-(2'-carboxyphenyl)anthranilic acid by various methods on reaction Ulman was carried out. The structure and cleanliness of substances was confirmed with the help IR-, NMR-spectral, element and chromatographic analysis. It has been stated that 5-brom-N-(2'-carboxyphenyl)anthranilic acids have the expressed analgetic, anti-inflammatory, diuretic activity and a low toxicity.

М.Є.БЛАЖЕЄВСЬКИЙ, канд. хім. наук, доц., Н.Ю.БОНДАРЕНКО, асистент
Національний фармацевтичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВІКАСОЛУ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ХЕМІЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ

Вікасол (2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохіон-2-сульфонат натрію) (**B**) належить до похідних метилнафтохіону і є водорозчинним синтетичним замінником вітамінів групи К або коагуляційним вітаміном. Його випускають у вигляді субстанції, а також лікарських форм: таблеток по 0,015 г та 1 % розчину в ампулах. Крім фармакопейної методики [6], яка полягає у вилученні препарату з водного розчину хлороформом, а відтак відновленні його цинком з наступним церійметричним титруванням, кількісне визначення **B** можна здійснити методом спектрофотометрії [4, 7, 13], спектрофлуориметрії [5], флуориметрії [11], вольтамперометрії [9, 10], полярографії [14], потенціометрії [2] та амперометрії [3] тощо. В літературі також описані високочутливі хемілюмінесцентні методики визначення **B** за активуючою дією в реакції хемілюмінесцентного окиснення люмінолу гексаціанофероатом (ІІІ) калію [8], а також за реакцією окиснення люмінолу гідроген пероксидом, утвореним у попередній реакції фотоокиснення вікасолу, у присутності гематину як каталізатора процесу [12]. Межа виявлення становить $3 \cdot 10^{-8}$ М та $2 \cdot 10^{-9}$ М відповідно.

Нами встановлено, що **B** чинить активуючий вплив на процес хемілюмінесцентного окиснення люмінолу гідроген пероксидом в сильнолужному середовищі. Таку поведінку **B** пояснено генеруванням, а відтак стабілізацією утворених у розчині активних форм оксигену, які безпосередньо беруть участь в утворенні емітеру хемілюмінесценції. Це явище покладено в основу розроблення нової хемілюмінесцентної методики кількісного визначення **B** у його лікарських формах.

Експериментальна частина

Для досліджень використовували субстанцію вікасолу, що відповідає вимогам Європейської фармакопеї [6], та лікарські форми, які містять вікасол: таблетки «Вікасол» виробництва ЗАТ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 0,015 г діючої речовини, серія 100902 та розчин «Вікасол-Дарниця» 1 % для ін'єкцій виробництва ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, серія 30202.

Вихідний 0,001 М розчин люмінолу (H_2L) (фірма «Хемапол», Чехія) готували з очищеного комерційного препарату перекристалізацією з льодянної оцтової кислоти, а відтак — з насиченого розчину лугу за точною наважкою у 0,01 М розчині натрію гідроксиду. В роботі використовували розчини лугу без карбонатів.

Для створення та підтримування необхідної кислотності середовища використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду, pH розчинів контролювали за допомогою скляного індикаторного електрода ЭСЛ-43-07 та іономіра лабораторного И-130. Усі розчини готували на двічі дистильованій воді.

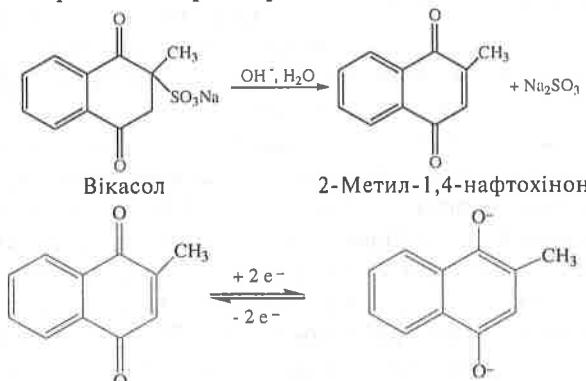
Розчин гідроген пероксиду масової концентрації 5 % готували із 50 % препарату о.с.ч. розведенням його двічі дистильованою водою з наступним перманганатометричним визначенням точної концентрації.

Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на установці з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ІМТ-0,5 і швидкодіючим (постійна часу 0,1 с) потенціометром-самописцем. Реакцію, що супроводжується хемілюмінесценцією, проводили у кварцовій кюветі циліндричної форми діаметром 30 мм з робочим об'ємом 10 мл. При проведенні дослідів зберігали такий порядок змішування реагентів: до суміші індикатора лю-

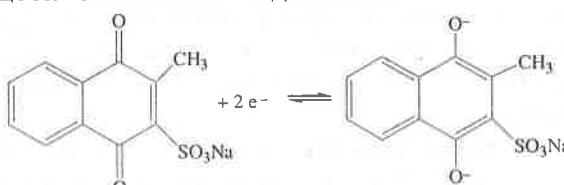
мінолу в розчині лугу та гідроген пероксиду додавали за допомогою піпеткового дозатора П-1 0,50 мл розчину вікасолу і безперервно реєстрували кінетичну криву інтенсивності хемілюмінесценції ($I_{\text{хл}}$) — час (хв). Дозатор вмонтований у зйомний тримач, який ізоляє фотокатод фотоелектронного помножувача від стороннього світла, а відтак дозволяє працювати при звичайному освітленні. Усі досліди виконували при температурі 290...293 °С.

Результати дослідження та їх обговорення

Ймовірно, що в умовах генерування хемілюмінесценції ($\text{pH} \approx 12$) відбувається елімінування сульфітної групи з молекули вікасолу в результаті гідролізу й утворення молекули 2-метил-4-нафтохіону, який на відміну від вікасолу здатний до оборотних редокс-перетворень

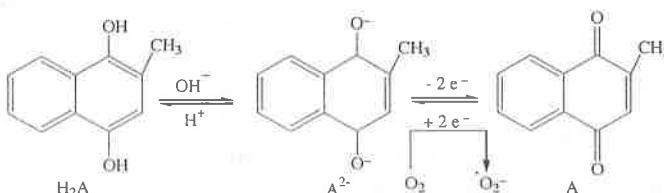


Не виключена можливість ізомеризації вікасолу з утворенням натрієвої солі 2-метил-1,4-нафтогідрохіон-3-сульфокислоти, яка також володіє здатністю до оборотних процесів окиснення—відновлення



Такий механізм перетворень вікасолу підтверджується одержаними нами спектральними даними. На рис. 1 наведено диференційні електронні спектри суміші натрію гідроксид—**B**, натрію гідроксид—цинковий піл—**B** та H_2L —натрію гідроксид— H_2O_2 —**B**. На спектрі продуктів взаємодії досліджуваної хемілюмінесцентної композиції з **B** знаходили смуги, ідентичні таким, що належать продукту відновлення **B** — відповідному гідрохіону.

У реакційній суміші знаходили 2-метил-1,4-нафтогідрохіон з виходом більше 60 %. Окиснення 2-метил-1,4-нафтогідрохіону (H_2A) у 2-метил-1,4-нафтохіон (A) в лужному середовищі практично повністю відбувається за механізмами, опосередкованими супероксидними аніонами $\cdot\text{O}^\cdot\text{O}^-$



Хоча у процесі відновлення як 2-метил-1,4-нафтохіон, так і 2-метил-1,4-нафтохіон-3-сульфокислота не утворюють помітних кількостей семіхіонової форми, кількість утвореного при відновленні $\cdot\text{O}^\cdot\text{O}^-$ (за умов наявності H_2O_2 в системі) виявляється достатньою для збудження хемілюмінесценції у системі $\text{H}_2\text{L} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{B}$ [1].

Процес виникнення хемілюмінесценції може бути представлений схемою



Нами було досліджено вплив порядку змішування розчинів H_2L , натрію гідроксіду, H_2O_2 і вікасолу та їх концентрацій на інтенсивність виникаючої хемілюмінесценції. У результаті проведених досліджень встановлено, що оптимальним є порядок змішування, коли останнім додається розчин вікасолу. Крива залежності $I_{\text{хл}}$ від концентрації вікасолу в системі $H_2L - H_2O_2 - B$ наведена на рис. 4.

У спеціально проведених дослідах встановлено, що інші компоненти лікарських форм — натрію бісульфіт та інші допоміжні речовини у регламентованих кількостях не впливали на ефект активуючої дії B у хемілюмінесцентній реакції окиснення люмінолу гідроген пероксидом. Достатня вибірковість хемілюмінесцентної реакції та пряма пропорційна залежність максимальної інтенсивності хемілюмінесценції від концентрації вікасолу (рис. 4) покладена нами в основу опрацювання нового методу кількісного визначення B у готових лікарських формах. Результати визначень наведено в табл.

Приготування розчину робочого стандартного зразка вікасолу, мкг/мл. 0,0150 г Вікасолу розчиняли в мірній колбі на 100 мл. Об'єм розчину доводили до позначки двічі дистильованою водою при 293 К. Розчин придатний до застосування протягом доби.

Методика кількісного визначення вікасолу в таблетках «Вікасол-Дарниця» по 0,015 г. Близько 100 мг розтертих таблеток (точна наважка) розчиняли в колбі на 100 мл у двічі дистильованій воді та доводили об'єм до позначки при 293 К. У кварцову кювету послідовно приливали 1 мл 10^{-3} М розчину H_2L , 7 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, 1 мл двічі дистильованої води та 0,5 мл 5 % розчину H_2O_2 . Одержану суміш перемішували і встановлювали кювету у світлозахисну камеру фотометра. Відкривали шторку і вливали за допомогою

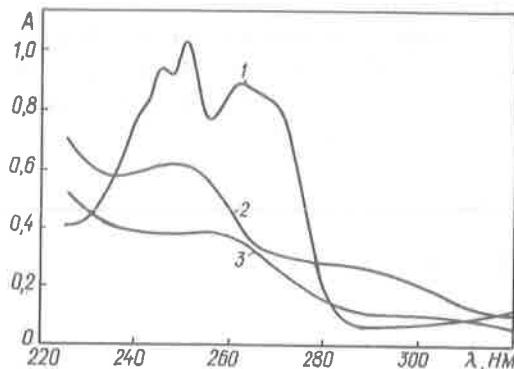


Рис. 1. Диференційний електронний спектр продукту реакції вікасолу з гідроген пероксидом у присутності люмінолу в лужному середовищі:
1 — $NaOH - B$, 2 — $NaOH - Zn - B$, 3 — $H_2L - NaOH - H_2O_2 - B$;
 $c(H_2O_2) = 6 \cdot 10^{-4}$ М, $c(H_2L) = 4 \cdot 10^{-5}$ М, $c(B) = 4,54 \cdot 10^{-5}$ М, $pH = 12,8$

Крім того, спостерігали кореляцію між швидкістю окиснення люмінолу та інтенсивністю хемілюмінесценції у досліджуваній системі (див. рис. 2).

На рис. 3 наведені типові кінетичні криві хемілюмінесценції у системах $H_2L - H_2O_2$ та $H_2L - H_2O_2 - B$. Як видно з рис. 3, при наявності B у системі $H_2L - H_2O_2$ спостерігається підвищення максимальної $I_{\text{хл}}$ — активування хемілюмінесцентної реакції.

Цей ефект зростає при збільшенні концентрації активатора процесу.

На рис. 4 наведена кінетична крива хемілюмінесценції у системі $H_2L - H_2O_2 - B$ залежності максимальної інтенсивності хемілюмінесценції від концентрації вікасолу.

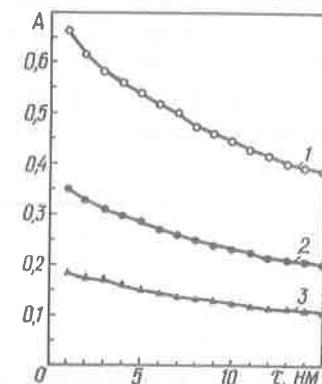


Рис. 2. Кінетичні криві окиснення люмінолу в системі $H_2L - H_2O_2 - B$. $c(B)$, М:
1 — $2,27 \cdot 10^{-3}$, 2 — $4,54 \cdot 10^{-3}$,
3 — $9,08 \cdot 10^{-5}$; $c(H_2O_2) = 0,075$ М,
 $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4}$ М, $pH = 12,8$

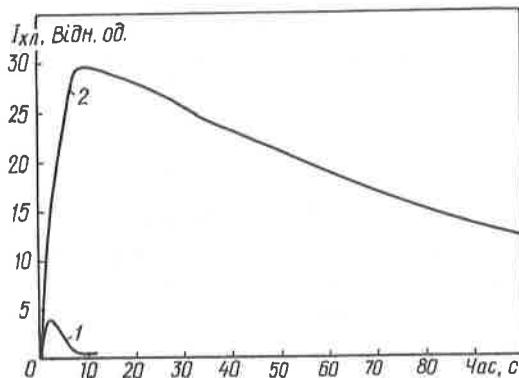


Рис. 3. Кінетичні криві хемілюмінесценції у системах:

1 — $H_2L - H_2O_p$, 2 — $H_2L - H_2O_2 - B$; $c(NaOH) = 0,07 \text{ M}$,
 $c(H_2O_p) = 0,075 \text{ M}$, $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $c(B) = 4,5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$

піпеткового дозатора 0,5 мл розчину **B** з концентрацією 0,15 мг/мл. Аналогічного порядку додавання розчинів дотримувалися при виконанні досліду з розчином робочого стандартного зразка. В усіх випадках реєстрували максимальне значення інтенсивності світіння — I_{xl} . Вміст **B** у препараті знаходили методом порівняння I_{xl} з розчином робочого стандартного зразка.

