

ISSN 0367-3057

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

*Щиро вітаємо з професійним святом —  
Днем фармацевтичного працівника!*





**ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ ГУДЗЕНКО –  
ЗАСТУПНИК МІНІСТРА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

*Редакційна колегія, редакційна рада і редакція «Фармацевтичного журналу» щиро вітають доктора фармацевтичних наук, професора, декана фармацевтичного факультету Луганського національного медичного університету Олександра Павловича ГУДЗЕНКА з призначенням його на посаду заступника Міністра охорони здоров'я України.*

*Ми дуже вдячні Олександру Павловичу за його ставлення до нашого журналу і ту допомогу, яку Він постійно надає редакції.*

*Фармацевтична громадськість нашої країни знає Олександра Павловича як висококваліфікованого фахівця фармацевтичної галузі, шляхетну, високоерудовану людину, яка користується повагою своїх колег і завдяки наполегливій праці домоглася того, що аптечна служба Луганщини є однією з найкращих в Україні.*

*Зичимо Олександру Павловичу Гудзенку міцного здоров'я, твердості духу, успіхів у роботі, творчої наснаги. Ми переконані, що під керівництвом такого талановитого організатора аптечної справи фармацевтична галузь України успішно розвиватиметься і забезпечення населення нашої країни лікарськими засобами дедалі поліпшуватиметься.*

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ № 4**

Двомісячний  
науково-практичний журнал

ЗАСНОВАНИЙ 1928 р.  
ЛИПЕНЬ—СЕРПЕНЬ

2007 • Київ

Видавництво «ЗДОРОВ'Я»

## ЗМІСТ

### МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА У ФАРМАЦІЇ

- Хоменко В.М., Немченко А.С., Косяченко К.Л.* Типологія державно-управлінських відносин у фармації: питання теорії та практики..... 3
- Пономаренко М.С., Сятиня М.Л., Бабський А.А., Краснянська Т.М., Тернова О.М., Сятиня В.А., Грідчина І.В., Олійник Н.М., Трохимчук В.В.* Історичні етапи розвитку інформаційної роботи, презентації лікарських засобів та сучасні підходи до введення фармацевтичного продукту на споживчий ринок України. Дотримання етичних засад промоції та реклами. Повідомлення II..... 10
- Громолик Б.П., Мокрянин С.М., Борищук В.О.* Напрямки удосконалення консультаційної роботи в аптеках з відкритою формою торгівлі безрецептурними препаратами..... 17
- Ватушенко О.М., Мнушко З.М., Харченко Г.О.* Оцінка ризиків, що виникають у системі бюджетних закупівель лікарських засобів..... 21
- Вікторов О.П., Биканова І.І.* Фармакоеконімічні особливості медичного застосування еналаприлу..... 27

### ПРОБЛЕМИ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ

- Ніконов М.М., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В.* Організаційно-правові та освітньо-кваліфікаційні підходи до підготовки спеціалістів за спеціальностями «провізор-клінічний», «провізор-судовий»..... 32

### АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ

- Трохимчук В.В., Убогов С.Г., Буднікова Т.М., Шматенко О.П.* Формалізація та опис матеріального потоку в системі медикаментозного забезпечення військовослужбовців..... 35

### ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОЇ ДЕСЯТКОВОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ

- Слабий М.В., Парновський Б.Л., Крамаренко Г.В.* Аналіз фармацевтичної термінології в Універсальній десятковій класифікації..... 44

### ЮВІЛЕЇ

- До 70-річчя члена-кореспондента НАН України, заслуженого діяча науки і техніки України Віктора Петровича Георгієвського..... 48
- До ювілею Богдана Петровича Громолика..... 50

### ОГЛЯДИ

- Дашевський А.М., Загорій В.А., Буцька В.Є.* Парентеральні полімерні системи з контрольованим вивільненням активної субстанції. Повідомлення II..... 52

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

- Огурицов В.В., Олійник І.І., Атаманюк Д.В., Лесик Р.Б.* Використання розрахункових методів для прогнозування ліпофільності 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6..... 57
- Каплаушенко А.Г.* Будова, протимікробна та протигрибкова активність аміно- і тіополідних 1,2,4-тріазолу..... 64
- Гращенкова С.А., Власенко Ю.Д., Яковлева Л.В., Коваленко С.М.* Вивчення гіполіпідемічної активності 2-ароїл-3-аміно-4-нітрило-5-ариламінотіофенів..... 69
- Мишина Л.Г., Геращенко І.І., Осолодченко Т.П.* Комбінована очна суспензія силіксу з ципрофлоксацином: дослідження адсорбційної та антимікробної активності *in vitro*..... 73





<i>Коновалова О.Ю.</i> Ксантони звіробію чашечкового ( <i>Huregicum calycinum L.</i> ).....	79
<i>Грицик А.Р.</i> Вивчення запасів сировини видів роду <i>Щавель</i> .....	84

#### **ФАРМАКОТЕРАПІЯ**

<i>Шеремета Л.М.</i> Дослідження впливу ліпосомального кверцетину («Ліпофлакону») на активність процесів перекисного окиснення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту при експериментальному парацетамоловому гепатиті.....	88
<i>Грем О.Ю., Калинюк Т.Г.</i> Вплив фармакокінетичних параметрів на раціональність фармакотерапії цукрового діабету 2 типу.....	93
<i>Тепла О.В.</i> Стан мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на диференційований рак щитовидної залози з числа постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС на тлі довготривалої терапії L-тироксином.....	99

---

---

### ***До відома авторів!***

**Адреса редакції: 04112, м. Київ-112,**

**вул. Дорогожицька, 9, кімната 47.**

**Тел./факс (044) 205-49-19.**

---

---

**Свідцтво про реєстрацію КВ № 1004 від 17 жовтня 1994 р.**

**Журнал включено до переліку видань, визнаних ВАК України**

***Засновники: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державний науковий центр лікарських засобів***

Розрахунковий рахунок журналу: Державне спеціалізоване видавництво «Здоров'я», ЗКПО 02473139 Печерське відділення Київської міської філії АКБ «Укрсоцбанк», р/р 26000026432131, МФО 322012. На видання журналу «Фармацевтичний журнал». 01054, Київ-54, вул. Воровського, 32Б. Тел. 486-18-29.

**Фармацевтичний журнал № 4, липень—серпень, 2007.** Двомісячний науково-практичний журнал. Заснований у 1928 р. Головний редактор О.О.Цуркан. 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 06.07.2007. Підписано до друку 16.08.2007. Формат 70x108 1/16. Папір офсет. № 1. Ум.-друк. арк. 9,1. Обл.-вид. арк. 10,87. Зам. 7-1077.

---

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

УДК 615.1(075.8)

*В.М.ХОМЕНКО, канд. фармацевт. наук, доц., А.С.НЕМЧЕНКО, д-р фармацевт. наук, проф., К.Л.КОСЯЧЕНКО, канд. фармацевт. наук*

*Національний фармацевтичний університет, Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення МОЗ України, Харків*

## ТИПОЛОГІЯ ДЕРЖАВНО-УПРАВЛІНСЬКИХ ВІДНОСИН У ФАРМАЦІЇ: ПИТАННЯ ТЕОРІЇ ТА ПРАКТИКИ

**Ключові слова:** державне управління, державно-управлінські відносини, моделювання, типологія, фармацевція, контроль обігу ЛЗ

Сьогодні фармацевція є стратегічно важливою галуззю макроекономічного комплексу країни, що обумовлено як її науково-виробничим потенціалом, так і соціально-економічними показниками розвитку галузі за роки незалежності України. Разом з тим вона не є центральним суб'єктом (органом) державного управління, а входить як складова в систему управління охороною здоров'я. За умов вкрай необхідних кардинальних змін у вітчизняній охороні здоров'я, насамперед в моделі управління, нині стоїть актуальна проблема реформування державного управління фармацевцією [3]. Державно-управлінські відносини в галузі є ключовими в цій проблемі, а їх типологія і моделювання відносяться до актуальних напрямків теорії та практики державного і галузевого управління. Метою даного дослідження є теоретико-практичні обґрунтування типології державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі. Відповідно до сформульованої мети нами були поставлені такі завдання:

- моделювання державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі;
- аналіз типології державно-управлінських відносин в галузі та аналітична оцінка їх класифікації;
- удосконалення державно-управлінських відносин у практичній фармацевції.