Вміст вікасолу в г на одну таблетку (*X*) розраховували за формулою

$$X = \frac{C_{ct} \cdot I_{xl} \cdot \bar{m} \cdot 100}{I_{ct} \cdot m_n},$$

де C_{ct} — концентрація розчину робочого стандартного зразка **B**, г/мл;

I_{ct} — максимальна інтенсивність *ХЛ* в досліді з розчином робочого стандартного зразка **B**, відн. од.;

I_{xl} — максимальна інтенсивність *ХЛ* в досліді з розчином досліджуваного зразка **B**, відн. од.;

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

m_n — маса наважки розтертих таблеток однієї серії, г.

Методика кількісного визначення вікасолу в розчині вікасолу 1 %. 1 мл 1 % розчину вікасолу вносили в мірну колбу на 100 мл і доводили об'єм до позначки двічі дистильованою водою при 293 К. Паралельно готували об'ємно-ваговим методом розчин робочого стандартного зразка вікасолу з концентрацією 0,1 мг/мл на двічі дистильованій воді. Далі виконували аналіз, як при визначенні вмісту вікасолу в таблетках по 0,015 г. Результати виражали кількістю грамів вікасолу в 1 мл препарату.

Результати аналізу лікарських форм вікасолу наведені в таблиці.

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

Склад лікарської форми	Знайдено вікасолу, г	Метрологічні характеристики
Таблетки «Вікасол-Дарниця» по 0,015 г вікасолу 0,0151 г*	0,0149 0,0154 0,0156 0,0154 0,0162	$\bar{X} = 0,0155 (103,3\%)$ $S = \pm 4,7 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = \pm 2,1 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 5,8 \cdot 10^{-4}$ $S_r = \pm 3,0 \%$ $\delta = + 2,65 \%$
Розчин вікасолу 1 % — 1 мл для ін'єкцій вікасолу 0,0098 г*	0,0105 0,0101 0,0095 0,0096 0,0098	$\bar{X} = 0,0099 (99,0\%)$ $S = \pm 4,1 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = \pm 1,8 \cdot 10^{-4}$ $\Delta \bar{X} = \pm 5,05 \cdot 10^{-4}$ $S_r = \pm 4,1 \%$ $\delta = + 1,0 \%$

*Вміст встановлено за методикою [1].

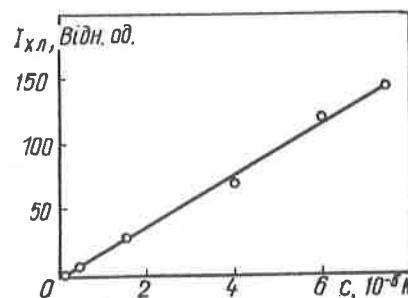


Рис. 4. Градуювальний графік залежності інтенсивності хемілюмінесценції I_{xl} в системі $H_2L - H_2O_2 - B$ від концентрації вікасолу:
 $c(NaOH) = 0,07 \text{ M}$, $c(H_2O_2) = 0,075 \text{ M}$, $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Отже, розроблено вибіркові методики кількісного визначення вікасолу в таблетках та розчинах для ін'єкцій методом хемілюмінесценції. Відносне стандартне відхилення не перевищує $\pm 4,1\%$, $\delta = +1,0...+2,65\%$. Нижня межа визначуваних концентрацій $B C_n$ становить $3 \cdot 10^{-7} M$ ($C_{min} = 1,5 \cdot 10^{-7} M$).

Висновки

1. Вивченено активуючий вплив вікасолу на хемілюмінесценцію люмінолу в системі $H_2L - H_2O_2 - B$ і запропоновано схему виникнення хемілюмінесценції в системі $H_2L - H_2O_2 - B$. Встановлено кореляцію між швидкістю окиснення люмінолу та інтенсивністю виникаючої хемілюмінесценції.
2. Запропоновано умови та опрацьовано вибіркові методики кількісного визначення вікасолу в лікарських формах методом хемілюмінесценції за реакцією з люмінолом.

1. Ксенжек О.С., Петрова С.А. Электрохимические свойства обратимых биологических редокс-систем. — М.: Наука, 1986. — 152 с.
2. Одяків В.Ф., Жижина Е.Г., Матвеев К.И. // Хим.-фармац. журн. — 1996. — Т. 30, № 1. — С. 50–53.
3. Сахаров А.А., Зубкова Л.Н. // Там же. — 1985. — Т. 19, № 2. — С. 245–249.
4. Abdollahi Hamid, Bagheri Leila // Anal. chim. acta. — 2004. — Vol. 514, № 2. — P. 211 — 218.
5. Berzas Nevado J.J., Murillo Pulgarin J.A., Gmez Laguna M.A. // Talanta. — 2000. — Vol. 53, № 5. — P. 951—959.
6. European Pharmacopoeia. — 4 th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
7. Hassan Saad S.M. // J. Assoc. Offic. Anal. Chem. — 1981. — Vol. 64, № 3. — P. 611—645.
8. Huang Yuming, Zhang Zhujun, Zhang Daofian // Anal. Lett. — 2000. — Vol. 33, № 13. — P. 2677—2688.
9. Jaiswal Priya V., Ijeri Vijaykumar S., Srivastava Ashwini K. // Bull. Chem. Soc. Jap. — 2001. — Vol. 74, № 11. — P. 2053—2057.
10. Liu Zhiming, Li Jie, You Tianyan et al. // Electroanalysis. — 1999. — Vol. 11, № 1. — P. 53—58.
11. Perez-Ruiz Tomas, Martinez-Lozano Carmen, Tomas Virginia et al. // Anal. chim. acta. — 2004. — Vol. 514, № 2. — P. 259—264.
12. Peter-Ruiz Tomas, Martinez-Lozano Carmen, Tomas Virginia et al. // Analyst. — 1999. — Vol. 124, № 2. — P. 197—201.
13. Saad A. Ismaiel, Dawoud A. Yassa // Pharmazie. — 1975. — Vol. 30, № 5. — P. 407—408.
14. Song Junfeng, He Ping, Guo Wei // Anal. Lett. — 2001. — Vol. 34, № 10. — P. 1677—1688.

Надійшла до редакції 28.04.2006.

Н.Е.Блажеевский, Н.Ю.Бондаренко

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИКАСОЛА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Разработаны методики хемилюминесцентного определения викасола в таблетках и инъекционных растворах, основанные на активировании реакции хемилюминесцентного окисления люминола пероксидом водорода. Относительное стандартное отклонение не превышает $\pm 2,65\%$. Нижняя граница определяемых концентраций составляет $3 \cdot 10^{-7} M$. Натрия бисульфит и другие вспомогательные вещества в регламентированных количествах не влияли на эффект активирующего действия викасола в хемилюминесцентной реакции окисления люминола пероксидом водорода.

M. Y. Blazheevskiy, N. U. Bondarenko

QUANTITATIVE DETERMINATION OF VITAMIN K₁ IN DRUGS BY CHEMOLUMENISCENT METHOD

SUMMARY

The method of vitamin K₁ chemiluminescent determination in different forms based on reaction of activation of chemiluminescent oxidation of luminol by hydrogen peroxide. The typical relative standard deviation is $\pm 2,65\%$. A lower limit of determining concentration is $3 \cdot 10^{-7} M$. It was determined, that sodium bisulfite and other ingradientes, included in composition of combined forms contained vitamin K₁, doesn't impede of its determination.

ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З НІКОТИНАМІДОМ У НОРМІ ТА ПРИ ГОСТРІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ДИНІТРООРТОКРЕЗОЛОМ

Ключові слова: фармакокінетика, координаційна сполука германію, інтоксикація, динітроортокрезол

Успіхи сучасної фармакотерапії гострих отруєнь пов'язують не тільки з пошуком нових оригінальних антидотно-лікувальних засобів, але і з розробкою нових лікарських форм, оптимізацією режиму дозування препарату, що багато в чому визначається особливостями його фармакокінетики. У даний час немає чітких уявлень про стан гемато-тканинних бар'єрів при різних патологічних станах, включаючи гострі інтоксикації, що певним чином впливає на фармакокінетику засобів, які застосовуються для їх фармакокорекції.

Одними з найнебезпечніших у плані розвитку гострих, у т.ч. смертельних, отруєнь є похідні 2,4-динітрофенолу, до яких відноситься і динітроортокрезол (ДНОК), що застосовується, в основному, як пестицид універсального типу дії [2, 4].

Проведеними нами раніше скринінговими дослідженнями встановлено, що найбільший детоксикуючий ефект в умовах гострої пероральної ДНОК-інтоксикації виявляє комплексна сполука германію з нікотинамідом (МІГУ-2).

Метою даної роботи було вивчення в порівняльному аспекті основних фармакокінетичних параметрів МІГУ-2 в нормі та в умовах ДНОК-інтоксикації.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 96 білих безпородних щурах. Експериментальною моделлю був патологічний процес, що розвивається у тварин при однократному внутрішньошлунковому введенні 1 % водного розчину натрієвої солі ДНОК у средньосмертельній дозі (LD_{50} 50 мг/кг). МІГУ-2 вводили тваринам внутрішньоочеревинно в розробленому нами раніше дозовому режимі, а саме: за 48 хв до початку надходження ДНОК в дозі 87,34 мг/кг та через 5 хв після надходження отрути в організм в дозі 112,87 мг/кг. У контрольну групу входили тварини, яким вводили тільки МІГУ-2, а в дослідну — тварини, яким вводили досліджувану германійорганічну сполуку при ДНОК-інтоксикації. Концентрацію МІГУ-2 у крові визначали за методикою [7] в динаміці — через 1, 3, 6, 12, 24 год від моменту введення даної сполуки в організм. Фармакокінетичні показники досліджуваної сполуки обчислювали в рамках одночастинної моделі з всмоктуванням [5, 8] за допомогою спеціально розробленої на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету комп'ютерної програми [3] відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених фармакокінетичних досліджень, представлені на рисунку, показали, що фармакокінетичні параметри МІГУ-2 доцільно розраховувати в рамках моделі з всмоктуванням, що визначається відносно великим розміром молекул і молекулярною масою ($M_r = 707$) даної германійорганічної сполуки. Це і спричиняє низький ступінь її проникнення через капіляри очеревини [6]. Отримані в експерименті дані і розраховані на їх основі фармако-

кінетичні параметри в досліджуваних умовах наведені в табл. 1.

Характеризуючи етап абсорбції МІГУ-2, легко помітити, що ця координаційна сполука повільно всмоктується в системний кровообіг, про що свідчать порівняно високе значення періоду напівабсорбції (4,15 год) і низьке значення константи швидкості абсорбції ($0,17 \text{ год}^{-1}$). На тлі ж інтоксикації ДНОК всмоктування МІГУ-2 відбувається значно швидше, на що вказує зменшення періоду напівабсорбції на 26,75 % і збільшення швидкості абсорбції в 1,37 раза порівняно з контролем. Не можна залишити без уваги той факт, що максимальна концентрація МІГУ-2 у центральній камері як в дослідній, так і в контрольній серії досліджень досягається в один і той саме час — лише через 6 год від моменту введення препарату в організм і становить 42,23 і 35,71 мкг/мл відповідно.

Величина уявної початкової концентрації (31,27 мкг/мл) МІГУ-2 в контрольній серії досліджень і загальний обсяг розподілу (652,58 мл) свідчать про відносно швидке і повне надходження потенційного антидота в периферичні камери кінетичної моделі розподілу. При цьому під впливом отрути відбувається деяке зниження розподілу досліджуваної германійорганічної сполуки в органах і тканині, на що вказує зменшення C_0 та V_1 в 1,56 та 1,54 раза відповідно, порівняно з контролем. Крім того, досить високе значення загального обсягу розподілу як у контрольній, так і в дослідній групі тварин свідчить про здатність депонування досліджуваної сполуки в організмі щурів і/або про високий ступінь зв'язування з елементами клітинних мембран та субклітинних структур органів і тканин.

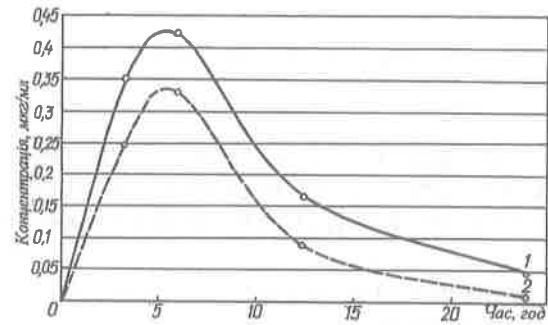
У зв'язку з цим великий інтерес становило вивчення процесів розподілу МІГУ-2 у життєво важливі органи (печінка, нирки). Аналізуючи отримані при цьому дані (табл. 2), варто звернути увагу на той факт, що у тварин в нормі МІГУ-2 порівняно швидко надходить у печінку і нирки, про що свідчать досить низькі значення величин періодів напівабсорбції і, відповідно, високі значення констант швидкостей абсорбції германійорганічної сполуки, а також період напіврозподілу в периферичній камері (табл. 1). В умовах же отруєння ДНОК надходження потенційного антидота прискорюється як у печінку, так і

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2 в нормі та при ДНОК-інтоксикації ($M \pm m$; $n = 7-8$)

Параметри	Позначення, розмірність	Контроль (МІГУ-2)	Дослід (ДНОК+ МІГУ-2)
Період напівабсорбції	$t_{1/2,u^2}$, год	$4,15 \pm 0,37$	$3,04 \pm 0,31^*$
Константа швидкості абсорбції	k_{01} , год^{-1}	$0,17 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02^*$
Максимальна концентрація препарату	C_{\max} , мкг/мл	$42,23 \pm 3,47$	$35,71 \pm 3,12^*$
Час досягнення максимальної концентрації	t_{\max} , год	6	6
Уявна початкова концентрація	C_0 , мкг/мл	$31,27 \pm 4,15$	$27,04 \pm 3,57$
Загальний обсяг розподілу	V_1 , мл	$652,58 \pm 34,07$	$423,71 \pm 27,69^*$
Період напіврозподілу	$t_{1/2,u}$, год	$4,15 \pm 0,47$	$3,71 \pm 0,11^*$
Константа швидкості елімінації	k_e , год^{-1}	$0,07 \pm 0,001$	$0,09 \pm 0,001$
Період напівелімінації	$t_{1/2}$, год	$9,49 \pm 0,83$	$7,53 \pm 0,55^*$
Загальний кліренс	Cl , мл/год	$47,64 \pm 3,19$	$56,31 \pm 2,17^*$
Площа під кінетичною кривою	AUC, мкг · год/мл	$5192,21 \pm 416,42$	$4764,30 \pm 314,21$
Середній час перебування в організмі	MRT, год	$13,70 \pm 1,07$	$10,86 \pm 0,95^*$

* $P < 0,05$ порівняно з дослідною групою.



Фармакокінетичні криві МІГУ-2 при його внутрішньоочеревинному введенні в дозі 87,34 мг/кг:
1 — контроль (МІГУ-2), 2 — дослід (ДНОК+МІГУ-2)

в нирки, що випливає з вірогідного зниження $t_{1/2,a}$ і збільшення k_{01} в усі досліджувані органи (табл. 2). При цьому максимальна концентрація МІГУ-2 у печінці зростає в 1,22 раза, а в нирках — лише на 14,34 % і досягається у термін дослідження 6 год у всіх досліджуваних органах. Очевидно, цей факт є результатом порушення досліджуваним похідним 2,4-динітрофенолу процесів окисного фосфорилювання і, як наслідок, збільшенням проникності біомембран для різних хімічних сполук, у т.ч. і МІГУ-2.

Що ж до процесів елімінації ДНОК з печінки та нирок, то встановлено, що в дослідній і контрольній групах фармакокінетичні параметри МІГУ-2 (k_{el} , $t_{1/2}$), які характеризують цей процес, перебувають практично на одному рівні, тобто в умовах гострої пероральної інтоксикації досліджуваним похідним 2,4-динітрофенолу не відбувається будь-яких змін процесів виведення отрути. Це також підтверджується приблизно однаковим середнім часом перебування ДНОК у досліджуваних органах як у контролі, так і в умовах досліду і значеннями площин під кінетичною кривою в обох групах досліджень. Однак варто зазначити, що в нирках МІГУ-2 затримується дещо довше, про що свідчить більш високе значення MRT як у дослідній, так і в контрольній серіях дослідження.

Комплексний аналіз кінетики МІГУ-2 у печінці та нирках дозволяє прийти до висновку, що в умовах досліджуваної патології хімічної етіології відбувається лише збільшення проникнення потенційного антидота в ці життєво важливі органи, що, у свою чергу, сприяє найшвидшому настанню протекторного ефекту МІГУ-2 в умовах ДНОК-інтоксикації та зниженню ступеня токсичного ушкодження цих органів при впливі отрути.

Найцікавішим у плані оцінки детоксикуючого впливу МІГУ-2 при ДНОК-інтоксикації, на нашу думку, є вивчення екскреторно-елімінаційних процесів цієї германійорганічної сполуки. Так, встановлено, що, незважаючи на порівняно високу величину загального кліренсу (47,64 мл/год), період напівелімінації МІГУ-2 становить 9,49 год у контрольній групі. Низьке значення константи швидкості елімінації (0,073 год⁻¹) може бути пояснено з позиції оборотної взаємодії МІГУ-2 з клітинними компонентами елімінаційно-екскреторних систем.

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри МІГУ-2 (M ±m) у печінці і нирках щурів у нормі та в умовах ДНОК-інтоксикації (n=7–8)

Параметри	Позначення, розмірність	Контроль (МІГУ-2)	Дослід (ДНОК+МІГУ-2)
<i>Печінка</i>			
Період напівабсорбції в орган	$t_{1/2,a}$, год	$0,54 \pm 0,09$	$0,30 \pm 0,05^*$
Константа швидкості абсорбції	k_{01} , год ⁻¹	$1,28 \pm 0,09$	$2,31 \pm 0,22^*$
Максимальна концентрація препарату в органі	C_{max} , мкг/мл	$3,44 \pm 0,33$	$4,19 \pm 0,55$
Час досягнення максимальної концентрації	t_{max} , год	6	6
Константа швидкості елімінації	k_{el} , год ⁻¹	$0,30 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,02$
Період напівелімінації	$t_{1/2}$, год	$2,28 \pm 0,12$	$2,66 \pm 0,16$
Площа під кінетичною кривою	AUC, мкг · год/мл	$144,39 \pm 12,71$	$188,42 \pm 15,27^*$
Середній час перебування в органі	MRT, год	$3,33 \pm 0,21$	$3,85 \pm 0,31$
<i>Нирки</i>			
Період напівабсорбції в орган	$t_{1/2,a}$, год	$0,31 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03^*$
Константа швидкості абсорбції	k_{01} , год ⁻¹	$2,24 \pm 0,11$	$3,15 \pm 0,28^*$
Максимальна концентрація препарату в органі	C_{max} , мкг/мл	$8,16 \pm 0,12$	$9,33 \pm 0,76$
Час досягнення максимальної концентрації	t_{max} , год	6	6
Константа швидкості елімінації	k_{el} , год ⁻¹	$0,20 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$
Період напівелімінації	$t_{1/2}$, год	$3,44 \pm 0,21$	$2,91 \pm 0,12$
Площа під кінетичною кривою	AUC, мкг · год/мл	$186,12 \pm 11,32$	$117,88 \pm 10,51^*$
Середній час перебування в органі	MRT, год	$5,00 \pm 0,34$	$4,16 \pm 0,23$

*P<0,05 порівняно з дослідною групою.

У дослідній же серії тварин виведення МІГУ-2 здійснюється швидше, про що свідчить збільшення загального кліренсу в 1,18 раза, константи швидкості елімінації — на 26,02 %, а також скорочення періоду напівелімінації в 1,5 раза, що, очевидно, зумовлено зниженням активності ключового ферменту монооксигеназної гідроксилюючої системи печінки — цитохрому Р-450 під впливом ДНОК.

Отже, отримані дані дозволяють надалі розробити основні підходи до визначення оптимального режиму дозування МІГУ-2 при гострій пероральній ДНОК-інтоксикації, а також з'ясувати деякі механізми детоксикації організму при застосуванні досліджуваної координаційної сполуки германію з нікотинамідом в умовах гострого отруєння досліджуваним пестицидом.

Висновок

Встановлено, що в умовах гострого отруєння ДНОК кінетика потенційного антидота (МІГУ-2) змінюється у бік прискорення його всмоктування в центральну камеру кінетичної моделі і розподілу в периферичні камери, а також прискорюється його елімінація із системного кровообігу.

1. Головенко Н.Я., Лук'янчук В.Д., Жук О.В. и др. Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели). — К.: Гос. науч.-эксперт. центр лек. средств, 1999. — 70 с.
2. Кравець Д.С. Токсикокінетика динітроортокрезолу в умовах профілактичного застосування силібору з ацетатом α-токоферолу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 20 с.
3. Кравець Д.С. // Укр. мед. альманах. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 90—91.
4. Лук'янчук В.Д. Молекулярные основы механизма токсического действия и разработка принципов детоксикации динитрофенольных соединений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1988. — 42 с.
5. Лук'янчук В.Д., Кравець Д.С. Введення до загальної фармакокінетики (навчальний посібник). — Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2004. — 116 с.
6. Лук'янчук В.Д., Нематих О.Д., Кравець Д.С. // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 75—79.
7. Назаренко В.А. Аналитическая химия германия. — М.: Наука, 1973. — 240 с.
8. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.Н. Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.

Надійшла до редакції 22.12.2005.

В.Д.Лук'янчук, М.Н.Бабенко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КООРДИНАЦИОННОГО СОЕДИНЕНИЯ ГЕРМАНИЯ С НИКОТИНАМИДОМ В НОРМЕ И ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИНИТРООРТОКРЕЗОЛОМ

Ключевые слова: фармакокинетика, координационное соединение германия, интоксикация, динитроортокрезол

Изучены основные закономерности фармакокинетики координационного соединения германия с никотинамидом. Установлено, что в условиях острой пероральной ДНОК-интоксикации фармакокинетика МІГУ-2 изменяется в сторону ускорения его всасывания в центральную камеру кинетической модели и распределения в периферические камеры, а также ускоряется его элиминация из системного кровотока, что способствует реализации одной из сторон протекторного действия МІГУ-2 при изучаемой патологии химической этиологии.

V.D. Lukjanchuk, M.N. Babenko

COMPARATIVE PHARMAKOCINETIC CHARACTERISTIC OF COORDINATION COMPOUND OF GERMANIUM WITH NIKOTINAMIDE IN NORM AND ACUTE DINITROORTOCRESOLE INTOXICATION

Key words: pharmacokinetics, coordination compound of germanium, intoxication, dinitroortocresole

SUMMARY

The basic laws of pharmacokinetics of coordination compound of germanium with nicotinamide have been investigated. It was established, that in conditions of peroral DNOK-intoxication the pharmacokinetics of MIGU-2 changed aside acceleration of its absorption in the central chamber of kinetic model and distribution in peripheral, and also to acceleration of its elimination from the blood system that promotes realization of one of the sides of protective action of MIGU-2 in the investigated pathology of chemical etiology.



ТЕХНОЛОГІЯ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНОГО РОЗЧИНУ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ, ЩО МІСТИТЬ 1,5 % МОНОГІДРАТУ ГЛЮКОЗИ ТА ІОНИ КАЛІЮ

Частота та розповсюдженість первинних і, особливо, вторинних уражень нирок зростають. Кінцевим етапом їх прогресування є розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН). ХНН — це симптомокомплекс, обумовлений стійким, необоротним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до порушення гомеостазу внутрішнього середовища організму і зміни функцій внутрішніх органів. Надзвичайно важливим є раннє виявлення ХНН для корекції лікування. Застосування ниркової замісної терапії (гемодіаліз, перitoneальний діаліз (ПД), трансплантація нирки) є основним методом лікування хворих з термінальною стадією ниркової недостатності. Ниркова замісна терапія у вигляді гемодіалізу або ПД полягає в дифузії продуктів метаболізму крізь мембрани в діалізуючий розчин за градієнтом концентрації та конвективному транспорту води і розчинених у ній речовин. При перitoneальному діалізі очеревина (перitoneальна мембрана) виступає як природна мембрана. Розчини для ПД забезпечують екстрагенальні виведення продуктів метаболізму і таким чином підтримку водно-електролітного балансу організму [1, 2, 5, 7, 9, 10, 13].

За кордоном постійно проводиться розробка нових розчинів для ПД та вивчаються недоліки існуючих, зокрема, вплив продуктів деградації глюкози глюкозовмісних розчинів на перitoneальну мембрану. Останнім часом увага вчених прикута до вирішення проблеми продовження функціонування перitoneальної мембрани, оскільки через 2–4 роки лікування ПД в ній відбуваються структурні зміни, які пов’язують саме з експозицією розчинів, які містять глюкозу як осмоактивний агент. При стерилізації розчину утворюються продукти деградації глюкози, які, у свою чергу, зв’язуючись з білками перitoneуму, збільшують концентрацію кінцевих продуктів гліколізу, що спровокають дуже шкідливий вплив на структурно-функціональні властивості мембрани. Глюкозовмісні розчини зі зниженою концентрацією продуктів деградації глюкози (в експерименті) не впливають негативно на анатомо-фізіологічні властивості перitoneальної мембрани і тим самим подовжують час її ефективного функціонування [2]. Тому при розробці технології глюкозовмісних розчинів для ПД необхідно, насамперед, звернути увагу на процеси розкладу глюкози, вивчити вплив різних факторів, що впливають на розклад та стабільність, і підібрати такі умови, при яких продукти термодеструкції глюкози утворюються найменшою мірою.

Дані літератури [11, 12, 14–17] та результати власних експериментальних досліджень [3, 6] свідчать, що на стабільність глюкозовмісних розчинів впливають різноманітні фактори, зокрема, кисень, pH, газова фаза, супутні компоненти, наявність антиоксидантів, режим стерилізації, температура зберігання, технологічні прийоми, таро-закупорювальні засоби тощо. Тому для отримання стабільної лікарської форми необхідно досліджувати вплив різних чинників, що усувають дію дестабілізуючих факторів. Впливу температури уникнути неможливо, бо глюкозолактатні розчини для ПД є поживним середовищем для мікроорганізмів і тому повинні піддаватися термічній стерилізації, оскільки для досягнення стерильності продукції однієї стерилізуючої фільтрації через фільтр

з розміром пор 0,22 мкм недостатньо [8]. Крім того, як свідчать літературні дані, теоретичні питання процесів розкладу і стабілізації глюкози складні та недостатньо вивчені. При підбиранні стабілізаторів для глюкозолактатних розчинів для ПД необхідно враховувати вузький діапазон pH таких розчинів (5,0–6,5), фармацевтичну несумісність глюкози та натрію лактату, поліфункціональний хімічний характер глюкози (здатність до внутрішньомолекулярної дегідратації, окиснення альдегідної групи, руйнування зв'язків С—С тощо), її нестабільність як у кислому, так і в лужному середовищі, можливість розкладу глюкози різними шляхами.