### Системний підхід до моделювання і типології державно-управлінських відносин у фармацевції

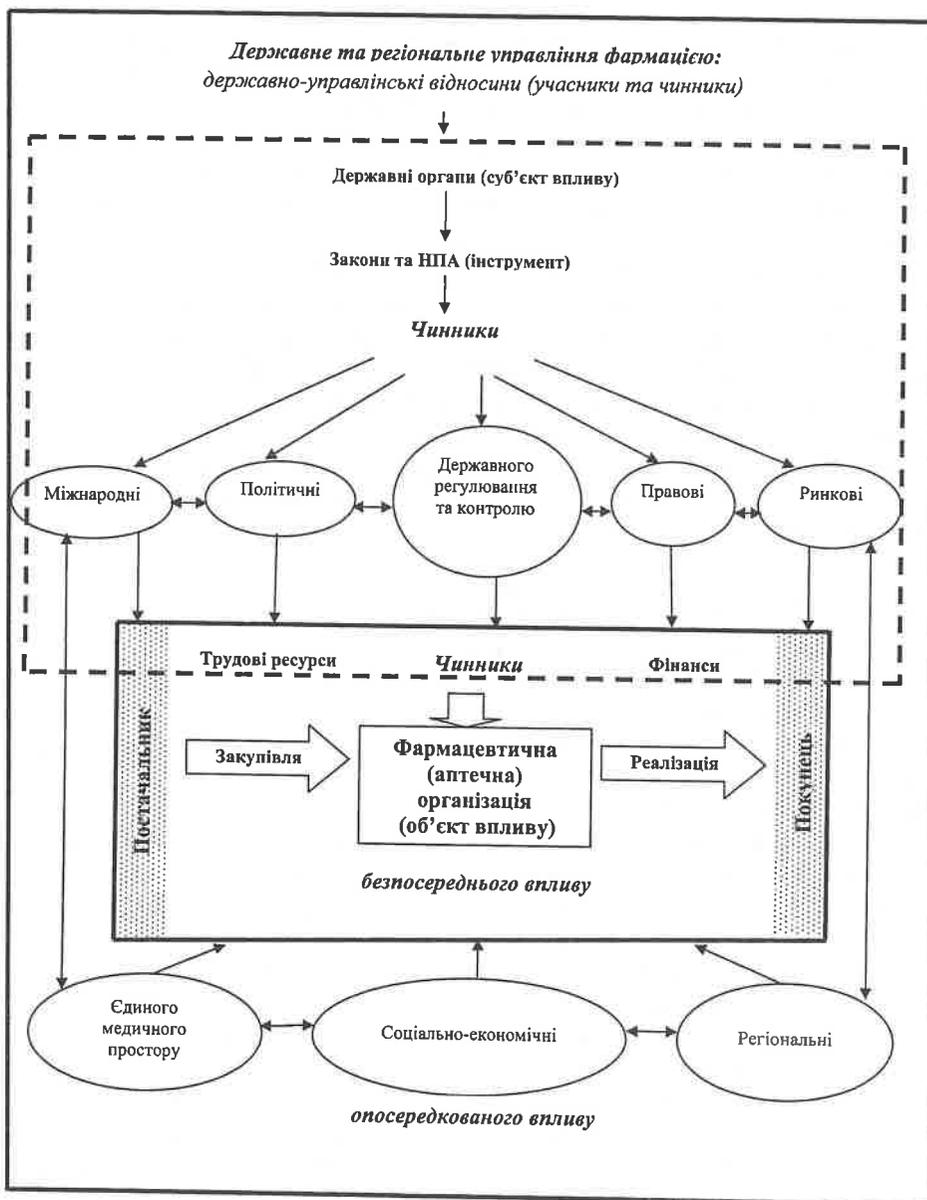
Аналіз організаційно-економічних умов розвитку фармацевтичної галузі свідчить, що державне та регіональне управління впливає на діяльність фармацевтичних (аптечних) організацій через безпосередні та опосередковані чинники (рис.).

Опосередковані чинники в запропонованій моделі типології державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі в широкому розумінні можуть бути представлені на основі десяти чинників, які доцільно розділити на дві групи: типові та специфічні. До останніх слід віднести насамперед вплив єдиного медичного простору, що визначає вітчизняну систему охорони здоров'я та захворюваність населення. До специфічних чинників ринкового впливу слід віднести також механізми державного регулювання та контролю обігу лікарських засобів, які у зв'язку з їх соціальною важливістю для охорони здоров'я людини мають значне державне значення. Доцільно зазначити, що високий рівень конкуренції, який характерний для фармацевтичного ринку, не суперечить іншому ринковому чиннику — державному регулюванню. За умов ринкової економіки, офіційно визнаної в Україні, державне регулювання є чи не

єдиним економічним механізмом безпосереднього впливу держави на діяльність підприємницьких та комерційних організацій. Системність розгляду, узагальнення та одиничність виділених чинників безпосереднього та опосередкованого впливу на діяльність фармацевтичної організації дозволить державним органам управління приймати обґрунтовані управлінські рішення з урахуванням принципу зворотного зв'язку.

Проблема типології державно-управлінських відносин згідно з характерними критеріями класифікації є важливою та актуальною. Нами було проведено наукове узагальнення найбільш розповсюджених типів державно-управлінських відносин у фармацевції. В основу аналізу було покладено чотири критерії класифікації, а саме:

- галузевий або регіональний принцип поділу;
- учасники відносин та чинники прояву цих відносин;
- управлінський або структурно-функціональний принцип;
- принцип правового регулювання.



Моделювання державно-управлінських відносин у фармацевтичній галузі

Рекомендована нами типологія державно-управлінських відносин за змістом та аналітичною оцінкою наведена в таблиці.

*Аналіз типології державно-управлінських відносин у фармації*

Критерій класифікації	Зміст	Аналітична оцінка
Галузевий або регіональний принцип поділу	<ul style="list-style-type: none"> <li>Галузеві — відносини в межах однієї галузі</li> <li>Територіальні — в межах одного регіону</li> <li>Міжгалузеві, міжрегіональні, територіально-галузеві</li> </ul>	Найбільш прийнятні галузеві або територіально-галузеві
Учасники відносин та чинники їх впливу	<ul style="list-style-type: none"> <li>Учасники відносин по вертикалі та горизонталі управління</li> <li>Чинники (наприклад, специфічного впливу) — міжнародні, політичні, державного регулювання та контролю, нормативно-правові та ін.</li> </ul>	Найпростіша та доцільна типологія відносин
Управлінський або структурно-функціональний принцип	<ul style="list-style-type: none"> <li>Управлінські діяння між учасниками соціальної системи «суб'єкт—об'єкт» або «суб'єк—суб'єкт»</li> <li>Формальні (офіційні) та неофіційні</li> <li>Організаційні та дезорганізаційні; адміністративні (субординаційні) і функціональні (координаційні)</li> <li>Специфічні суспільні відносини, що виникають всередині структури апарату управління (його повноваження) та інші відносини в системі</li> </ul>	Визначальне значення мають відносини «суб'єкт—об'єкт» або «суб'єкт—суб'єкт»
Правове регулювання	<ul style="list-style-type: none"> <li>За характером соціальних норм регулювання (правові, громадських організацій — професійних асоціацій, морально-етичні)</li> <li>Правові та неправові</li> <li>Особливості правових норм (відносини правочасності та ін.)</li> <li>Класифікація галузей за «сім'ями» права</li> </ul>	Необхідність розвитку відносин за їх соціальною зумовленістю

Сучасні підходи в наукових дослідженнях систем управління потребують розгляду державно-управлінських відносин у динаміці їх розвитку, враховуючи відповідні протиріччя [1]. В обґрунтуванні типології даних відносин, на наш погляд, необхідно використовувати системний підхід. Суспільні системи управління, в т.ч. у фармації, не є незмінними, вони не є абсолютними, для них характерні протиріччя і конфлікти. В цих системах постійно виникають внутрішні суперечності: елемент і система, частина і ціле, галузь і регіон, тимчасове і безперервне, функція та структура, внутрішнє і зовнішнє, організація та дезорганізація — це далеко не повний перелік протиріч, що притаманні системам управління та породжуються державно-управлінськими відносинами. Кожна з цих характеристик під впливом певних чинників розвитку системи державного управління може стати базою (критерієм) виділення державно-управлінських відносин певного типу, тобто їх типології.

Ураховуючи проблематику регіонального управління фармацевтичною галуззю, актуальним та найбільш прийнятним на сьогодні є територіально-галузевий принцип у формуванні державно-управлінських відносин [4].

Згідно з ієрархією управління систему державно-управлінських відносин доцільно розглядати у вертикальній та горизонтальній площинах. При цьому ці відносини всередині системи державного управління формуються на підставі норм певної галузі права.

Найбільше практичне значення має класифікація державно-управлінських відносин, що враховує управлінське діяння між учасниками соціальної системи «суб'єкт—об'єкт» або «суб'єк—суб'єкт», а також відносини, які не виражають управлінського впливу, але пов'язані з ним. Часто виділяються управлінські відносини за спрощеною класифікацією: формальні (офіційні) та неофіційні, організаційні та дезорганізаційні, адміністративні (субординаційні) та функціональні (координаційні) тощо, а також специфічні суспільні відносини, напри-

лад всередині структури апарату управління (його повноваження). В теорії виділяються й інші варіанти кваліфікаційного підходу до управлінських відносин, наприклад, правові та неправові, а також класифікація за характером соціальних норм, а саме норм громадських організацій — професійних фармацевтичних асоціацій, морально-етичні та ін. Слід відмітити необхідність розвитку відносин за їх соціальною зумовленістю. Державно-управлінські відносини, що діють у сферах соціального забезпечення — охорони здоров'я та фармації, тісно пов'язані з управлінськими відносинами в політичній та економічній сферах. Для фармацевтичної галузі характерні такі особливості правових норм, як відносини власності [2].

Згідно з теорією права виділяються відповідні «сім'ї» права, що являють собою групи галузей, які утворюють свого роду об'єднання правових норм. При цьому виділяють чотири групи «сімей» права за галузевим принципом:

- галузі, що безпосередньо зосереджені навколо державного права;
- галузі, що тяжіють до типового методу адміністративно-правового регулювання;
- галузі цивілістичного спрямування;
- галузі кримінально-правового циклу [1].

Віднесення галузей, у т.ч. фармацевтичної, до відповідної «сім'ї» права зумовлено їх природними і структурно-функціональними зв'язками, які проявляються між нормами у правовідносинах, що виникли на їх основі. Ситуація інколи ускладнена тим, що зв'язки між управлінськими відносинами існують не лише всередині «сім'ї» права, але і між ними. Слід відмітити, що далеко не завжди легко провести межу між державно-управлінськими й адміністративно-правовими відносинами.

Наприклад, стосовно обігу специфічних лікарських засобів (наркотичних, психотропних та сильнодіючих препаратів) простежується зв'язок між державно-управлінськими відносинами і відносинами, які виникли на основі норм цивільного або кримінально-правового циклів. Важливим є розуміння тісного взаємозв'язку між системою управлінських відносин по вертикалі та горизонталі і нормами відповідних «сімей» права. Саме такий підхід відображає реальну дійсність проблем державного і регіонального управління фармацевтичною галуззю: при накладанні однієї типології на іншу та виділенні зв'язків між відносинами, що складаються на підставі норм відповідних «сімей» права, можна чітко простежити їх горизонтальну і вертикальну супідрядність.