Метою наших досліджень стала розробка технології глюкозолактатних розчинів для ПД з різним вмістом глюкози.

При розробці технології глюкозолактатного розчину для ПД, що містить 1,5 % моногідрату глюкози, у скляних пляшках з обробленою поверхнею (скло марки МТО) досліджували вплив газового захисту на стадії приготування та розливу розчинів різних концентрацій такого антиоксиданту, як натрію метабісульфіт, різних температур зберігання і режимів термічної стерилізації на стабільність розчинів, утворення 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) як основного продукту термодеструкції глюкози, а також на утворення гексазонів — попередників 5-ГМФ, речовин, які у процесі зберігання перетворюються в 5-ГМФ [15]. Електролітний склад досліджуваного розчину в ммоль/л такий: лактат-іони — 45, хлорид-іони — 105, іони натрію — 140,5, іони калію — 4, іони кальцію — 1,9, іони магнію — 0,75. У результаті проведених досліджень було встановлено, що використання одного вуглевислого газу не дозволяє повністю загальмувати окиснювальну термодеструкцію глюкози під час стерилізації, що пояснюється неповним видаленням кисню з розчину. При вивченні комплексного впливу натрію метабісульфіту в концентрації 0,1 %, газової фази (повітря, азот, вуглевислий газ) і режиму стерилізації (110 °C протягом 30 хв, 110 °C — 45 хв, 120 °C — 12 хв) на стабільність розчину для ПД було встановлено, що коефіцієнт світлопропускання розчину становить 98–100 % і практично не залежить від режиму стерилізації і виду газової фази. При трьох режимах стерилізації відбувається зменшення pH, однак зміна pH залежить тільки від виду газової фази і практично не залежить від режиму стерилізації. Зменшення pH вказує на термодеструкцію глюкози та на утворення під час стерилізації натрію гідросульфату. Продукти термічного розкладу глюкози, 5-ГМФ і спорідненійому сполуки детектувалися в усіх серіях спектрофотометричним методом. Оптична густина розчину при 284 нм залежить від виду газової фази, наявності натрію метабісульфіту і температури стерилізації.

При визначенні оптичної густини при 284 нм спостерігалась така залежність: оптична густина розчину зростала із зростанням температури і часу стерилізації; насичення розчину інертним газом на стадії приготування і розливу приводило до зменшення оптичної густини розчину при будь-якому режимі стерилізації; оптична густина розчинів, що містять 0,1 % натрію метабісульфіту, є значно меншою, ніж оптична густина розчинів без антиоксиданту. Однак протягом часу зберігання розчинів, що містили 0,1 % натрію метабісульфіту, відбувалося зменшення pH розчинів нижче 5,0 і концентрації натрію метабісульфіту. Значне падіння величини pH, на нашу думку, пояснюється поступовим перетворенням залишку натрію метабісульфіту в натрію гідросульфат під впливом кисню, який знаходиться в розчині. Надлишок кислих сульфітів в організмі може вступати в реакцію з основами нуклеїнових кислот і білками з розщепленням дисульфідних зв'язків. Тому подальші дослідження були спрямовані на визначення мінімальної концентрації натрію метабісульфіту для одночасного зведення до мінімуму залишку натрію метабісульфіту в розчині після стерилізації, збереження pH розчину від 5,0 до 6,5 і коефіцієнта світлопропускання

від 98 до 100 % протягом тривалого зберігання. Використання натрію метабісульфіту в концентрації 0,03 % і стерилізації при 110 °C протягом 45 хв дозволяє отримати прозорі безбарвні розчини (коєфіцієнт світлопропускання становить 98 % і практично не залежить від виду газової фази). УФ-спектри розчинів підтверджують утворення 5-ГМФ в усіх серіях після стерилізації незалежно від виду газової фази, концентрації антиоксиданту і режиму стерилізації. У спектрах присутня смуга поглинання з максимумом 279—286 нм. Оптична густина розчину при 284 нм з концентрацією натрію метабісульфіту 0,02 і 0,03 % є найменшою при використанні газового захисту вуглекислим газом. Отримані результати про вплив температури стерилізації і температури зберігання на стабільність розчину дають можливість зробити висновок, що оптимальними для виготовлення розчину є концентрація метабісульфіту 0,03 % без використання газового захисту вуглекислим газом і режим стерилізації 110 °C протягом 45 хв, що дозволить виробляти ці розчини як в умовах промислових підприємств, так і аптек. На підставі проведених технологічних, хімічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень було визначено характеристики якості досліджуваного розчину, що внесені до проектів аналітичної нормативної документації і лабораторного технологічного регламенту, а також запропоновано технологічну схему.

Подальші дослідження будуть спрямовані на розробку складу і технології розчинів для перitoneального діалізу з різним вмістом моногідрату глюкози та на оптимізацію технології розчину з вмістом моногідрату глюкози 1,5 % шляхом виключення зі складу антиоксиданта.

Висновки

1. Вивчено вплив газової фази, режиму стерилізації та концентрації натрію метабісульфіту на стабільність розчину для перitoneального діалізу й утворення 5-гідроксиметилфурфуролу.

2. Встановлено, що оптична густина розчину при 284 нм зростає із збільшенням температури і часу стерилізації; насичення розчину вуглекислим газом на стадії приготування і розливу приводить до зменшення оптичної густини розчину при будь-якому режимі стерилізації; оптична густина розчинів, що містять 0,1 % натрію метабісульфіту, є значно меншою, ніж оптична густина розчинів без антиоксиданта.

3. Оптимальними для технології розчину є концентрація метабісульфіту 0,03 % без використання газового захисту вуглекислим газом і режим стерилізації 110 °C протягом 45 хв.

1. Горт М.М., Хейтц У.И., Сверинген П.А. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство): Пер. с англ. — СПб.: Невский диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 1999. — 320 с.
2. Гудзь Н.І. // Ліки України. — 2003. — № 5. — С. 59—61.
3. Гудзь Н.І., Коритнюк Р.С., Мусянович В.М. та ін. // Зб. наук. праць Укр. військ.-мед. академії «Проблеми військової охорони здоров'я». — 2000. — Вип. 6. — С. 60—63.
4. Європейські рекомендації з кращої практики лікування методом перitoneального діалізу / Група експертів під керівництвом R.Krediet (Нідерланди), 2002 р. // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2004. — № 2. — С. 68—70.
5. Колесник М.О., Степанова Н.М., Сенюк Х.В. Фармакокінетичні особливості лікарських засобів у хворих з хронічною недостатністю: Метод. рекомендації. — К., 2003. — 58 с.
6. Коритнюк Р.С., Мусянович В.М., Гудзь Н.І. // Тез. докл. Республикаской научной конференции «Научные направления в создании лекарственных средств в фармацевтическом секторе Украины». — Х., 2000. — С. 83—84.
7. Орловски Т. // Новости фармации и медицины. — 1995. — № 1. — С. 3—10.
8. Производство лекарственных средств. Надлежащие правила и контроль качества: Метод. указания МВ 64У-1-97. — К., 1997. — 219 с.
9. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р.Лоренса. — М.: Медицина, 2000. — 480 с.

10. Рябов С.И. Нефрология: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 672 с.
11. Терешкина О.И. Новые аспекты контроля и стандартизации растворов глюкозы для инъекций: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — М., 1990. — 24 с.
12. Титова А.В., Терешкина О.И., Исаева И.В. // Фармация. — 1988. — № 4. — С. 84—88.
13. Шейман Дж.А. Патофизиология почки. — 2-е изд.: Пер. с англ. — СПб.: Невский диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 1999. — 158 с.
14. Furmanczyk Z., Zakrewski Z. // Farm. Pol. — 1986. — Т. 42, № 12. — S. 669—673.
15. Houminer Y., Patai S. // Israel J. Chem. — 1969. — Vol. 7, № 4. — P. 513—534.
16. Zakrewski Z., Furmanczyk Z. // Farm. Pol. — 1985. — Т. 41, № 6. — S. 316—318.
17. Zakrewski Z., Furmanczyk Z., Wosinska S. // Ibid. — 1989. — Т. 45, № 1. — S. 22—26.

Надійшла до редакції 01.03.2006.

Н.И.Гудзь

ТЕХНОЛОГИЯ ГЛЮКОЗОЛАКТАТНОГО РАСТВОРА ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА, СОДЕРЖАЩЕГО 1,5 % МОНОГИДРАТА ГЛЮКОЗЫ И ИОНЫ КАЛИЯ

Показана необходимость уменьшения содержания продуктов термодеструкции глюкозы в растворах для перitoneального диализа, представлены результаты изучения влияния газовой фазы, режима стерилизации и концентрации натрия метабисульфита на стабильность раствора для перitoneального диализа и образование 5-оксиметилфурфуrola. Установлено, что оптимальными для технологии исследуемого раствора для перitoneального диализа являются концентрация натрия метабисульфита 0,03 % без использования углекислого газа и режим стерилизации 110 °C в течение 45 мин.

N.I.Hudz'

TECHNOLOGY OF GLUCOSE-LACTATIONAL SOLUTION FOR PERITONEAL DIALYSIS, WHICH CONTAINS 1,5 % OF GLUCOSE MONOHYDRATE AND POTASSIUM IONS

SUMMARY

In the work it is shown the necessity of decrease of containing products of glucose thermal destruction in the solutions for peritoneal dialysis. There have been presented the results of studies of the influence of the gas phase, the regime of sterilization and concentration of sodium metabisulphite over the stability of the solutions for peritoneal dialysis and the production of 5-hydroxymethylfurfural. It is shown that the optimal conditions for the technology of the investigated solutions for peritoneal dialysis is the concentration of sodium metabisulphite 0,03 % without using carbonic acid gas and the sterilization regime at 110 °C for 45 minutes.

УДК 615.322.582.998.2

Н.В.КУЧЕРЕНКО, аспірант, В.Г.ДЕМ'ЯНЕНКО, д-р фармац. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ УМОВ ВИЛУЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН І ТОВАРОЗНАВЧИЙ АНАЛІЗ СИРОВИНИ ГРИБА ПЛЕВРОТА ЧЕРЕПИЧАСТОГО

Ключові слова: Плеврот черепичастий (*Pleurotus ostreatus*), лікарська рослинна сировина, товарознавчий аналіз, екстрагування, показники якості, водорозчинний білково-полісахаридний комплекс

Створення лікарських препаратів рослинного походження — одне з найважливіших завдань фармацевтичної науки. Тому пошук нових видів лікарської рослинної сировини є дуже актуальним.

Понад декількох століть у народній медицині країн Сходу та в дієтичному харчуванні використовується гриб Плеврот черепичастий (*Pleurotus ostreatus*).

© Н.В.Кучеренко, В.Г.Дем'яненко, 2006

Фармакологічними дослідженнями встановлено, що додання до рациону харчування лабораторних тварин подрібненого висушеного гриба Плеврота черепичастого (ПЧ) значно знижує підвищений рівень загального холестерину плазми крові, а також рівні атерогенних фракцій ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності [6–14]. Крім того, у лабораторних тварин спостерігається скорочення розповсюдження сегментарного пошкодження коронарної артерії та центрального фіброзу міокарда під впливом діети з доданням гриба ПЧ [6].

З літературних джерел [4–5, 15] відомо, що плодові тіла гриба ПЧ містять велику кількість полісахаридів, незамінних амінокислот, мінералів, вітамінів групи В, фолієвої кислоти. Встановлено, що відповідальним за гіполіпідемічну дію гриба є водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК) [4, 5, 7, 15]. Крім того, полісахариди гриба ПЧ виявляють імуномодуючу, протипухлинну та антивірусну активність [1, 4]. Усе це свідчить про цінність гриба ПЧ як лікарської рослинної сировини. Виходячи з цього, доцільною є розробка науково-аналітичної документації на сировину гриба ПЧ.

Метою наших досліджень було проведення товарознавчого аналізу сировини гриба ПЧ, а також вибір екстрагента для найбільш повного вилучення діючих речовин з цієї сировини.

Експериментальна частина

Предметом наших досліджень стала сировина гриба Плеврота черепичастого, яка була придбана в супермаркеті, висущена при кімнатній температурі на відкритому повітрі і подрібнена до розмірів часток, які проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Таке подрібнення виявилося оптимальним для даного виду сировини.

У ході товарознавчого аналізу досліджувалися такі параметри якості сировини, як вологість; вміст загальної золи та золи, нерозчинної у 10 % розчині хлористоводневої кислоти; визначення сульфатної золи, важких металів та екстрактивних речовин за методиками [3]. Вивчалася також екстрагуюча цінність трьох різних екстрагентів: води очищеної, спирту етилового 20 % і 40 %.

Основною метою, що постає при виборі екстрагента біологічно активних речовин (БАР) з лікарської рослинної сировини (ЛРС), є максимально вибіркове і повне виділення із об'єкта цільового продукту з мінімальним екстрагуванням інших (супутніх) речовин. При цьому діє відоме правило: подібне розчиняється в подібному. Оскільки відповідальними за вищезазначену фармакологічну активність є достатньо гідрофільні речовини, для дослідження були обрані вода очищена та спирто-водні суміші [3].

Оцінку оптимального вилучення БАР проводили за сухим залишком (СЗ). Результати визначення показників якості подрібненої сировини гриба ПЧ наведені в табл. 1, а результати дослідження виходу екстрактивних речовин з подрібненої сировини гриба ПЧ при екстрагуванні різними екстрагентами — в табл. 2. Усі результати статистично оброблені за вимогами [2].