Державно-управлінські відносини виконують у даному випадку роль вузлів зв'язку, завдяки яким ці відносини утримуються в єдиній системі. Управлінські відносини у фармацевтичній галузі — це природне діяння «суб'єкт—об'єкт» між учасниками за ієрархією систем державного та регіонального управління, що проявляються в процесі норм творчості (розробці нормативно-правових актів) і правового регулювання фармацевтичної діяльності.

За змістом багато особливостей державно-управлінських відносин можуть бути базою для типології. Для таких відносин характерна велика різноманітність за їх соціальним призначенням, взаємодією з правовими відносинами різних форм власності та іншими критеріями, що характеризують різні їх типи.

Таким чином, типологію державно-управлінських відносин доцільно будувати на характерних елементах як системи в цілому, так і самих відносин. Призначення будь-якої типології відносин полягає в тому, щоб, виходячи з особливостей розвитку системи державного управління фармацією, знайти ефективний та надійний засіб функціонування державно-управлінських відносин.

### **Напрямки удосконалення державно-управлінських відносин у фармації**

Ефективне функціонування учасників управлінських відносин у фармації, які повинні виходити з гуманістичних цінностей та правових норм, базується на

відповідності цих відносин, що віддзеркалюють сутність та рівень розвитку галузі, об'єктивним реаліям суспільного та соціально-економічного середовища.

Складові системи державного управління фармацевтичної галузі і насамперед визначальна сфера обігу лікарських засобів, учасники (суб'єкти та об'єкти) і державно-управлінські відносини не повинні входити в протиріччя як із загальними конституційними основами держави, так і з конституційними гарантіями прав громадян на охорону здоров'я, медичну та фармацевтичну допомогу. При виникненні та розкритті таких можливих протиріч необхідний відповідний формат типології управлінських відносин. Ураховуючи реально існуючі протиріччя, що викликані застарілими нормами Закону України «Про лікарські засоби» та іншими правовими актами, особливу актуальність для галузі має типологія правового регулювання.

Залежно від об'єктивного розуміння сучасної сутності сфери обігу лікарських засобів вибудовується логіка її правових визначень. У свою чергу, алогічність таких визначень, пов'язана з наявністю існуючих внутрішніх протиріч системи, вказує на те, що державно-управлінські відносини виявляються самі по собі суперечливими і нелогічними.

Розуміння сутності цієї системи як однієї з важливих соціально-економічних структур державного устрою, побудова адекватних цьому розумінню управлінських відносин, у т.ч. і правових, важливо не тільки з гносеологічних позицій, але і з позицій ефективності діючого механізму державного управління фармацією. Організаційно-правове середовище активно впливає на структуру і визначає сутність сфери обігу лікарських засобів як системи, а будь-яка система у своїй сутності передбачає побудову механізмів взаємодії між її учасниками як внутрішніми, так і тими, що знаходяться поза її межами.

Ураховуючи те, що фармацевтична галузь відіграє важливу роль у забезпеченні здоров'я населення, а чітка взаємодія між учасниками управлінських відносин за типологією «суб'єкт—об'єкт» системи, в т.ч. регуляторних органів, впливає на кінцеві результати охорони здоров'я населення, доцільне визначення напрямків оптимізації організаційно-правового механізму взаємодії учасників цих відносин.

Взаємодія з центральними та місцевими органами виконавчої влади, органами місцевого самоврядування, підприємствами, установами та організаціями, населенням в Україні здійснюється згідно із Законами України, наприклад такими, як Закони «Про місцеві державні адміністрації» та «Про звернення громадян», Постановами Кабінету Міністрів України, що затверджують положення про той або інший центральний чи урядовий орган виконавчої влади (далі — ОВВ).

У деяких випадках для удосконалення механізмів взаємодії між органами відомчого підпорядкування видаються накази ОВВ. Наприклад, МОЗ України видано накази щодо порядку взаємодії у сфері обігу лікарських засобів Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (далі — Державна інспекція) та Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення (далі — Державна служба), Державної інспекції та Державного фармакологічного центру МОЗ України (далі — ДФЦ). Таким чином, для взаємодії регуляторних органів сфери обігу лікарських засобів встановлені державно-управлінські відносини за типологією «суб'єкт—суб'єкт».

Згідно із ст. 5 і 9 Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» передбачається оприлюднення проектів регуляторних актів з метою одержання зауважень і пропозицій від фізичних та юридичних осіб, їх об'єднань, а також відкриті обговорення за участю представників громадськості питань, пов'язаних з регуляторною діяльністю.

Для створення дійових регуляторних актів насамперед повинен існувати неформальний механізм обговорення та внесення пропозицій до нормативно-правових актів. При цьому найбільший вплив повинні мати незалежні розробники та експерти, а також громадські професійні асоціації фармацевтичних працівників.

На жаль, на сьогоднішній день аналіз регуляторного впливу нових нормативних документів робиться, як правило, формально, а процедура врахування пропозицій до них є непрозорою.

Актами Президента та Уряду України передбачено, що під час розробки нових регуляторних актів та опрацювання змін до діючих у робочі групи повинно входити не менше 50 % представників громадськості від загальної кількості їх членів.

Для оптимізації взаємодії державних та громадських організацій, на наш погляд, деякі функції ОВВ та органів державного управління можливо було б передати громадським професійним організаціям. Насамперед це стосується атестації фармацевтичних працівників тощо.

Важливим видається питання щодо законодавства про електронний документообіг. Якщо структуру взаємодії між Державною інспекцією та її територіальними підрозділами у сфері обміну електронними документами майже побудовано, то про таку взаємодію з іншими суб'єктами обігу лікарських засобів говорити ще зарано.

У той же час активізація взаємодії Державної інспекції та Державної служби з іншими органами управління (виконавча влада, місцеве самоврядування, правоохоронні структури), громадськими організаціями, засобами масової інформації повинна реалізовуватись як шляхом прийняття відповідного закону (закріплення загальних принципів, форм, методів та порядку взаємодії, умови щодо обміну отриманою в ході контрольних перевірок інформацією, застосування заходів відповідальності та ін.), так і внесенням змін та доповнень до чинних Законів України «Про місцеве самоврядування в Україні», «Про місцеві державні адміністрації», «Про засоби масової інформації» (закріплення як обов'язку посадових осіб сприяння державним інспекціям у здійсненні контрольної функції, відповідальність за відмову у співробітництві з інспекціями тощо.)

За умов збільшення підконтрольних об'єктів різних форм власності і господарювання у фармації та проблеми фальсифікації лікарських засобів зростає роль контролю як функції державного управління. У подальшому значення контрольної діяльності Державної інспекції в українському суспільстві зростатиме у зв'язку з розвитком України як соціальної держави, запровадженням засад права як найсуттєвішого регулятора людських відносин та посиленням функції контролю в державному управлінні. При цьому зазначена діяльність наблизитиметься до системи превентивних заходів (попередження правопорушень, контрольно-управлінські послуги, домінування методу переконання та ін.) і чітко визначатиметься у правовому полі.

## Висновки

1. Моделювання державно-управлінських відносин у фармації на основі системного підходу дозволило виділити безпосередні та опосередковані чинники впливу на діяльність об'єкта державного управління — фармацевтичної (аптечної) організації. Опосередковані чинники представлені двома групами: типовими та специфічними. Серед останніх особливе значення мають чинники єдиного медичного простору, а також механізми державного регулювання та контролю обігу лікарських засобів.

2. Наукове узагальнення найбільш розповсюджених типів державно-управлінських відносин у фармації за чотирма критеріями класифікації, а також аналіз їх змісту показали, що найефективнішими є типології цих відносин за територіально-галузевим принципом; за учасниками відносин (по вертикалі та горизонталі) та чинниками їх впливу; за управлінським або структурно-функціональним принципом в системі «суб'єкт—об'єкт» та «суб'єкт—суб'єкт»; за принципом правового регулювання.

3. Напрямки удосконалення державно-управлінських відносин у практичній фармації повинні визначатися реально існуючими проблемами розвитку галузі та протиріччями насамперед в законодавстві та правовому регулюванні, в контролі за обігом лікарських засобів як важливій функції державного управління.

1. Державне управління в Україні: наукові, правові, кадрові та організаційні засади: Навчальний посібник / За загальною редакцією *Н.Р.Низник, В.М.Олуйка*. — Львів: Вид-во Національного університету «Львівська політехніка», 2002. — 352 с.
2. *Хоменко В.М.* // Фармаком. — 2007. — № 1. — С. 89—93.
3. *Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К.* // Вісн. фармації. — 2006. — № 2(46). — С. 35—40.
4. *Хоменко В.М., Немченко А.С., Ярмола І.К.* // Фармац. журн. — 2006. — № 3. — С. 8—16.

Надійшла до редакції 16.02.2007.

*В.М.Хоменко, А.С.Немченко, К.Л.Косяченко*

#### ТИПОЛОГИЯ ГОСУДАРСТВЕННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ В ФАРМАЦИИ: ВОПРОСЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

**Ключевые слова:** государственное управление, государственно-управленческие отношения, моделирование, типология, фармация, контроль оборота ЛС

На основе системного подхода проведено моделирование государственно-управленческих отношений в фармации. Определены непосредственные и опосредованные факторы влияния субъекта государственного управления на объект — фармацевтическую (аптечную) организацию. Научно-обобщенная аналитическая оценка распространенных в отрасли типологий государственно-управленческих отношений (за четырьмя критериями) позволила установить наиболее эффективные из них. Сформулированы основные направления усовершенствования управленческих отношений в практической фармации.

*V.M.Homenko, A.S.Nemchenko, K.L.Kosyachenko*

#### TYPOLOGY OF STATE-ADMINISTRATIVE RELATIONS IN PHARMACY: QUESTION OF THEORY AND PRACTICE

**Key words:** state management, state-administrative relations, design, typology, pharmacy, control activity

#### SUMMARY

On the basis of system approach the model of state-administrative relations has been conducted in pharmacy. Direct and mediated factors of influencing of subject of state administration on an object — pharmaceutical (pharmacy) organization have been defined. The scientifically generalized and analytical estimation of widespread classification of state-administrative relations (after four criteria) in industry allowed to set most effective from them. The basic directions of improvement of administrative relations in practical pharmacy have been formulated.

*М.С.ПОНОМАРЕНКО, д-р фармац. наук, проф., М.Л.СЯТИНЯ, д-р фармац. наук, проф., А.А.БАБСЬКИЙ, канд. фармац. наук, Т.М.КРАСНЯНСЬКА, канд. фармац. наук, О.М.ТЕРНОВА, здобувач, В.А.СЯТИНЯ, провізор, І.В.ГРІДЧИНА, аспірант, Н.М.ОЛІЙНИК, аспірант, В.В.ТРОХИМЧУК, провізор*

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шурика*

## **ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ РОЗВИТКУ ІНФОРМАЦІЙНОЇ РОБОТИ, ПРЕЗЕНТАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВВЕДЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРОДУКТУ НА СПОЖИВЧИЙ РИНОК УКРАЇНИ. ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ ЗАСАД ПРОМОЦІЇ ТА РЕКЛАМИ**

ПОВІДОМЛЕННЯ II

**Ключові слова:** історичний аналіз, лікарські засоби, етика промоції, реклама, медпредставники

Існуючі історичні нариси розвитку аптечної справи в Україні від часів середньовіччя до сьогодення фрагментально відтворюють еволюційні етапи фармації, які відбивалися у загальному розвитку людства, іноді випереджаючи пересічні показники, інколи — уповільнюючи власний хід. Очевидно, що нині існує нагальна потреба не у фрагментальному, а в комплексному висвітленні історичного розвитку вітчизняної аптечної справи, яка ґрунтується не на припущеннях історії, а на доказових фактах пізнання істини. Однією із складових цього нелегкого завдання є органічне входження у світовий фармацевтичний ринок, знаходження у ньому власного місця, враховуючи історичний досвід. Актуальність цього завдання підсилюється тим, що сьогодні Україна прискореними і впевненими кроками рухається до Європейського Союзу, вступу до Світової організації торгівлі (СОТ), зокрема імплантації відповідних положень вітчизняної фармації до стандартів Європейського Комітету з фармацевтичної етики у промоції ліків. У період духовного відродження української нації та розбудови державності однією з головних проблем вітчизняної фармації є формування високоосвіченого, культурного, гармонійно розвиненого фахівця з академічним рівнем освіти [20, 21].

На всіх етапах розвитку лікознавства визначну роль відігравали відомі вчені-філософи, які несли знання про лікування хворих. Одночасно симетричні (асиметричні) заходи здійснювалися різного роду знахарями, шаманами, чаклунами, волхвами, ворожками...(!) Міський та сільський простолюд беззастережно вірив культу (рекламі) цих цілителів і в разі потреб вдавався, вочевидь, частіше до послуг не ченців-лікарів, а, як згадувалося вище, до всього роду ворожок, чаклунів, знахарів [20, 21]. Отже, інформація про ліки отримувалась з різних джерел.

У попередньому повідомленні [15] йшлося про історичні витоки та сучасні аспекти у сфері інформаційно-рекламної діяльності, про роль провізорів в інформаційній роботі та участь клінічних провізорів у промоції ліків; доцільність їх використання як медпредставників фармацевтичних фірм, а також залучення до формування дизайну та змісту рекламної продукції. За участю цих професіоналів можна було б здійснювати симетричні заходи протидії агресивній прямій рекламі, націленій на пацієнта, лікаря, провізора через створення соціальних загальнопізнавальних програм відносно фармакотерапевтичних дій, культури самолікування, застережень тощо.

Невідкладним завданням забезпечення етичних засад промоції є відновлення тісної співпраці та гармонізації дій та зусиль лікарів, провізорів, мед-

представників фармацевтичних фірм та їх відповідальності перед законом та пацієнтом.

Саме у цьому секторі спостерігаються численні порушення промоційної етики аж до прямої кримінальної змови між лікарем та провізором, лікарем та медичним представником фірми. Разом з тим майже не висвітлюються факти про кримінальну змову медичних представників фірм через приховану систему укладання угод щодо незаконної співпраці лікарів. Останні беруть на себе хибні зобов'язання інколи недоцільного псевдопріоритетного, першочергового просування ліків, БАДів і т.п. Використання ж лікарями у своїй практиці препаратів однієї конкретної компанії, їх регулярне призначення та рекомендації пацієнтам отримувати призначені препарати саме у «змовних» аптеках призводить до недобросовісної конкуренції. Подальше надання компанії відповідних звітів є мотивованою підставою при компенсації за активність лікаря — провізора — медпредставника. Публічно про матеріальне стимулювання лікарів до виписування рецептів на окремі ЛЗ обговорюється в Україні вперше [16]. І, що надзвичайно важливо, цю проблему ініціативно підняли самі представники фармацевтичного бізнесу в Україні.

У США, Великобританії, Франції щодо цього існують досить жорсткі державні норми регулювання взаємовідносин фармацевтичних компаній з лікарями, аж до обмеження кількості візитів медпредставників до лікарень [16].

Так, Головна медична рада Великобританії (General Medical Council — GMC) була вимушена видати нові правила, згідно з якими реєстрація лікаря як спеціаліста може ставитися під сумнів при доведенні факту отримання подарунків або інших недозволених знаків уваги від фармацевтичних компаній. GMC також закликає лікарів повідомляти про факти незаконної конкуренції, промоції, змови лікаря з провізором, отримання хабарів їх колегами.

У 2006 році був опублікований звіт Всесвітньої федерації організацій споживачів («Consumers International»), в якому визначається, що лікарі у відповідь на різного роду заохочення (цільові витрати фармацевтичних фірм) продовжують призначати або займатися промоцією лікарських засобів хибного характеру: незаконним отриманням зразків продукції, подарунків, замовних договорів на консультативні послуги. Згідно зі звітом ці витрати є суттєвою частиною тридцятидвохмільярдних витрат світової фарміндустрії на здійснення маркетингу [3].

Порушення лікарської та фармацевтичної етики, що спостерігається у Канаді, супроводжується, як правило, «прямою» непрофесійною (DTC) рекламою ліків (Direct-to-Consumer Advertising), націленою на пацієнта як у теле-, так і у радіопросторі. Активне залучення лікарів та медпредставників до DTC-реклами викликало гостре протистояння між деякими непрофесійними медіакомпаніями, які порушують встановлені правила надання рекламних послуг, та державними органами фармацевтичного нагляду за дотриманням відповідних законів країни.

На DTC-рекламі ЛЗ у Канаді наполягає, наприклад, найкрупніша медіакомпанія «An West Global Communication», яка володіє більшістю щоденних газет, крупними телевізійними каналами та каналами кабельного телебачення. Саме вона звернулася до суду, бажаючи отримати правову оцінку положень канадського закону про продукти харчування та лікарські засоби (Food and Drugs Act), для яких заборонена DTC-реклама [1].

Ці судові «розбірки», як нам відомо, не поклали край конфлікту між медіакомпанією, непрофесійними медпредставниками фармацевтичних фірм та державними органами Канади. Тому DTC-реклама залишається домінуючою у медіапросторі Канади.

Разом з тим федеральний департамент з охорони здоров'я Канади «Health Canada» рекомендує і дозволяє фармацевтичним компаніям безпосередньо адресувати споживачу два види рекламної продукції: нагадуючу рекламу і загаль-

ноосвітню рекламу. Якщо нагадуюча реклама вказує лише бренд препарату і не згадує про його вплив на здоров'я людини, то у загальноосвітніх програмах (рекламах) конкретний бренд не згадується, але наводяться дані про захворювання і рекомендації звернутися до лікаря [1, 3].

Для доказу ефективності або неефективності впливу забороненої DTC-реклами та її медіаінфляції рада з питань охорони здоров'я Канади «Health Consil of Canada» з метою оцінки впливу DTC-реклами ЛЗ на охорону здоров'я населення прийшла до висновку, що DTC-реклама ЛЗ дійсно впливає на запити пацієнтів і тактику призначень ЛЗ лікарями. Однак користі від такої реклами виявлено не було.

Отже, враховуючи потенційні негативні наслідки (клінічні та економічні), у Канаді прийшли до висновку, який зазначає переваги проведення загальноосвітніх програм (реклам) із залученням до такої роботи високопрофесійних спеціалістів, медіаменеджерів, медпредставників фармацевтичних фірм, що мають відповідну освіту та практичний досвід.

На відміну від України, у Канаді та багатьох інших країнах світу до претендентів на посади медичних представників пред'являються жорсткі вимоги щодо їх кваліфікації, базової спеціальної освіти, яку їм необхідно мати. У нашій державі на посаду «медичного представника», як уже зазначалося, не розроблені кваліфікаційні характеристики, не визначені обов'язки, рівні знань, відповідальність за наслідки недобросовісної, неправдивої реклами та кваліфікаційні вимоги до освіти, стажу роботи, практичного провізорського або лікарняного досвіду. Сьогодні медичні представники приділяють значну увагу розміщенню рекламної продукції на науково-практичних конференціях із залученням стендової та вербальної форм презентації своєї продукції у доповідях, на яких присутні відомі вчені та практики. Однак ніхто не виявляє інтерес до медпредставників відносно їх спеціальності за освітою, рівня кваліфікації та наявності ліцензії на проведення медичної або фармацевтичної діяльності.