Як видно з даних, наведених у табл. 1, вологість сировини гриба ПЧ, висушеного при кімнатній температурі на відкритому повітрі, становить $11,14 \pm 0,11\%$ при відносній невизначеності середнього результату визначення $1,02\%$. Вміст загальної золи для даної сировини становить $7,59 \pm 0,07\%$ при відносній невизначеності середнього результату визначення $0,91\%$. Вміст золи, нерозчинної в 10 % розчині хлористоводневої кислоти, для досліджуваної сировини становить $0,23 \pm 0,01\%$ при відносній невизначеності середнього результату визначення $4,94\%$. Сульфатна зола для даної сировини становить $10,29 \pm 0,12\%$ при відносній невизначеності середнього результату визначення $1,17\%$, що вказує на значну кількість у складі зольного залишку мінеральних речовин [3]. Вміст важких металів у досліджуваній сировині не перевищує $0,0005$ мг свинцю-іона в 1 мл еталонного розчину [3].

Таблиця 1

Результати визначення показників якості подрібненої сировини гриба Плеврота черепичастого, $n=6$

Параметр	Значення параметра	\bar{X}	S	$S\bar{X}$	$\pm \Delta X$	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	ε	$\bar{\varepsilon}$
Вологість, %	11,15 11,15 11,27 11,15 11,18 10,94	11,14	0,1084	0,04425	0,279	$11,14 \pm 0,114$	2,504	1,023
Загальна зола, %	7,81 7,51 7,61 7,37 7,43 7,80	7,588	0,0656	0,0268	0,1686	$7,588 \pm 0,0688$	2,222	0,907
Зола, нерозчинна в 10 % розчині хлористоводневої кислоти, %	0,23 0,24 0,24 0,22 0,23 0,23	0,232	0,01095	0,00447	0,0281	$0,232 \pm 0,01147$	12,11	4,94
Сульфатна зола, %	10,36 10,37 10,31 10,20 10,30 10,22	10,293	0,1148	0,0469	0,2951	$10,293 \pm 0,1205$	2,867	1,171
Важкі метали	Не більш ніж 0,0005 мг/мл							

Примітка. Розрахунки проводилися з довірчою ймовірністю (P_2) 95 %.

Таблиця 2

Результати дослідження виходу екстрактивних речовин з подрібненої сировини гриба Плеврота черепичастого при екстрагуванні різними екстрагентами, $n=5$

Екстрагент	Кількісний вміст екстрактивних речовин, %	Статистичний аналіз результатів експерименту
Вода очищена	69,70 69,59 69,63 69,36 69,43	$\bar{X} = 69,542$, $S = 0,1419$ $S\bar{X} = 0,06346$, $RSD = 0,20\%$ $RSD\bar{X} = 0,09\%$, $x_i \pm \Delta x = x_i \pm 0,39$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 69,542 \pm 0,176$, $\varepsilon = 0,56\%$, $\bar{\varepsilon} = 0,25\%$
Спирт етиловий 20 %	60,65 60,90 60,59 60,08 60,34	$\bar{X} = 60,512$, $S = 0,3130$ $S\bar{X} = 0,13998$, $RSD = 0,52\%$ $RSD\bar{X} = 0,23\%$, $x_i \pm \Delta x = x_i \pm 0,87$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 60,512 \pm 0,389$, $\varepsilon = 1,44\%$, $\bar{\varepsilon} = 0,64\%$
Спирт етиловий 40 %	52,79 52,13 52,47 52,35 52,54	$\bar{X} = 52,456$, $S = 0,2431$ $S\bar{X} = 0,1087$, $RSD = 0,46\%$ $RSD\bar{X} = 0,207\%$, $x_i \pm \Delta x = x_i \pm 0,675$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 52,456 \pm 0,302$, $\varepsilon = 1,29\%$, $\bar{\varepsilon} = 0,58\%$

Примітка. Розрахунки проводилися з довірчою ймовірністю (P_2) 95 %.

Як видно з даних, наведених у табл. 2, найбільш повне вилучення екстрактивних речовин з сировини гриба ПЧ досягається при застосуванні води очищеної як екстрагенту. Вихід екстрактивних речовин становить $69,54 \pm 0,18$ % при відносній невизначеності середнього результату визначення 0,25 %, що на 13 % перевищує вихід екстрактивних речовин при застосуванні як екстрагенту спирту етилового 20 % і на 25 % відповідно — спирту етилового 40 %.

Таким чином, отримані показники якості сировини гриба Плеврота черепичастого і визначено екстрагент, який дозволяє найбільш повно проводити вилучення БАР з даної сировини.

Висновки

1. Обґрунтована необхідність розробки науково-аналітичної документації на гриб Плеврот черепичастий як лікарську рослинну сировину.

2. Проведено визначення показників якості сировини гриба Плеврота черепичастого: вологості; вмісту загальної золи; вмісту золи, нерозчинної в 10 % розчині хлористоводневої кислоти; сульфатної золи і важких металів.

3. Встановлено, що найбільш повне вилучення БАР із сировини гриба Плеврота черепичастого досягається при використанні як екстрагенту води очищеної.

1. Бибикова М.В., Грамматикова Н.Э., Чмель Я.В. и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 1. — С. 21—26.
2. Державна фармакопея України. Доповнення 1. — Х.: РІПЕГ, 2004. — С. 187—214.
3. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковалев В.М. Лікарська рослинна сировина та фіто-препарати: Посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин. — Х.: Золоті сторінки, 2001. — 408 с.
4. Феофілова Е.П. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2004. — № 1. — С. 27—32.
5. Bano Z., Rajarathnam S. // Crit Rev Food Sci Nutr. — 1998. — Vol. 27, № 2. — P. 87—158.
6. Bobek P., Galbavy S. // Ceska Slov. Farm. — 1999. — Vol. 48, № 5. — P. 226—230.
7. Bobek P., Ginter E., Kuniak L. et al. // Nutrition. — 1991. — Vol. 7, № 2. — P. 105—108.
8. Bobek P., Hromadova M., Ozdin L. // Experientia. — 1995. — Vol. 51, № 6. — P. 589—591.
9. Bobek P., Ozdin L. // Z. Ernährungswiss. — 1996. — Vol. 35, № 3. — P. 249—252.
10. Bobek P., Ozdin L., Kajaba I. // Physiol. Res. — 1997. — Vol. 46, № 4. — P. 327—329.
11. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // Z. Ernährungswiss. — 1994. — Vol. 33, № 1. — P. 44—50.
12. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. // Nahrung. — 1996. — Vol. 40, № 4. — P. 222—224.
13. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. et al. // Cas. Lek. Cesk. — 1997. — Vol. 136, № 6. — P. 186—190.
14. Bobek P., Ozdin O., Mikus M. // Physiol. Res. — 1995. — Vol. 44, № 5. — P. 287—291.
15. Gutierrez A., Bocchini P., Galletti G.C. et al. // Applied & Environmental Microbiology. — 1996. — Vol. 62, № 6. — P. 1928—1934.

Надійшла до редакції 17.02.2006.

Н.В.Кучеренко, В.Г.Дем'яненко

ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ И ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ ГРИБА ВЕШЕНКА ОБЫКНОВЕННАЯ

Ключевые слова: Вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*), лекарственное растительное сырье, товароведческий анализ, экстрагирование, показатели качества, водорастворимый белково-полисахаридный комплекс

Поиск новых видов лекарственного растительного сырья является актуальным при создании лекарственных препаратов. На основании результатов фармакологических исследований обоснована необходимость разработки научно-аналитической документации на сырье гриба Вешенка обыкновенная. Проведен товароведческий анализ исследуемого сырья: определение влажности; общей золы; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты; сульфатной золы; тяжелых металлов. Проведена оценка экстрагирующей способности трех экстрагентов для выделения БАВ из исследуемого сырья, обоснован выбор оптимального из них.

THE STUDY OF THE CONDITIONS OF EXTRACTION
OF ACTIVE SUBSTANCES AND ANALYSIS OF COMMODITY RESEARCH
OF RAW OYSTER MUSHROOM *Pleurotus ostreatus*

Key words: oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, officinal vegetable raw materials, analysis of commodity research, extraction, quantitative indices, water-soluble protein polysaccharide complex

SUMMARY

A search of new types of the officinal vegetable raw materials is actual for the medicine creation. The necessity of elaboration of scientific and analytical documentation for raw oyster mushroom *Pleurotus ostreatus* is substantiated on the grounds of pharmacological research results. The analysis of commodity research the test raw material was carried out, such as determination of moisture, determination of total ashes, determination of insoluble in 10 % hydrochloric acid solution ashes, determination of sulphate ashes, determination of heavy metals. The value of the extractive ability of the three extragents for biological active substances isolation from the raw studied was stated. The alternative of the most optimum was substantiated.

УДК 615.322.582.998.2:547.466.1|,07(477.64)

*В.М.ГЕРАСИМОВ, аспірант, О.В.МАЗУЛІН, д-р фармац. наук,
О.М.ДЕНИСЕНКО, канд. фармац. наук*

Запорізький державний медичний університет

**АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЕФІРООЛІЙНИХ ВІДІВ
РОДУ ДЕРЕВІЙ ФЛОРИ УКРАЇНИ**

Ключові слова: деревій, амінокислоти, високоефективна рідинна хроматографія

Рід Деревій (*Achillea L.*) родини Айстрових (*Asteraceae*) налічує понад 150 видів, з яких у флорі України зустрічається до 20. Найбільший практичний інтерес для медицини являють ефіроолійні види: деревій звичайний (*Achillea millefolium L.*), д. паннонський (*A. pannonica Scheele*), д. степовий (*A. steposa Klok. et Krytzka*), які мають значну сировинну базу [5, 10, 12]. Древій звичайний та філогенетично близькі види, які широко відомі в країнах Західної Європи, є фармакопейними видами і у формі екстрактів входять до складу ряду комплексних фітопрепаратів, таких як «Kneipp», «Salus», «Вундехіл», «Тонзил-гон», «Cesrasanol» [11, 14, 16].

Найважливішими біологічно активними речовинами рослин є комплекс амінокислот як вільних, так і таких, що входять у структуру рослинного білка. Амінокислоти містяться в надземних та підземних органах практично всіх рослин [3, 4, 8]. Стійкість рослин до несприятливих умов зростання істотно підвищують аланін, γ-аміномасляна кислота, пролін, цистеїн. Встановлено, що амінокислоти беруть участь у синтезі білків, ауксинів, ферментів, флавоноїдів, алкалоїдів, стероїдних сполук, поліфенолів, вітамінів, пігментів [1, 2, 4, 6, 7, 9, 17, 18]. У медицині вони широко застосовуються для парентерального живлення, лікування захворювань травних органів, печінки, недокрів'я, опіків, виразок шлунка, нервово-психічних та епілептичних нападів, фармакологічної корекції порушень органів гепатобіліарної системи [3, 11, 13, 15, 16].

Визначення складу і вмісту амінокислот у лікарській рослинній сировині та фітопрепаратах має великий науковий і практичний інтерес, зважаючи на їх високу біологічну активність. Саме це визначило мету даної роботи, яка

полягала у вивчені складу амінокислот трави ефіроолійних видів роду Деревій (д. паннонського і д. степового) порівняно з офіциальною сировиною (д. звичайний).

Рослинна сировина (верхівки квітучих суцвіть завдовжки до 15 см) була заготовлена в районах Запорізької області в період цвітіння (червень—серпень 2002—2004 рр.).

Для підтвердження якісного і визначення кількісного складу суми біологічно активних амінокислот (вільних і тих, що входять до складу білка) використовували методику, запропоновану Штейном і Муром [8, 10], на автоматичному аналізаторі амінокислот моделі AAA 881 (Чехія).

Експериментальна частина

Методика визначення. Точну наважку подрібненої сировини (блізько 0,1 г) піддавали кислотному гідролізу 6н. розчином хлористоводневої кислоти на водяному огрівнику при температурі 50 °C протягом 24 год, сухий залишок розчиняли в цитратному буферному розчині (рН 2,2). Розчин вводили в колонки приладу розміром 0,8 · 60 см (№ 1) і 0,7 · 60 см (№ 2), заповнені катіонітом марки «Ostion LGAN». Елюентами були цитратні буферні розчини (рН 3,25; 4,25; 5,28) під робочим тиском 14—16 кПа/см² (колонка № 1) і 4—8 кПа/см² (колонка № 2).

Якісний склад і концентрацію амінокислот в рослинній сировині визначали методом добавок речовин-стандартів. Статистичну обробку результатів проводили на підставі шести визначень. Об'єктом визначення були 24 біологічно активні речовини.

Результати дослідження та їх обговорення

Одержані дані вказують на вміст в рослинах роду Деревій до 17 амінокислот, 7 з яких (лейцин, ізолейцин, метіонін, лізин, треонін, фенілаланін, валін) є незамінними (табл.).