На жаль, у нашій країні займатися рекламною діяльністю щодо ЛЗ, БАДів, парафармацевтичної та іншої продукції аптечного асортименту нині може будь-хто з будь-якою освітою. Разом з тим раніше на зайняття цих посад, зокрема провізора-інформатора, допускалися лише спеціалісти з вищою фармацевтичною освітою та належним рівнем кваліфікації за цією спеціальністю. Більше того, в системі післядипломної освіти лікарів та провізорів проводилися спеціальні цикли тематичного удосконалення, такі як «Фармацевтична інформація», «Сучасні форми інформації, реклами, санітарної освіти», «Дії та застосування ліків», «Фармакотерапевтичні засоби», «Лікарські засоби рослинного походження та їх фармакотерапевтичні властивості», «Заготівля, контроль якості та використання лікарської рослинної сировини», «Фітотерапевтичні засоби» та багато інших щодо використання ліків у медичній практиці. Однак в останні роки такі тематичні цикли удосконалення лікарів та провізорів майже не проводяться, хоча як кадрові науково-педагогічні, так і технічні можливості існують і дотепер. На жаль, практика освітніх послуг підміняється наданням інформаційно-рекламних послуг, згідно з якими не професори та викладацький персонал як активні носії знань вчать медпредставників відносно застосування ліків, а медичні представники з невизначеною освітою вчать професорів.

Нами проведено рутинний аналіз більше шести тисяч хвилин медіарекламної продукції, у т.ч. лікарських засобів, виробів медичного призначення, парафармацевтичної продукції, біологічно активних добавок, та більше десяти засобів масової інформації спеціалізованих друкованих джерел. Аналіз результатів медіареклами показав, що і у нас здебільшого використовується на радіо та в телебаченні пряма реклама, яка за своєю сутністю та формою є рекла-

мою, здебільшого спрямованою на пацієнта, тобто за форматом DTC-реклами (Direct to Consumer Advertising). Встановлено, що вона часто здійснюється з порушенням Закону «Про рекламу» та деяких інших нормативно-правових чинників [1, 2, 5, 7—10, 13, 17, 19, 22].

Для прикладу наводимо лише декілька фактів прямих порушень діючого законодавства в медіаєфірі, так званої DTC-реклами. Так, 30 вересня 2006 р. о 8 годині 45 хв («Новий телеканал») у DTC-рекламі було зазначено прямим текстом: «... Якщо Ви не зможете звернутися до лікаря, приймайте антибіотики» [22]. Такі ствердження в рекламі лікарських засобів спонукають до безконтрольного вживання антибіотиків та порушують основну з вимог існуючого законодавства про заборону реклами ЛЗ, які відпускаються за рецептами лікаря. А як відомо, майже всі антибіотики відпускаються за рецептами лікаря.

Інший приклад, наведений нижче, вражає кримінальним фоном соціальної телепрограми під назвою «ВІЧ-статус: позитивний», присвяченої поширенню ВІЛ-інфекції, яку транслювали на «ТРК» 6 жовтня 2006 р. о 21 годині 30 хв. Вона ґрунтувалася на інтерв'юванні осіб такої патології та соціального статусу. Попри все позитивне, на жаль, програма супроводжувалася «фоновим» відеорядом і докладним коментарем щодо технології виготовлення в домашніх умовах наркотичного засобу з голівок маку в невеликих дозах без мети збуту. За змістом «фонові» реклами дії рекламодавців щонайменше підпадають під ст. 44 Кодексу України про адміністративні правопорушення (від 7 грудня 1984 року № 8073-х), які призводять до накладання штрафу від 18 до 43 неоподаткованих мінімумів доходів громадян або адміністративного арешту на строк до 15 діб [4, 14].

Демонстрація у відкритому ефірі технологічних процесів на всіх етапах виготовлення наркотичного засобу з голівок маку, безперечно, насамперед привертає увагу неповнолітніх, а отже, стає надзвичайно небезпечним фактором спонукання (схиляння) їх до небажаної зацікавленості, відтворення запропонованих технологій виготовлення «ширки» з макових голівок у домашніх умовах.

Оскільки наведена технологія прозвучала на телеканалі, а «Фармацевтичний журнал» розрахований на лікарів та провізорів і малодоступний для широкого кола пересічних читачів, ми, після значних вагань, наважилися коротко передати побачене, оскільки без цього важко зрозуміти про що йшлося в телепередачі.

Отже, у стислому форматі, за нашими спостереженнями, автор передачі, він же аматор-технолог, професійно показував технологічні етапи виготовлення наркотичного засобу, коментуючи їх: «Макові голівки легко дістати у бабусь. На одну порцію для виготовлення наркотичної дози достатньо (...) макових голівок; вилучаємо насіння, подрібнюємо на м'ясорубці; варимо, випарюємо, позбавляємося небажаних сумішей, набираємо у шприц...».

Навіть досвідчений дорослий фахівець з фармацевтичною освітою (один з авторів цього дослідження) на мить відчув непідсвідому спокусу відтворити побачене. А якому ж психологічному впливу піддалися неповнолітні діти з малозахищеною психікою, яких, по суті, схиляли і спонукали до виготовлення наркотичного засобу за запропонованою технологією та спроби його вживання! На фоні трагічних прикладів — наслідків вживання наркотичних засобів з невимірним цинізмом та легкістю «науковою» мовою повідомлялась та демонструвалась процедура технології виготовлення наркотиків з макових голівок [4].

Друга частина «практикуму» технологічного процесу демонструвалася за попередньо описаним сценарієм вищезазначеної програми, яка була присвячена технології отримання одурманюючого засобу з таблеток «Ефедрину». У подальшому ділок-технолог показав технологічні прийоми отримання дрібнодисперсної маси (порошку) з допомогою скляної пляшечки. Він роз-

чиняв суміш, проводив хроматографічний розподіл фракцій і при цьому коментував: «...Це — на дроєфір, це — на йод, а це — ефедрин. Через 12 годин після кип'ятіння швидко знімаємо. Бачите, з'явилось почервоніння, відганяємо йод... Це — психотроп. Наркоман повинен бути задоволеним — усі компоненти чисті». Далі ділок-технолог зазначав, що «для цієї технології потрібний міксер» та зауважував, що «від цієї процедури луцаться руки», після чого наповнював шприц і вводив його у м'язи ноги [4].

Така інформація має прямі ознаки кримінального злочину, а особи, які здійснюють такі дії, повинні притягатися до відповідальності згідно із ст. 309, 315, 318, 324 Кримінального кодексу України в частині, що стосується схилення (спонукання) неповнолітніх та дорослих до вживання наркотичних засобів, психотропних речовин та застосування допінгу [4, 7, 9, 10—12, 14, 17, 18].

Разом з тим подальші наші спостереження не знайшли підтвердження офіційних органів, які контролюють рекламну продукцію, відносно цієї програми. Отже, не було зроблено дій, які б поклали край практиці подібного характеру з кримінальним змістом. Після виходу даної телепрограми нами був направлений обґрунтований лист до Комітету з контролю за наркотиками МОЗ України за № 27/66 від 06.11.2006 р., в якому зазначалась шкідливість таких передач.

Одночасно нами встановлено, що в медіапросторі з'являються також телепрограми, що містять високопрофесійну інформацію, критичний аналіз і негативну оцінку рекламної продукції лікарських засобів, парафармацевтичної продукції та БАДів, які реалізуються через мережеву торгівлю «денних метеликів». Зокрема, заслуговує на увагу і позитивну оцінку загальнопізнавальна програма за участю провідних спеціалістів МОЗ України та фахівців 5-го телеканалу, яка відбулася 23 вересня 2006 року о 15 год 30 хв. Як зазначалось, аналіз, проведений нами, свідчить про діяльність подекуди незаконно діючого мережевого бізнесу з торгівлі БАДами. Це було також підтверджено і відповідальними працівниками МОЗ України у зазначеній програмі. Визнано, що такі вчинки мають прямі ознаки шахрайства й афери. За оцінками експертів МОЗ України (учасників телепередачі), мережевики надають безліч рекламної продукції відносно конкретної біологічно активної добавки, посилаючись на телерекламу, власний досвід, іншу інформацію сумнівного характеру. Для більшої довіри вони, як правило, надають конкретну адресу їх «представництв» і номери телефонів. Але, реагуючи на звернення ошуканих, МОЗ України була проведена перевірка їх скарг, яка показала, що таких адрес та фірм-рекламодавців часто взагалі не існує. БАД-продукція нерідко рекламується і продається поза легальним фармацевтичним ринком. Наприклад, «Гербалайф», всупереч наполегливим рекомендаціям органів СЕС щодо придбання БАДів лише в аптеках, повністю реалізувався через «Інтрамед». Учасники вищезазначеної фахової телепередачі від МОЗ України не приховували недоліки та існуючі порушення реклами і промоційної етики серед деяких лікарів, провізорів та їх «кругової поруки» [2].

Чимало телереклами та інших ЗМІ націлено на чудодійні лікувальні та профілактичні дії вітамінних препаратів без застережень, посилянь на обов'язкове відвідування лікарів з приводу їх вживання у відповідних дозах, особливо дітьми та вагітними. Однак відомо, що високі дози, зокрема вітамінів, які вживають жінки під час вагітності, збільшують ризик розвитку небезпечного ускладнення — переєкларсії. Це ускладнення може виникати у другій половині вагітності. При цьому у жінок різко підвищується артеріальний тиск, що є небезпечним для життя матері та плоду [6].

Проте такі застереження відносно лікарських засобів, вітамінних препаратів, БАДів, як правило, не містяться в теле- та радіорекламі і в деяких спеці-

алізованих друкованих засобах, призначених для медичних закладів, лікарів та провізорів.