Результати вивчення вмісту амінокислот у траві видів роду Деревій, заготовлених в районах Запорізької області (червень—серпень 2002—2004 рр.) (в мг на 100 мг абсолютно висушененої сировини), n = 6

Назва амінокислоти	Деревій звичайний	Деревій паннонський	Деревій степовий
Аспарагінова кислота	1,65 ± 0,03	1,89 ± 0,03	1,90 ± 0,05
Треонін	0,57 ± 0,01	0,62 ± 0,02	0,63 ± 0,01
Серин	0,58 ± 0,01	0,69 ± 0,02	0,68 ± 0,02
Глютамінова кислота	1,60 ± 0,02	1,69 ± 0,03	1,73 ± 0,03
Пролін	0,86 ± 0,02	0,89 ± 0,03	0,92 ± 0,01
Гліцин	0,54 ± 0,02	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,02
Аланін	0,69 ± 0,02	0,70 ± 0,02	0,69 ± 0,03
Цистеїн	0,29 ± 0,01	0,30 ± 0,02	0,34 ± 0,01
Валін	0,70 ± 0,02	0,69 ± 0,01	0,69 ± 0,01
Метіонін	0,03 ± 0,001	0,05 ± 0,002	0,05 ± 0,002
Ізолейцин	0,28 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,01
Лейцин	0,79 ± 0,03	0,86 ± 0,02	0,88 ± 0,02
Тирозин	0,22 ± 0,02	0,31 ± 0,01	0,29 ± 0,01
Фенілаланін	0,53 ± 0,01	0,63 ± 0,03	0,65 ± 0,01
Гістидин	0,34 ± 0,01	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,01
Лізин	0,68 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,77 ± 0,02
Аргінін	0,80 ± 0,02	0,82 ± 0,02	0,85 ± 0,02
Сума амінокислот	11,15 ± 0,21	12,24 ± 0,26	12,45 ± 0,27

Одержані результати свідчать про високу концентрацію аспарагінової та глютамінової кислот, проліну, лейцину, аргініну в період цвітіння рослин. У видах деревію, які аналізувалися, кількість аспарагінової кислоти ста-

новила до 1,65—1,90 мг %, глютамінової кислоти — 1,60—1,73, проліну — 0,86—0,92, валіну — 0,69—0,70, лейцину — 0,79—0,88, аргініну — 0,80—0,85 мг %. Відносно високий рівень вмісту проліну свідчить про підвищену стійкість рослин при дефіциті вологи у природному середовищі та їх високу пристосованість до несприятливих умов зростання [4, 17, 18].

Одержані дані також вказують на те, що якісний амінокислотний склад у всіх досліджених видах деревію повністю ідентичний, а кількісний вміст різний. Найбільший вміст амінокислот відзначений у траві деревію степового ($12,45 \pm 0,27$ мг %), дещо менший — у траві д. паннонського ($12,24 \pm 0,26$ мг %) і д. звичайного ($11,15 \pm 0,21$ мг %). Хімічний склад та вміст замінних і незамінних амінокислот свідчить про перспективність використання ефіроолійних видів деревію для отримання комплексних фітопрепаратів.

Висновки

1. Вивчено амінокислотний склад деревію паннонського і д. степового порівняно з д. звичайним та накопичення речовин у сировині в період цвітіння.
2. Вміст суми амінокислот у траві деревію степового та д. паннонського дозволяє рекомендувати рослини як перспективні джерела для отримання комплексних фітопрепаратів.
3. Високий вміст проліну у рослинній сировині деревію паннонського і д. степового вказує на перспективність видів для заготівлі і культивування в засушливих регіонах України.

1. Алиєва М.И., Безуднaya O.A., Филиппова B.H. и др. // Химия и технология растительных веществ: Тез. докл. Всерос. конф. — Сыктывкар, 2000. — С. 18.
2. Зайчикова С.Г., Самылина И.А., Бурляева М.О. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — № 6. — С. 37—42.
3. Западнюк В.И., Кураш Л.П., Заика М.И. Аминокислоты в медицине. — К.: Здоров'я, 1982. — 200 с.
4. Запротетов М.Н. // Физиология растений. — 1993. — Т. 40, № 6. — С. 921—931.
5. Калошина Н.А., Мазулин А.В., Мозуль В.И. // Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики. — Запорожье, 1991. — С. 407—409.
6. Ладыгина Е.Я. // Фармация. — 1991. — Т. 40, № 6. — С. 90—92.
7. Мазулин О.В., Калошина Н.О., Денисенко О.М. // Фармац. журн. — 1990. — № 5. — С. 71—72.
8. Мазулин А.В., Калошина Н.А., Денисенко О.Н. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. — 1999. — Вип. IV. — С. 36—38.
9. Мазулин О.В., Мазулин Г.В., Калошина Н.О. // Фармац. журн. — 2002. — № 1. — С. 67—72.
10. Мазулин А.В., Герасимов В.И., Гречаная Е.В. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. — 2003. — Вип. X. — С. 15—16.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 14-е изд., перераб. и доп. — М.: Новая волна, 2002. — Т. 2. — 592 с.
12. Мозуль В.И., Мазулин О.В., Калошина Н.О. // Фармац. журн. — 1997. — № 1. — С. 96—99.
13. Раевский К.С., Георгиев В.Л. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. — М.: Медицина, 1986. — С. 56—68.
14. Рандушка Д., Шемшак Л., Габерова И. Цветовой атлас растений. — Братислава: Обзор, 1990. — 411 с.
15. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Австриевских А.Н. Биологически активные добавки в питании человека. — Томск, 1999. — 38 с.
16. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств России / Гл. ред. Ю.Ф.Крылов. — 6-е изд. — М.: ЛРС-2000, 1999. — 1069 с.
17. Юркевич Л.Н., Потопальский А.И. // Физиология и биохимия культурных растений. — 1994. — Т. 26, № 6. — С. 600—603.
18. Gershenson J. // Phytochemical adaptation to stress. — N.-Y., L: Plenum Press, 1984. — Р. 273—321.

Надійшла до редакції 28.10.2005.

B.N.Герасимов, A.B.Мазулин, O.H.Денисенко

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРОМАСЛИЧНЫХ ВИДОВ
РОДА ТЫСЯЧЕЛИСТИНКИ ФЛОРЫ УКРАИНЫ

Ключевые слова: тысячелистник, аминокислоты, высокоэффективная жидкостная хроматография

Методом жидкостной хроматографии на приборе AAA 881 (Чехия) в траве тысячелистника паннонского (*Achillea pannonica* L.) и т. степного (*Achillea steposa* L.) обнаружено до 17 аминокислот, 7 из которых незаменимые. Наибольшее содержание суммы аминокислот ($12,45 \pm 0,27$ мг %) отмечено в траве т. степного, из них до $4,05 \pm 0,07$ мг % незаменимые, что позволяет рекомендовать растение для получения комплексных фитопрепаратов. Накопление пролина в растительном сырье тысячелистника паннонского и т. степного указывает на перспективность видов для заготовки и культивирования в засушливых регионах Украины.

V.M.Gerasimov, O.V.Mazulin, O.M.Denisenko

AMINOACID COMPOSITION OF AROMATIC SPECIES
OF *ACHILLEA* L. GENUS OF UKRAINE FLORA

Key words: *Achillea* L. Genus, aminoacids, liquid chromatography method

SUMMARY

In *Achillea pannonica* L., *Achillea steposa* L. herb up to 17 aminoacids, among them 7 unsubstituted aminoacids, were revealed by liquid chromatography method on the AAA 881 device (Czechia). Maximal content of aminoacids sum ($12,45 \pm 0,27$ mg %) was revealed in *Achillea steposa* L. herb, there are up to ($4,05 \pm 0,07$ mg %) unsubstituted aminoacids among them, that allows to recommend the plants for getting of complex phytopreparations. Accumulation of proline in herbal raw material of *Achillea pannonica* L., *Achillea steposa* L. shows the prospect for the species for stocking and cultivation in arid regions of Ukraine.

УДК 615.322.582.998.3].076

О.В.Рибак, В.В.Данілейченко, д-р мед. наук, проф.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТІВ
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ ТА РУДБЕКІЇ РОЗДІЛЬНОЛИСТОЇ**

Ключові слова: антимікробна дія, бактерії, екстракти, ехінацея пурпурова, рудбекія роздільнолиста

Препарати рослин роду Ехінацея (*Echinacea* L.) мають імунокоригувальні, протизапальні властивості і застосовуються як лікарські засоби з імуномодулюючою активністю [3]. Описана протибактеріальна дія настоянки ехінацеї пурпурової вітчизняного виробництва у розведеннях 1:8—1:32 щодо *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *E. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis* [1]. За даними літератури, водно-спиртові витяжки ехінацеї пурпурової у концентрації 31,66—0,13 мг/мл та 31,66—0,01 мг/мл виявляли бактеріостатичну активність стосовно *S. aureus* і *E. coli* відповідно, однак щодо *P. aeruginosa*, *B. cereus* і *Candida albicans* бактеріостатичної дії не виявлено [4]. Очищені полі-акетиленові сполуки ехінацеї пурпурової та е. вузьколистої проявляють сильні бактерицидні та фунгіцидні властивості [5]. Близьким до роду Ехінацея за ботанічною класифікацією є рід Рудбекія. Існують літературні дані про фунгіцидну

активність деяких видів рудбекії (*R. hirta*, *R. laevigata*) щодо *C. albicans* та інших дріжджеподібних [3], однак даних про протимікробні властивості біологічно активних речовин (БАР) рудбекії роздільнолистої (*Rudbeckia laciniata L.*) в літературі не знайдено.

Метою даної роботи було скринінгове вивчення впливу екстрактів рудбекії роздільнолистої та ехінацеї пурпурової на ріст і розмноження мікроорганізмів, які викликають запальні процеси організму.

Матеріали та методи дослідження

Нами були одержані водні, водно-спиртові, сухі ліофілізовані витяжки, окремі фракції біологічно активних речовин з підземних та надземних органів ехінацеї пурпурової та рудбекії роздільнолистої (далі е. пурпурової та р. роздільнолистої). Водні витяжки та настоїки одержували згідно з Державною фармакопеєю України. Сухі екстракти, або ліофілізати, одержували методом сублімаційного висушування, бензольну та етилацетатну фракції кореневищ з коренями р. роздільнолистої — методом рідинної екстракції. З основних витяжок шляхом розведення стерильною водою ех темпore одержували робочі розчини екстрактів різної концентрації, а водно-спиртові настоянки попередньо згущували для видалення спирту.

У роботі досліджували екстракти під шифрами:

1 і 2 — водні витяжки із кореневищ з коренями і трави р. роздільнолистої відповідно.

3 — сухий екстракт кореневищ з коренями р. роздільнолистої (екстрагент — вода), 10 % водний розчин сухого екстракту.

4, 5 і 6 — сухий екстракт кореневищ з коренями р. роздільнолистої (екстрагент — 40 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

7, 8 і 9 — сухий екстракт кореневищ з коренями р. роздільнолистої (екстрагент — 70 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

10, 11 і 12 — водно-спиртові витяжки кореневищ з коренями р. роздільнолистої (екстрагент — 70 %, 40 % і 20 % розчини етанолу відповідно), водний розчин.

13, 14 і 15 — сухий екстракт трави р. роздільнолистої (екстрагент — 40 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

16, 17 і 18 — сухий екстракт трави р. роздільнолистої (екстрагент — 70 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

19 — сума фенольних сполук кореневищ з коренями р. роздільнолистої, 2,5 % водний розчин.

20 — бензольна фракція кореневищ з коренями р. роздільнолистої, спиртовий розчин.

21 і 22 — водні витяжки з кореневищ з коренями і трави е. пурпурової відповідно.

23, 24 і 25 — сухий екстракт кореневищ з коренями е. пурпурової (екстрагент — 40 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

26, 27 і 28 — сухий екстракт кореневищ з коренями е. пурпурової (екстрагент — 70 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

29, 30 і 31 — сухий екстракт трави е. пурпурової (екстрагент — 40 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

32, 33 і 34 — сухий екстракт трави е. пурпурової (екстрагент — 70 % розчин етанолу), 10 %, 1 % і 0,1 % водні розчини сухого екстракту відповідно.

35 — настойка кореневиц з коренями е. пурпурової вітчизняного виробництва (ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола»).

Як контроль брали стерильну свіжоперегнану очищено воду, а також 95 % розчин етанолу.

Для вивчення чутливості бактерій до вищенаведених екстрактів було застосовано декілька методичних підходів:

1. Посів бактерій на м'ясопептонний бульйон (МПБ), змішаний з БАР екстрактів: до 2,0 мл МПБ додавали 0,5 мл досліджуваного екстракту і 0,1 мл суспензії мікроорганізмів густиною 50 тис. мікробних тіл/мл (за стандартом мутності McFarland standard, bioMerieux, Франція). Посіви інкубували в терmostаті при 37 °C протягом 24 год. Незалежно від наявності або відсутності росту бактерій з усіх пробірок суміші висівали на агаризоване поживне середовище (МПА) з наступною інкубацією за цих же умов для перевірки ефективності дії препаратів.

2. Дифузію екстрактів в агаризоване середовище з інокульованими тест-мікроорганізмами: до розтопленого й охолодженого до 50 °C агаризованого середовища (МПА, 100 мл) вносили суспензію бактерій до кінцевої її концентрації 50 тис. мікробних тіл/мл і розливали в чашки Петрі. Стерильними скляними трубками діаметром 6,0 мм відсмоктували м'ясопептонний агар (МПА) з інокулятом і вносили в ямку 0,15 мл досліджуваного екстракту. Після інкубації посівів при температурі 37 °C вимірювали зони затримки росту у міліметрах, включаючи діаметр ямки, з точністю до 0,1 мм.

3. Дискометричний метод (насичення екстрактами паперових дисків): на поверхню агаризованого середовища засівали суспензію бактерій концентрацією 50 тис. мікробних тіл/мл і поверх накладали паперові диски діаметром 5,0 мм і завтовшки 1,0 мм, просочені різними екстрактами. Посіви інкубували в терmostаті при температурі 37 °C протягом 24 год.

4. Безпосередній контакт мікроорганізмів з досліджуваними екстрактами: досліджувані екстракти розливали по 1,0 мл у пробірки і додавали 0,05 мл суспензії бактерій різної концентрації: для I серії досліджень — 500 тис. мікробних тіл/мл, для II серії — 250 тис. мікробних тіл/мл, для III серії — 100 тис. мікробних тіл/мл. Суміш екстрактів із суспензією бактерій витримували в терmostаті при 37 °C упродовж 24, 48 і 72 год з наступним пересівом на оптимальні поживні середовища і визначали інтенсивність росту мікроорганізмів. Стандартні штами мікроорганізмів брали з колекції культур кафедри мікробіології ЛНМУ ім. Данила Галицького: з грамнегативних — *Escherichia coli* Jm-109, з грампозитивних — *Staphylococcus aureus* 209-P. Дослідження проводили п'ятькратно. Статистичну обробку даних проводили за ДФ СРСР XI вид.