Разом з тим відповідно до вимог, визначених Міністерством охорони здоров'я України, інформаційний зміст реклами, незалежно від її форми, має базуватися на наукових матеріалах. Реклама повинна містити повну, чітку та зрозумілу професійну інформацію щодо властивостей лікарського засобу, викладену в його стислій характеристиці та інструкції з медичного застосування, але не перевищувати їх обсяги. Реклама лікарських засобів, яка призначена для медичних закладів і лікарів, здійснюється тільки через спеціалізовані друковані засоби інформації, розраховані на медичних і фармацевтичних фахівців (наказ МОЗ України № 177 від 10 червня 1997 року, яким затверджено «Порядок реклами лікарських засобів, призначеної для медичних закладів і лікарів» [10]).

## Висновок

Короткий ретроспективний аналіз лікувальної та аптечної справи свідчить, що така діяльність у минулому часі і дотепер супроводжувалась і супроводжується відповідною інформацією, а на сьогодні — неприхованою рекламою продукції, послуг та іміджу окремих осіб.

Порушення основних принципів надання рекламних послуг у засобах масової інформації викликало загострення стосунків між медіавласниками та державними органами нагляду деяких країн світу.

В Україні до цього часу не налагоджена тісна співпраця між лікарями, провізорами, виробниками і споживачами ліків та органами фармацевтичного нагляду.

1. Быть или не быть DTC-рекламе ЛС в Канаде? // Еженедельник «Аптека». — 2006. — № 30. — С. 92.
2. Біологічно активні добавки (БАДи) // Інформац. телепрограма (реклама). — К.: «5-й канал», 23.09.2006. — 15 год 30 хв.
3. В Англии борются со взяточничеством среди врачей // Еженедельник «Аптека». — 2006. — № 30. — С. 92; № 38. — С. 96.
4. ВІЧ-статус: позитивний // Інформац. телепрограма (реклама). — К.: «ТРК», 06.10.2006. — 21 год 30 хв.
5. Випуск або реалізація недоброякісної продукції. Ст. 227 Кримінального Кодексу України // Офіц. вісн. України. — 2001. — № 21. — С. 67.
6. Витаміни можуть спровоцировать тяжелые осложнения у беременных // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 6. — С. 5.
7. Закон України «Про рекламу» № 270/96-ВР від 3 липня 1996 р. // Юридичні аспекти фармації. — 2001. — С. 267—273.
8. Наказ МОЗ України та Держспоживстандарту України № 139/84 від 21.03.2006 р. «Положення про тимчасову міжвідомчу комісію з питань реклами медичної продукції та медичних послуг» // Еженедельник «Аптека». — 2006. — № 13. — С. 87.
9. Наказ МОЗ України № 177 від 10 червня 1997 р. «Порядок погодження інформації, яка може міститися в рекламі лікарських засобів для дітей і підлітків, та видачі дозволу на рекламування лікарських засобів для дітей і підлітків» // Юридичні аспекти фармації. — 2001. — С. 273—274.
10. Наказ МОЗ України № 177 від 10 червня 1997 р. «Порядок реклами лікарських засобів, призначеної для медичних закладів і лікарів» // Там же. — 2001. — С. 274.
11. Незаконне виробництво, виготовлення, придбання, зберігання, перевезення чи пересилання наркотичних засобів, психотропних речовин чи їх аналогів без мети збуту. Ст. 309 Кримінального Кодексу України // Офіц. вісн. України. — 2001. — № 21. — С. 91.
12. Незаконне виготовлення, підроблення, використання чи збут підроблених документів на отримання наркотичних засобів, психотропних речовин або прекурсорів. Ст. 318 Кримінального Кодексу України // Там же. — 2001. — № 21. — С. 94.
13. Незаконна видача рецепта на право придбання наркотичних засобів або психотропних речовин. Ст. 319 Кримінального Кодексу України // Там же. — 2001. — № 21. — С. 94.
14. Незаконне виробництво, придбання, перевезення, пересилання наркотичних засобів або психотропних речовин без мети збуту в невеликих розмірах. Ст. 44 Кодексу України про адміністративні правопорушення від 7 грудня 1984 року № 8073-х // Законодавство України. — К.: Махаон, 2003. — 800 с.

15. Пономаренко М.С., Сятыня М.Л., Бабський А.А. та ін. // Фармац. журн. — 2007. — № 3. — С. 15—23.
16. Промоція і реклама лікарських засобів — питання етики // Провізор. — 2006. — № 8. — С. 3—5.
17. Спонування неповнолітніх до застосування допінгу. Ст. 323 Кримінального Кодексу України // Офіц. вісн. України. — 2001. — № 21. — С. 96.
18. Схиляння до вживання наркотичних засобів, психотропних речовин або їх аналогів. Ст. 315 Кримінального Кодексу України // Там же. — 2001. — № 21. — С. 93, 96.
19. Фокус на пацієнта. Стратегія, реформи фармацевтичного сектора в Нових Независимых Государствах/ EUR/ ICP/ QSPH 062202 WHO/ DAP/ 98.8. — М., 1998. — 39 с.
20. Сятыня М.Л. Фармацевтична справа в Україні: Минуле. Сьогодні. День майбутній. — К.: Ін-т історії України НАН України, 1998. — 334 с.
21. Сятыня М.Л. Історія фармації. — Львів, 2002. — 660 с.
22. Якщо Ви не зможете звернутися до лікаря — приймайте антибіотики // Телереклама на «Новому каналі». — К.: «Новий канал». — 30.09.2006. — 8 год 45 хв.

Надійшла до редакції 28.11.2006.

*Н.С.Пономаренко, М.Л.Сятыня, А.А.Бабський, Т.Н.Краснянская,  
В.А.Сятыня, Е.Н.Терновая, И.В.Гриджина, Н.Н.Олейник, В.В.Трохимчук*

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ РАБОТЫ, ПРЕЗЕНТАЦИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВВЕДЕНИЮ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА НА ПОТРЕБИТЕЛЬСКИЙ РЫНОК УКРАИНЫ.  
СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ ОСНОВ ПРОМОЦИИ И РЕКЛАМЫ

С о о б щ е н и е II

**Ключевые слова:** исторический анализ, лекарственные средства, этика промоции, реклама, медпредставители

Краткий исторический анализ свидетельствует о том, что со времен средневековья и до этого времени лечебное и аптечное дело имело и имеет информационно-справочное сопровождение о лечении и лекарствах, их употреблении.

Анализ современного состояния информационно-рекламной деятельности как в средствах массовой информации в Украине, так и других государствах мира свидетельствует о нарушениях порядка предоставления рекламных услуг на этапах введения фармацевтического продукта на потребительский рынок Украины. Приводятся конкретные случаи прямых нарушений Закона Украины о рекламе лекарственных средств, биологически активных добавок, парафармацевтической продукции.

*M.S.Ponomarenko, M.L.Syatynya, A.A.Babskyi, T.M.Krasnyans'ka,  
B.A.Syatynya, O.M.Ternova, I.V.Gridchina, N.M.Oliynyk, V.V.Trohimchuk*

HISTORICAL STAGES OF DEVELOPING INFORMATION ACTIVITIES, PRESENTING DRUGS  
AND CURRENT APPROACHES TO PHARMACEUTICAL PRODUCT IMPLEMENTATION  
IN CONSUMERS' MARKET OF UKRAINE. OBSERVATION OF ETHICAL PRINCIPLES  
OF PROMOTION AND ADVERTISING

Report II

**Key words:** historical analysis, drugs, ethical promotion, advertising, medical representatives

SUMMARY

A brief historical analysis testifies to the fact that since the Middle Ages up to present time, medical and pharmaceutical activities had and have had information-reference annotation about treatment, medicines and their use.

Analysing current condition of information-advertising activities both in mass media in Ukraine and in other world states testifies to violations of the order in providing advertisement services at stages of implementing pharmaceutical products in Ukrainian consumer's market. Concrete cases of direct legal violations in Ukraine regarding advertising drugs, biologically active additives, parapharmaceutical products are given.

*Б.П.ГРОМОВИК, д-р фармац. наук, проф., С.М.МОКРЯНИН, асистент,  
В.О.БОРИЩУК, канд. фармац. наук, доц.*

*Одеський державний медичний університет,  
Медичний інститут Української асоціації народної медицини,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика*

## **НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ КОНСУЛЬТАЦІЙНОЇ РОБОТИ В АПТЕКАХ З ВІДКРИТОЮ ФОРМОЮ ТОРГІВЛІ БЕЗРЕЦЕПТУРНИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

**Ключові слова:** відкрита форма торгівлі безрецептурними препаратами, фармамаркет, лікар в залі обслуговування аптеки, правові і морально-етичні аспекти, клінічний провізор

**Постановка проблеми у загальному вигляді.** На сьогодні для підвищення конкурентоспроможності та фінансової стійкості аптек важливого значення набувають нецінові чинники стимулювання споживачів, до яких відноситься якість фармацевтичного обслуговування населення, спрямованого на залучення нових відвідувачів та завоювання їхньої лояльності при утриманні наявних споживачів. З цієї причини важливе значення має спеціалізація аптек, тобто обрана організаційна форма надання лікарського забезпечення населенню. Крім відомих напрямків спеціалізації (за специфікою виробничої і збутової діяльності та додаткових функцій аптеки, а також за характером груп хворих, які обслуговуються), в останні роки з'явилися нові їх види, а саме спеціалізація за формою реалізації безрецептурних препаратів (аптеки з традиційним продажем (через прилавок) і з відкритою формою торгівлі) та за специфікою підприємницького середовища (традиційні (офлайнові) та інтернет-аптеки (онлайн) [3]. Зазначене актуалізує необхідність досліджень стосовно нових організаційних форм фармацевтичного обслуговування.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Вивчення фактографічних матеріалів показало, що питання розвитку аптечного інтернет-підприємництва знайшли своє відображення в ряді вітчизняних фахових періодичних видань [2, 7]. Водночас вимагають поглиблених досліджень особливості функціонування аптек з відкритою формою торгівлі.

**Формулювання цілей статті.** Метою нашої роботи було теоретичне узагальнення сучасного стану розвитку аптек з відкритою формою торгівлі безрецептурними препаратами, а також обґрунтування освітнього статусу консультантів у залі обслуговування таких закладів. При цьому для збирання первинної інформації використано метод природного, прихованого та непрямого спостереження за роботою аптек з відкритою формою торгівлі Києва та Одеси [4].

### **Виклад основного матеріалу**

Аптека з відкритою формою торгівлі (аптечний маркет або фармамаркет) — нова організаційна форма фармацевтичного обслуговування населення, яка з'явилася в Україні відносно недавно. Своє поширення вона знайшла насамперед в Києві, Донецьку, Дніпропетровську, Одесі та Харкові. При цьому реалізацію проектів стосовно організації аптек з відкритою формою торгівлі здійснюють як іноземні суб'єкти господарювання (наприклад, російська компанія «Віталюкс»), так і вітчизняні. Серед останніх можна виділити три групи підприємств:

— оптові та роздрібні фармацевтичні фірми, пріоритетом яких є розвиток аптечних мереж, насамперед, фармамаркетів (наприклад, фірма «Аптека-Біокон»);

— класичні аптеки, що характеризуються великими площами і керівництво яких зрозуміло переваги різноманітного продуктового асортименту для залучення додаткових споживачів;

— торгові мережі, які використовують диверсифікацію як засіб конкурентної боротьби. До них належать мережі супермаркетів «ДЦ», «Велика кишеня», «Космо», «Фоззі груп» тощо. Наприклад, мережа фармамаркетів «Велика аптека» входить в одну корпорацію з мережею супермаркетів «Велика кишеня».

Характерною рисою аптечних маркетів є великі площі торгових залів (вони коливаються від 80 до 500 кв.м), а також диверсифікованість продуктового асортименту (від лікарських засобів та виробів медичного призначення до біологічно активних добавок, різноманітних товарів для майбутніх мам і малят, засобів гігієни та косметики). При цьому продуктивний асортимент характеризується значно більшою шириною, глибиною, насиченістю і зіставленістю порівняно з традиційними аптеками (в деяких фармамаркетах він перевищує 20 тис. найменувань).

Для відвідувачів аптек відкрита форма торгівлі економить час, дає можливість самим вибирати необхідні безрецептурні препарати та виробів медичного призначення. Для працівників фармамаркетів — це правильне розміщення продуктового асортименту в залі обслуговування з погляду мерчандайзингу та його доступності для відвідувачів, що в кінцевому результаті прискорює сам процес фармацевтичного обслуговування і приводить до зростання обсягу продажів.

Ефективність застосування відкритої форми торгівлі залежить від параметрів продуктового асортименту, площі торгового залу, величина якої визначається місцеутворюючими, транспортними, соціальними та економічними факторами [1], а також від фахового рівня консультаційної роботи в залі обслуговування.

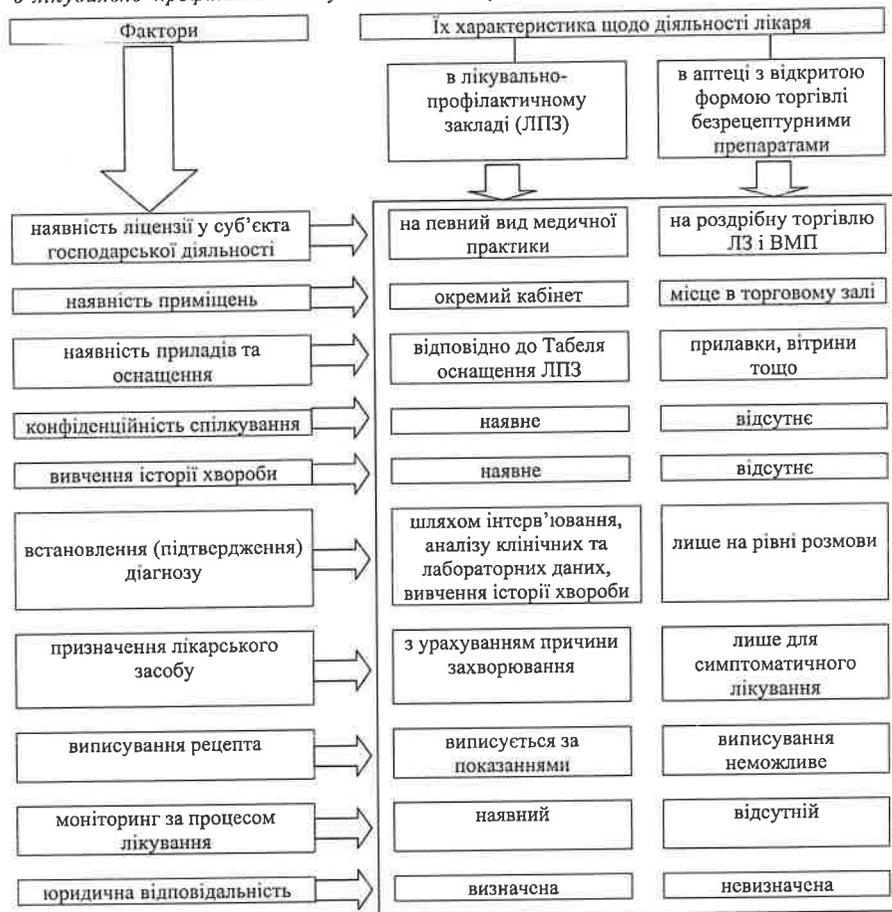
Проведене нами спостереження в 15-и фармамаркетах Києва та Одеси показало, що у більшості з них для допомоги відвідувачам аптеки зорієнтуватися в асортименті лікарських засобів та виробів медичного призначення, а також для отримання рекомендацій щодо їх хвороб та застосування тих або інших препаратів як спеціалісти-консультанти в залі обслуговування працюють медичні фахівці (лікарі різних спеціальностей, медичні сестри, студенти-медики).

Зрозуміло, що подібна практика для аптек є значною конкурентною перевагою, оскільки залучається додатковий потік покупців, зростає кількість постійних відвідувачів, стимулюється продаж окремих груп лікарських засобів тощо. При цьому консультативна робота лікарів впливає на імідж аптеки, формуючи у свідомості відвідувачів позитивне ставлення до неї у цілому, на обсяг реалізації товарів в аптеці, збільшуючи його, а також підвищує освітній рівень населення щодо відповідального самолікування і самопрофілактики. При необхідності лікар-консультант може надати першу невідкладну лікарську допомогу.

Варто зауважити, що і в ряді аптек традиційної форми торгівлі періодично або постійно проводяться консультації різними медичними фахівцями з таких напрямків, як кардіологія, діабет, ендокринологія, дієтологія тощо. Проте робота лікаря (не кажучи вже про середній медичний персонал і студентів-медиків) як консультанта в торговому залі аптеки має ряд правових і морально-етичних недоречностей порівняно з його роботою в лікувально-профілактичному закладі.

Як видно з даних, поданих на схемі, згідно з чинним законодавством присутність лікаря в аптеці можлива за умови наявності ліцензії у суб'єкта госпо-

Порівняльна характеристика факторів, які визначають діяльність лікаря в лікувально-профілактичному та аптечному закладах



дарської діяльності на певний вид медичної практики та окремого приміщення (кабінету), забезпеченого приладами та устаткуванням відповідно до таблиці оснащення лікувально-профілактичних закладів [6]. Крім цього, в торговому залі не забезпечується конфіденційність спілкування, відсутнє вивчення історії хвороби пацієнта, встановлення (підтвердження) діагнозу відбувається лише на рівні розмови за відсутності глибокого інтерв'ювання на фоні аналізу клінічних та лабораторних даних і вивчення історії хвороби. Тому призначення лікарського засобу здійснюється лише для симптоматичного лікування без виписування (за необхідності) рецепта і консультації (за необхідності) медичного фахівця вузького профілю. При цьому моніторинг за процесом лікування відсутній, а юридична відповідальність лікаря не визначена.

Виходячи з того, що будь-яка форма взаємодії лікаря з працівниками аптеки повинна бути етична і заснована на правових засадах, можливий вихід зі сформованої ситуації ми бачимо у використанні як консультанта клінічного провізора, оскільки до основних напрямків його роботи належить фармацевтична опіка; клініко-фармацевтична просвітянська діяльність (школи пацієнтів з відповідального самолікування, побічної дії безрецептурних ліків, сумісності лікарських засобів з їжею та між собою тощо); попередження застосування ліків, що не відповідають медичним показанням для конкретного пацієнта; розробка пам'яток для пацієнта стосовно використання ліків; удосконалення та моніторинг стандартів надання медичної допомоги населенню тощо [5].

При необхідності та при наявності вільних площ, особливо при віддаленості аптеки від лікувально-профілактичних закладів, суб'єкт господарюван-

ня може організувати кабінет сімейної медицини, отримавши у встановленому порядку, крім ліцензії на фармацевтичну діяльність, ліцензію на зазначений вид медичної практики.

### Висновок

На підставі природного, прихованого і непрямого спостереження встановлено, що у багатьох фармамаркетах у залі обслуговування як консультанти працюють медичні фахівці.

Шляхом порівняльної характеристики факторів, які визначають діяльність лікаря в лікувально-профілактичному та аптечному закладах, визначені негативні правові та морально-етичні аспекти його роботи у фармамаркетах.

Запропоновано для консультативної роботи в залі обслуговування аптек залучати клінічних провізорів.

1. Громолик Б.П. // Фармац. журн. — 2000. — № 6. — С. 3—8.
2. Громолик Б.П. // Ліки України (додаток). — 2004. — № 9 (86). — С. 30—35.
3. Громолик Б.П. Організація роботи аптек. — 2-е вид., випр. і доп. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 272 с.
4. Громолик Б.П., Гасюк Г.Д., Левицька О.Р. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 464 с.
5. Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М., Грем О.Ю. Роль клінічного провізора в лікувально-профілактичному закладі: Метод. рекомендації. — К., 2005. — 26 с.
6. Наказ Державного комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва, Міністерства охорони здоров'я України № 36/63 від 16.02.2001 р. (зі змінами) «Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з медичної практики» // <http://zakon.rada.gov.ua/>
7. Олейников Д. // Еженедельник «Аптека». — 1999. — № 31 (202). — С. 11.