Результати дослідження та їх обговорення

При культивуванні бактерій на МПБ та МПА отримані орієнтовні дані, які свідчили, що досліджувані екстракти мали інгібуючу активність при експозиції у високих концентраціях. Цей ефект був відсутній, якщо концентрації екстрактів обох рослин були незначними.

Методом дифузії в агар виявлено (табл. 1), що протимікробну активність щодо *S. aureus* найсильніше виявляли сухий екстракт (зразок 7), водно-спиртова витяжка (зразок 10), окремі фракції БАР (зразок 20); протимікробну активність середнього ступеня виявляли сухі екстракти вищезазначених рослин (зразки 4, 13, 26, 32) та водно-спиртові (зразок 35). Слабку антимікробну дію виявлено у сухих екстрактів (зразки 3, 5, 16, 23, 29), водно-спиртових (зразок 11) та окремих фракцій БАР (зразок 19). А щодо *E. coli*, то жодний зразок не виявив вираженої дії, хоча зразки 7, 10, 20, 26 і 35 мали слабку дію. При впливі екстрактів на грампозитивні бактерії спостерігалася більша зона затримки ро-

сту, ніж при впливі екстрактів на грамнегативні бактерії. Крім того, величина зони затримки росту бактерій прямо пропорційно залежить від концентрації дифундуючих БАР. Така закономірність спостерігалась у зразках обох рослин.

Результати дослідження антимікробної дії дискометричним методом (табл. 2) свідчать, що інгібіторну активність щодо грампозитивної бактерії — *S. aureus* виявили зразки 1, 3, 4, 7, 10, 11, 13, 16, 19, 20 р. роздільнолистої та зразки 23, 26, 29, 32, 35 е. пурпурової, щодо грамнегативної бактерії *E. coli* слабку інгібіторну дію виявляли зразки 2, 7, 20 р. роздільнолистої та 26, 35 е. пурпурової. Щодо *S. aureus* найефективнішу антимікробну дію відмічено в опрацьованих зразків 7, 10, 20, слабкішу — у зразків 26, 32, 35 та майже повністю відсутнє гальмування росту — у зразків 1, 3, 4, 11, 13, 16, 19, 23, 29. Як і в попередній серії дослідів, спостерігалась подібна динаміка впливу екстрактів на грампозитивні та грамнегативні бактерії (табл. 1).

Таблиця 1

Антимікробна активність рудбекії та ехінацеї (метод дифузії в агарі)

Досліджувані екстракти	Зона затримки росту тест-бактерій, мм		Досліджувані екстракти	Зона затримки росту тест-бактерій, мм	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	8,72±0,20	8,0±0,49	20	20,34±0,73	12,70±0,25
2	0	0	21	8,52±0,65	0
3	13,62±0,15	9,30±0,47	22	0	0
4	17,48±0,18	8,12±0,64	23	11,38±0,43	8,90±0,35
5	10,56±0,27	0	24	0	0
6	0	0	25	0	0
7	23,56±0,18	9,42±0,18	26	18,64±0,71	10,10±0,77
8	9,22±0,25	0	27	0	0
9	0	0	28	0	0
10	20,76±0,70	9,70±0,55	29	13,18±0,42	0
11	11,46±0,46	8,28±0,22	30	0	0
12	0	0	31	0	0
13	15,88±0,46	8,28±0,62	32	18,58±0,30	0
14	0	0	33	0	0
15	0	0	34	0	0
16	13,58±0,34	0	35	19,76±0,41	10,53±0,50
17	0	0	Контроль водний	0	0
18	0	0			
19	13,50±0,28	8,74±0,57	Контроль спиртовий	9,30±0,47	8,0±0,37

З усіх досліджуваних рослинних витяжок найсильніше пригнічували ріст тест-культури *S. aureus* сухі (зразки 4, 7, 13, 16, 26), водно-спиртові (зразки 10, 11) екстракти та окремі фракції БАР (зразок 20). Середню інгібіторну дію виявили сухі (зразки 4, 8, 14, 17, 24, 27, 29, 32), водні (зразок 2), водно-спиртові (зразок 35) екстракти та окремі фракції БАР (зразок 19). Слабкий антимікробний вплив відмічено в сухого екстракту (зразок 3) та водного екстракту (зразок 1). Ріст тест-культури *E. coli* слабо пригнічували сухі екстракти (зразки 7, 13, 26), водний екстракт (зразок 2) та окремі фракції БАР (зразки 19, 20). Протимікробна активність екстрактів була більш інтенсивною залежно від часу взаємодії екстракт—мікроорганізм та залежала від концентрації як мікроорганізмів, так і самих екстрактів. При прямому контакті екстрактів з бактеріями відмічено найактивнішу антимікробну дію щодо грампозитивних бактерій

Таблиця 2

Антимікробна активність рудбекії та ехінацеї (дискометричний метод)

Досліджувані екстракти	Зона затримки росту тест-бактерій, мм		Досліджувані екстракти	Зона затримки росту тест-бактерій, мм	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
1	10,16±0,14	7,46±0,29	20	24,02±0,57	12,50±0,54
2	9,02±0,45	10,56±0,72	21	0	0
3	12,68±0,15	9,00±0,83	22	0	0
4	16,00±0,21	7,96±0,32	23	11,50±0,22	8,1±0,28
5	9,54±0,32	0	24	0	0
6	0	0	25	0	0
7	22,64±0,09	9,58±0,25	26	18,13±0,22	9,46±0,14
8	9,30±0,77	0	27	0	0
9	0	0	28	0	0
10	20,30±0,53	8,68±0,41	29	12,42±0,10	0
11	11,54±0,32	8,60±0,23	30	0	0
12	0	0	31	0	0
13	14,84±0,44	7,92±0,38	32	15,54±0,37	0
14	0	0	33	0	0
15	0	0	34	0	0
16	12,36±0,29	0	35	17,84±0,24	11,96±0,19
17	0	0	Контроль водний	0	0
18	0	0			
19	11,88±0,34	8,24±0,31	Контроль спиртовий	9,48±0,10	8,88±0,10

у зразків, які містять комплекс БАР, виділений з сировини розчинами етанолу (флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, кумарини, ацетиленові сполуки), що дає підставу вважати, що протимікробна активність речовин, виділених спиртом, ефективніша, ніж виділених водою. Можна зробити припущення, що такими БАР як для рудбекії, так і для ехінацеї є фенольні сполуки, що збігається з літературними даними [2].

Висновки

1. У результаті скринінгового дослідження водних, водно-спиртових, сухих екстрактів та окремих фракцій біологічно активних речовин підземних і надземних частин рудбекії роздільнолистої та ехінацеї пурпурової отримані статистично достовірні результати про виражену різною мірою антимікробну дію як на грампозитивні, так і на грамнегативні мікроорганізми.

2. Порівняльні дослідження антимікробної дії екстрактів ехінацеї пурпурової і рудбекії роздільнолистої виявили більш ефективну антимікробну дію останніх.

- Горченко Д.В. // С эхинацеей в третье тысячелетие: Материалы Междунар. науч. конф. (Полтава, 7–11 июля 2003 г.). — Полтава, 2003. — С. 160–163.
- Могильтьова Л.А. // Фармац. журн. — 2004. — № 3. — С. 61–70.
- Рибак О.В. // Ліки України. — 2000. — № 1–2. — С. 42–44.
- Jirkotien V., Maeinlyt L., Pavilonis A. et al. // Изучение и использование эхинацеи: Материалы Междунар. науч. конф. (Полтава, 21–24 сентября 1998 г.). — Полтава, 1998. — С. 146–149.
- Šicha J., Hubík J., Dylek J. // Česk. Farm. — 1989. — Vol. 38, № 9. — S. 424–428.

Надійшла до редакції 22.12.2005.

Дослідження, проведені на базі провідних клінік та кардіологічних центрів України, а також узагальнений світовий досвід покладені в основу нещодавно розроблених Рекомендацій щодо лікування хворих з гострими коронарними синдромами — Консенсусу кардіологів України [12] та Концепції розвитку охорони здоров'я населення України (Указ Президента України № 1313/2000 від 7 грудня 2000 р.) [18, 20].

У даній публікації розглянуто переважно можливості антиангінальних препаратів, зокрема групи периферичних вазодилататорів — похідних органічних нітратів. При аналізі використовувалися Рекомендації щодо лікування стабільної стенокардії Європейської спілки кардіологів (ESC, 1997 р.), Рекомендації Американської асоціації кардіологів (the American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), 2002 р.) [14, 15], а також найновіший варіант — Рекомендації Американського коледжу лікарів (ACP, 2004 р.). Керуючись викладеними рекомендаціями, ми прийшли до висновку, що в практиці вторинної профілактики IXС варто уникати безконтрольного емпіричного підходу при призначенні ЛЗ, а використовувати препарати лише трьох основних груп: бета-блокатори, пролонговані антагоністи кальцію та нітрати.

Вибір препаратів важливо проводити за допомогою об'єктивних методів, зокрема парних тестів з фізичним навантаженням на велоергометрі, а в науково-дослідницьких і спеціалізованих кардіологічних диспансерах та стаціонарах — також за допомогою фармакодинамічних досліджень з повторними навантаженнями на тредмілі [6, 8].

Суть методики зводиться до того, що спочатку проводять скринінг двох доз еталонних препаратів із зазначених трьох основних груп. Після вибору найбільш ефективної групи ЛЗ здійснюють порівняльне вивчення двох препаратів цієї групи в паралельному перехресному відкритому дослідженні з наступним переходом при необхідності до ступеневої схеми тривалого призначення двох-трьох препаратів з різних основних груп антиангінальних засобів [3, 6].

Препарати наведених вище трьох класів мають доведену ефективність у зменшенні частоти стенокардії як при монотерапії, так і при комбінованому лікуванні.

Епідеміологічні дані обґрунтують необхідність впливу на основні фактори ризику й основні групи населення з високим ризиком, зокрема фармакологічного втручання:

- при первинній профілактиці ішемічної хвороби серця — за допомогою гіполіпідемічних і антигіпертензивних ЛЗ;
- при вторинній профілактиці — за допомогою антигіпертензивних, гіполіпідемічних, антиангінальних, антитромбоцитарних та антикоагулянтних засобів.

Гіполіпідемічні ЛЗ призначають для зменшення ризику прогресування атеросклерозу в осіб з присутнім фактором ризику. Це нікотинова кислота та її похідні, секвестранти жовчних кислот, інгібітори 3-гідрокси-3-метилглютирил-коензим А-редуктази (статини), похідні фібринової кислоти (фібринолітичні), антиоксиданти ліпопротеїдів або інгібітори окиснення ліпопротеїдів (ЛП) у пінистих клітинах (пробукол). Вони знижують підвищений рівень холестерину, холестерину ЛП і тригліциридів.

Мета профілактичного застосування антигіпертензивних засобів полягає у попередженні захворюваності та смертності, пов'язаних з підвищеним артеріальним тиском, попередженні прогресування артеріальної гіpertонії, контролю за збереженням АТ на бажаному рівні, поліпшенні якості життя. З цією метою за спеціальною ступеневою схемою призначають ЛЗ з вираженим антигіпертензивним ефектом: діуретики, бета-адреноблокатори, вазодилататори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

Запобігти формуванню тромбу і сприяти його розчиненню можуть антитромбінові препарати: інгібітори тромбіну прямі (гірудин) і непрямі (негракціонований гепарин); антитромбоцитарні засоби (аспірин, тиклопідин); фібринолітичні ЛЗ.

Доцільність застосування нітратів при нестабільній стенокардії обґрунтована патофізіологічними міркуваннями та клінічним досвідом. Сприятливий ефект нітратів та інших класів препаратів пов'язаний з їх впливом на периферичний та коронарний кровообіг [2, 4, 6]. Терапевтична дія нітратів визначається передусім ефектом венодилатації, зменшенням переднавантаження та кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, що зумовлює зменшення споживання кисню міокардом. Крім того, нітрати розширяють інтактні та атеросклеротичні змінені вінцеві артерії, збільшують коронарний коллатеральний кровоток, пригнічують агресію тромбоцитів. Таким чином досягається антиішемічна, периферична вазодилататорна дія цих ЛЗ.

Нітрати не потребують особливих рекомендацій і добре вивчені. Згідно з Рекомендаціями по веденню пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги Американського та Європейського товариств кардіологів пролонговані нітрати належать до препаратів 1-го класу [17, 18].

При терапії стенокардії напруги вазодилататори вважаються лише додатковим засобом терапії. У попередніх Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з діагностики (1995 р.) та лікування хронічної серцевої недостатності (1997 р.) комбінація гідралазину та ізосорбіду динітрату пропонувалась як альтернатива інгібіторам АГФ при їх непереносності або при наявності протипоказань. Поєднання ж високих доз гідралазину (до 300 мг) та ізосорбіду динітрату (до 160 мг) може справляти певний самостійний (без супутнього призначення ІАПФ) позитивний вплив на прогноз, не впливаючи на частоту госпіталізацій з приводу стенокардії напруги [10]. Нітрати ж при цьому використовувалися переважно для лікування супутньої стенокардії або купірування гострого диспніє.

Застосування нітратів при ІХС ефективно усуває і попереджує напади стенокардії, але не впливає на частоту раптової смерті і гострих коронарних синдромів, у т.ч. інфаркту міокарда [15]. Цей факт докладно висвітлений у дослідженні [19], в якому порівнювалися можливості ізосорбіду динітрату та еналаприлу. В інших багатоцентрових дослідженнях з питань фармакотерапії та профілактики інфаркту міокарда (ІМ) та ІМ при систолічній дисфункції лівого шлуночка (SAVE, SOLVD, GISSI-3), проведених протягом 1991—1996 років, супутній прийом нітратів при терапії інгібіторами АГФ не поліпшив прогноз виживання хворих, а в аналогічному дослідженні SMILE (1995 р.) навіть погіршив його [1]. Тому сучасні стандарти лікування передбачають лише короткочасне застосування групи органічних нітратів до ліквідації симптомів лівошлуночкової недостатності та легеневого застою при хронічній серцевій недостатності.

Хоча нітрати і не зменшують частоту ускладнень і смертність у хворих з ІХС, вони є високоефективними як у плані купірування нападу стенокардії (нітрогліцерин сублінгвально або у вигляді спрею), так і в її профілактиці. Частота їх використання в практиці профілактики стенокардії в різних рандомізованих і епідеміологічних дослідженнях коливається від 40 до 60 %. Так, частота тривалого прийому нітратів у дослідженні EUROPA (2003 р.) у 12 218 пацієнтів становила 42,8 %; в дослідженні Euro Heart Survey ACS (2002 р.) з 10 484 пацієнтів 64,8 % регулярно приймали нітрогліцерин після перенесеного ІМ [18—20].

Аналіз досліджень з оцінки значення антиангінальних препаратів у попередженні нападів стенокардії і безболювих епізодів ішемії міокарда дозволяє стверджувати, що відносно болювих епізодів ішемії міокарда ефективнішими вважаються нітрати й антагоністи кальцію, тоді як бета-блокатори більш ефективні у плані безболювих епізодів, хоча В.І.Метелицею та співавторами [7] доведено, що в окремих категорій хворих комбінації нітратів та антагоністів кальцію (але не бета-блокаторів) здатні збільшити кількість, сумарну глибину і тривалість безболювих епізодів ішемії міокарда, кількість епізодів рухової активності, що супроводжується розвитком безболювих епізодів ішемії міокарда в 1,4—2,6 раза. Привертає увагу те, що при неефективності препаратів стосовно безболювих епізодів більше як половини таких хворих відмічається зменшен-

ня частоти нападів стенокардії напруги на 50 %, а у чверті, за даними велоергометрій, — значне підвищення рівня переносності фізичних навантажень.

Дослідження ефективності нітратів при нестабільній стенокардії малі за обсягом і вимагають лише спостереження. В ході роботи робочої групи Європейського товариства кардіологів з питань ведення хворих з гострими коронарними синдромами (нестабільна стенокардія та IM) [10] не проведено рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, в яких був би доведений сприятливий ефект препаратів цього класу щодо зменшення тяжкості та частоти несприятливих серцевих ускладнень, а також відмінності різних способів введення нітратів (внутрішньовенного, всередину, букального) щодо зменшення вираженості клінічних симптомів нестабільної стенокардії.

Як показують дослідження [10], у пацієнтів, яким показане лікування в стаціонарі, за відсутності протипоказань слід розглядати необхідність внутрішньовенного введення нітратів (рівень доказів С). Дозу потрібно підтримувати (краплинним способом) до зникнення симптомів або до появи побічних реакцій (особливо головного болю та гіпотензії). Після досягнення клінічного ефекту внутрішньовенне введення нітратів замінюють іншими методами непарентерального введення із застосуванням нітратоподібних засобів (сидонімінів, агоністів калієвих каналів).

Для профілактичного лікування важливим є підтримування протягом доби тривалого знеболюючого ефекту.

Найшвидше абсорбція нітратів відбувається при букальному шляху введення. Ось чому при нападі стенокардії призначають сублінгвально нітрогліцерин в таблетках по 0,5 мг, максимум до трьох таблеток при затяжному нападі. Ще ефективніше нітрогліцерин діє в інгаляціях. Ефект настає через 2–3 хв і продовжується протягом 35–40 хв. Якщо переносність нітрогліцерину погана, то його замінюють на нітросорбід (20 мг), молсидомін (2–4 мг), ніфедіпін (10–20 мг), тринітролонг (2–4 мг) сублінгвально. Клінічний ефект настає дещо пізніше.

Переважно нітрати короткої дії, які застосовують при появі передвіsnиків і наростанні дискомфорту перед серцевим нападом, виступають препаратами вибору при наданні ургентної допомоги.

З профілактичною метою краще використовувати пролонговані форми нітратів, застосування яких дозволяє збільшити обсяг фізичних навантажень, сприяє функціонуванню коллатерального кровотоку. Їх терапевтична ефективність у різних хворих неоднакова, тому необхідно застосовувати різні препарати у зростаючих дозах. Пролонговані нітрати можна комбінувати з нітрогліцерином для купірування нападів стенокардії.

Високою є біодоступність тринітролонгу при букальному застосуванні, який швидко і повністю абсорбується через мембрани клітин слизової оболонки рота. Тринітролонг (1,2 або 4 мг) у вигляді полімерної плівки прикріплюють на слизову ясен після їди. Антиангінальний ефект зберігається 3–5 годин.

Перорально з нітратів використовують нітронг-форте (6,5 мг), нітрограф-нулонг (5,2, 6,5 і 8 мг), нітро-рен, ніtro-мак тощо. Більш ефективними є динітрати і мононітрати. Нітросорбід (ізосорбіду динітрат, ризордан, ізокет, кардикет) та ізосорбід-5-мононітрат вживають по 10–20 мг на прийом. Тривалість дії цих препаратів — 4–6 год, тому їх призначають 3–4 рази на добу. До пролонгованих форм відносять ізокет-ретард по 40, 60 і 120 мг; ризордан-ретард по 40 і 60 мг, олікард по 40 і 60 мг. Їх призначають один, максимум два рази на добу. Біодоступність нітратів при пероральному вживанні — 60–80 %.

Депо-нітрогліцерину нітрати використовують у вигляді спеціальних шкірних пластирів або мазей для черезшкірного введення. До них відносять нітродиск, 2 % ніромазь, нітродерм (по 1,25 і 1,5 мг нітрогліцерину) у вигляді пластирів. Трансдермальний шлях введення нітрогліцерину найменш ефективний. Проте протягом останніх років очевидним став той факт, що наявність у крові хворого протягом тривалого періоду нітратів призводить до послаблен-

ня (навіть до повного припинення) дії раніше ефективного ЛЗ. Це обумовлено розвитком явища толерантності до конкретної групи лікарських засобів [5], що вимагає або збільшення дози нітратів, або пошуку інших антиангінальних засобів. Ось чому при тривалому призначенні нітратів через 4—5 тижнів необхідно робити перерву на 6—10 днів і замінювати їх іншими ЛЗ. За цей період відновлюється чутливість рецепторів.

Власне, під толерантністю, або привиканням, розуміють зменшення тривалості і вираженості ефекту ЛЗ, зокрема нітратів, при регулярному їх вживанні або потребу приймати все більшу дозу для досягнення того ж самого ефекту. Тахіфілаксія — частий випадок швидкого розвитку толерантності навіть під час першої дози. Феномен розвитку толерантності не обмежується одним захворюванням, одним нітратом, однією лікарською формою або одним шляхом введення. Найбільшою проблемою при цьому є розвиток толерантності, власне, до антиангінального та антишемічного ефекту.

Дослідження, проведені В.І.Метелицею та співавторами [8], свідчать про те, що регулярне вживання ізосорбіду динітрату (10—20 мг чотири рази на день) через 8 тижнів приводить до розвитку толерантності до ЛЗ у 58 % випадків. За даними С.Ю.Марцевича та співавторів [5], розвиток толерантності протягом двох місяців лікування за зменшенням вираженості максимального ефекту нітратів має місце в 66,6 %, а за скороченням тривалості ефекту — у 100 % випадків [5]. Отже, головними проблемами у профілактичному застосуванні нітратів при стенокардії є вибір препарату, розвиток толерантності і виникнення реакції-відповіді на збільшення дози нітратів — головного болю.

Профілактичні фармакологічні дослідження дозволяють по-новому об'єктивно оцінити перспективу використання вже відомих і широко використовуваних кардіологічних препаратів у первинній та, особливо, у вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань, зокрема нітратів.

При тривалому лікуванні стенокардії, як правило, приймають мононітрати. Ці препарати є активними метаболітами ізосорбіду динітрату, але на відміну від нього краще всмоктуються при внутрішньому вживанні, не підлягають біотрансформації при лікуванні і мають 100 % біодоступність, що забезпечує прогнозовану концентрацію ізосорбіду мононітрату у плазмі крові й очікуваний терапевтичний ефект, оскільки немає потреби у зміні дозування навіть при порушеній функції печінки.

На даний час рекомендовані дози 40 і 60 мг, можливим є збільшення дози до 240 мг для петардних форм мононітратів.

При однократному застосуванні мононітрати є більш ефективними, забезпечують достатній терапевтичний ефект без введення ЛЗ для профілактики розвитку толерантності і достовірно рідше викликають розвиток головного болю (SONDA, 1995 р.) [17]. Наскільки це важливо, показує останнє дослідження COMPASS (2004 р.), в якому лікування мононітратом в дозі 60 мг на добу було достовірно більш ефективним і краще переносилося хворими, ніж застосування нітратів двічі на день [20]. У зв'язку з цим призначення нітратів тричі на день є сумнівним.

Інші препарати цього класу не застосовуються у профілактичній медицині через повну неефективність (депо-нітрогліцеринові препарати) або низьку ефективність (ізосорбіду динітрат). Постійне вживання трансдермальних препаратів обмежене у зв'язку з розвитком толерантності до їх геодинамічного й антиангінального ефекту.

Висновки

1. Шляхом багатоцентрових міжнародних клінічних досліджень, в яких брали участь фахівці сотні кардіологічних клінік та задіяні десятки тисяч пацієнтів, на сьогодні визначені найефективніші види лікування і групи препаратів, які дозволяють суттєво зменшити летальність та розвиток ускладнень інфаркту міокарда, що впливають на подальший перебіг IХС.

2. Профілактичні фармакологічні дослідження дозволяють по-новому об'єктивно оцінити перспективу загальновідомих, широковживаних кардіологічних ЛЗ у первинній і особливо вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань.

3. При терапії стенокардії напруги вазодилататори вважаються лише додатковим засобом терапії і виступають як альтернатива інгібіторам АПФ при їх непереносності або наявності протипоказань.

4. Застосування нітратів при IХС ефективно усуває і попереджує напади стенокардії, але не впливає на частоту раптової смерті і гострих коронарних синдромів, у т.ч. інфаркту міокарда. Тому сучасні стандарти лікування передбачають лише їх короткочасне застосування до ліквідації симптомів.

5. Головними проблемами у профілактичному використанні нітратів при стенокардії є вибір препарату, розвиток толерантності та головного болю.

1. Воронов Л.Г. // Мистецтво лікування. — 2003. — № 3. — С. 56.
2. Жарінов О.Й. // Укр. кардіол. журн. — 2001. — Додаток № 2. — С. 8—24.
3. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева. — К.: МОРИОН, 2002. — 352 с.
4. Кокурина Е.В., Бочкарєва Е.В., Марцевич С.Ю. и др. // Кардиология. — 1985. — № 3. — С. 35—40.
5. Марцевич С.Ю., Метелица В.И., Кутішенко Н.П. // Тер. арх. — 1992. — № 12. — С. 73—76.
6. Метелица В.И., Водопьянова Р.С., Кокурина Е.В. и др. // Там же. — 1990. — № 9. — С. 36—40.
7. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарєва Е.В. и др. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 4—16.
8. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Кокурина Е.В. и др. // Эксперим. и клин. фармакология. — 1995. — № 58. — С. 3—7.
9. Профилактическая фармакология в кардиологии / Под ред. В.И.Метелицы, Р.Г.Органова. — М., 1988. — 381 с.
10. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2001 г.): По материалам журнала Consilium Medicum. — 2001. — Т. 1, № 6. — 50 с.
11. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. // Укр. кардіол. журн. — 2004. — № 1. — С. 9—14.
12. Шумаков В.В. // Журн. практ. лікаря. — 1999. — № 6. — С. 19—22.
13. Яновский Г.В. // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 1. — С. 16—20.
14. Braunwald E., Antman E., Beasley J. et al. Web version: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
15. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // European Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 394—413.
16. Sackett D., Richardson W., Rosenberg W. et al. Evidence-based medicine. — Chirchill Livingstone, 1997. — 250 p.
17. www.likar.info
18. www.ukrcardio.org
19. www.palanok.com.ua/issues.php
20. www.icfcst.kiev.ua/amosov/

Надійшла до редакції 30.01.2006.

К.І. Сметанина, О.Б. Кузьмяк

МЕСТО ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ПРОФИЛЯ

Представлены обобщенные данные, в т.ч. новые результаты международных и отечественных профилактических фармакологических исследований в кардиологии, относительно возможностей антиангинальных средств, в частности группы органических нитратов, касательно возможностей их использования при первичной и особенно вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

K.I.Smetanina, O.B.Kuzmjak

THE CONTEMPORARY PRINCIPLES OF USAGE OF ORGANIC NITRATES IN PROPHYLACTICS CARDIO-VASCULAR DISEASE

SUMMARY

In this article generalised data are presented including new results of international and domestic preventive pharmacological studies in cardiology testing potentials of antianginal drugs (organic nitrates). The article presents contemporary principles of usage of organic nitrates in primary and especially in secondary prevention of cardio-vascular diseases (prophylactics heart disease).