Надійшла до редакції 19.04.2007.

*Б.П.Громолик, С.М.Мокрянин, В.А.Борищук*

### НАПРАВЛЕНИЯ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КОНСУЛЬТАЦИОННОЙ РАБОТЫ В АПТЕКАХ С ОТКРЫТОЙ ФОРМОЙ ТОРГОВЛИ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**Ключевые слова:** открытая форма торговли безрецептурными препаратами, фармамаркет, врач в зале обслуживания аптеки, правовые и морально-этические аспекты, клинический провизор

На основании естественного, скрытого и косвенного наблюдения установлено, что во многих фармамаркетах в зале обслуживания в качестве консультантов работают медицинские специалисты.

Путем сравнительной характеристики факторов, определяющих деятельность врача в лечебно-профилактическом и аптечном учреждении, определены отрицательные правовые и морально-этические аспекты его работы в фармамаркетах. Предложено для консультативной работы в зале обслуживания аптек привлекать клинических провизоров.

*В.Р.Громолик, С.М.Мокрянин, В.О.Борищук*

### DIRECTIONS OF IMPROVEMENT OF CONSULTING WORK IN PHARMACIES WITH THE OPEN FORM OF TRADE OF DRUGS WITHOUT THE RECIPE

**Key words:** the open form of trade of drugs without the recipe, doctor in a hall of service of a pharmacies, legal and moral-ethical aspects, clinical pharmacist

### SUMMARY

That in many pharmacies with the opened form of trade in the hall of service as consultants medical specialists work it is set. Comparative description of factors determining activity of doctor in medical and pharmacy establishments is carried out. The negative legal and moral - ethical aspects of his work in pharmacies with the opened form of trade are certain. For consultations in the hall of maintenance of pharmacies attracting clinical pharmacists is suggested.

## ОЦІНКА РИЗИКІВ, ЩО ВИНИКАЮТЬ У СИСТЕМІ БЮДЖЕТНИХ ЗАКУПІВЕЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Ключові слова:** ризик, бюджетні закупівлі, лікарські засоби

В умовах сьогоденної ринкової ситуації та високої конкуренції серед операторів фармацевтичного ринку підприємцям доводиться оперативно реагувати на зміни кон'юнктури та знаходити оптимальні шляхи для вирішення оперативних завдань. Тому останнім часом виникла потреба поглибленого вивчення ризикових ситуацій, детальної розробки методів їх оцінювання, способів обліку та регулювання на всіх рівнях управління [1, 5—7, 11—14].

В економічній літературі ризик визначається як можлива небезпека, ймовірність втрати ринковим суб'єктом частини доходів у результаті здійснення певної виробничої або фінансової діяльності [8, 11]. Класифікувати ризики можна за різноманітними ознаками (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація ризиків

Ознаки	Види ризиків	
За зв'язком з підприємницькою діяльністю	• Підприємницькі	• Не підприємницькі
За приналежністю до країни функціонування господарського суб'єкта	• Внутрішні	• Зовнішні
За рівнем виникнення	• Фірмові • Галузеві • Міжгалузеві	• Регіональні • Державні • Глобальні
За сферою походження	• Соціально-політичні • Адміністративно-законодавчі • Виробничі	• Комерційні • Фінансові • Природно-екологічні • Демографічні • Геополітичні
За причиною	• Невизначеності майбутнього	• Недоліку інформації
За ступенем обґрунтованості прийняття ризику	• Обґрунтовані • Частково обґрунтовані	• Авантюрні
За ступенем системності	• Системні	• Унікальні
За відповідністю припустимим межам	• Припустимі	• Критичні • Катастрофічні
За реалізацією ризиків	• Реалізовані	• Нереалізовані
За групою, що аналізує ризик і приймає рішення про організаційні дії у разі його реалізації	• Індивідуального рішення	• Колективного рішення
За масштабом впливу	• Одноосібні	• Багатоосібні
За можливістю прогнозування	• Прогнозовані	• Частково прогнозовані
За ступенем впливу на діяльність	• Негативні • Нульові	• Позитивні

Найвпливовішою групою з вищезазначених ризиків є маркетингові ризики, які найчастіше класифікують за джерелом виникнень:

а) суто збутові ризики, які виникають безпосередньо на етапі збуту продукції (послуг) підприємства (ризик недостатньої сегментації ринків збуту;

ризик помилкового вибору цільового сегмента ринку; ризик помилкового вибору стратегії продажів продукту; ризик неправильної організації та одержання неадекватних результатів маркетингових досліджень; ризик помилкового ціноутворення; ризик невдалої організації мережі збуту і системи доведення товару до споживача та ін.);

б) ризики взаємодії з контрагентами та партнерами у процесі організації продажу продукції (неефективної реклами; переоцінки маркетингових принципів збуту і неефективного застосування трансферних моделей реалізації продукту; входження в договірні відносини з недієздатними або неплатоспроможними партнерами; затримки партнерами поточних договірних зобов'язань; виходу партнерів зі спільної діяльності; блокування договірних відносин з партнерами та ін.);

в) ризики непередбаченої конкуренції (входу на товарний ринок фірми з інших галузей; поява нових фірм-конкурентів; експансії на місцевий ринок з боку закордонних експортерів; конкуренції з боку аналогів (замінників), які реалізує фірма).

Елементи ризику властиві практично кожному процесу діяльності підприємства. У фармацевтичній галузі виникають як вищенаведені ризики, так і ризики, притаманні тільки фармацевції, що можуть призвести до фінансових, матеріальних або моральних збитків [3, 4, 9]. Фармація є складовою системи охорони здоров'я, і тому одним із її завдань є забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів безпечними, ефективними ліками за оптимальними цінами. Постачання великих кількостей медикаментів і предметів санітарії та гігієни супроводжується виникненням ряду ризикових ситуацій і дає основу для зловживань. Одним із варіантів, що дає можливість зменшити витрати на процес закупівлі і робить процес бюджетних закупівель більш прозорим та забезпечує найдоцільніший вибір партнера, є процес тендерних торгів. Суттю тендерних торгів є отримання товарів за найменшу вартість при оптимальній якості. Особливо цього співвідношення слід дотримуватися при закупівлі товарів соціального напрямку, зокрема лікарських препаратів [5–7, 10]. Тендерні торги — це здійснення конкурентного відбору учасників згідно з встановленим законом з метою визначення переможця. Відповідно до чинного законодавства України та положень міжнародних фінансових організацій тендерні торги класифікуються за різноманітними показниками (табл. 2).

Проблеми державних закупівель є актуальною темою не тільки для вітчизняних керівників, але і для світового суспільства, тому що за їх допомогою можливе вирішення багатьох питань, пов'язаних з вибором професійного постачальника, отриманням якісного товару та вагомим скороченням витрат. За даними міжнародних джерел інформації, використання системи бюджетних закупівель дозволяє знизити ціни на необхідні товари на 25–30 %, а розвиток системи електронних держзакупівель у середньому приносить економію ще 10–12 % бюджетних коштів [2]. Адекватно організована стратегічна програма закупівель може істотно підвищити прибутковість організації. Також позитивним моментом є той факт, що система електронних держзакупівель будується на принципах прозорості (доступність інформації про закупівлю), підзвітності (дотримання встановлених правил і процедур заку-

Таблиця 2

Класифікація тендерних торгів

Ознака	Види тендерів
За колом учасників	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відкриті</li> <li>• Закриті</li> <li>• З обмеженою участю</li> </ul>
За критеріями допуску учасників	<ul style="list-style-type: none"> <li>• З кваліфікаційним відбором</li> <li>• Без кваліфікаційного відбору</li> </ul>
За географічною ознакою	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Міжнародні</li> <li>• Національні</li> <li>• Місцеві</li> </ul>
За процедурою вибору переможця	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Звичайні</li> <li>• Спрощені</li> </ul>
За визначенням предмета торгів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поставка товарів</li> <li>• Виконання робіт</li> <li>• Надання послуг</li> </ul>

купівель дозволяє знизити ціни на необхідні товари на 25–30 %, а розвиток системи електронних держзакупівель у середньому приносить економію ще 10–12 % бюджетних коштів [2]. Адекватно організована стратегічна програма закупівель може істотно підвищити прибутковість організації. Також позитивним моментом є той факт, що система електронних держзакупівель будується на принципах прозорості (доступність інформації про закупівлю), підзвітності (дотримання встановлених правил і процедур заку-

півель, ефективний контроль); конкуренції (вільна конкуренція, за винятком особливих випадків); справедливості (рівні можливості для всіх учасників); ефективності (економія бюджетних коштів). Доказом цього є дані [2], наведені в табл. 3.

У ряді країн електронні держзакупівлі вважають одним з важливих засобів економії бюджетних коштів, підвищення довіри до влади, свідчення прозорості її роботи, а також важливим заходом боротьби з корупцією. В той же час для успішного переходу до системи елек-

тронних держзакупівель необхідна розвинена ІКТ-інфраструктура і нормативно-правова база. На жаль, функціональність та ефективність системи тендерних торгів у нашій країні залишається на низькому рівні. Мають місце численні порушення законодавства, які дозволяють собі організатори конкурсів і з якими доводиться зіштовхуватися у своїй роботі практично кожному постачальнику. До цього часу не відпрацьований відповідний механізм контролю бюджетних закупівель, а порушення виявляються в ході кожної перевірки. Законом не передбачена відповідальність за негативні наслідки. Ця проблема постійно обговорюється як юристами, так і медичними та фармацевтичними фахівцями, але заходи з удосконалення системи тендерних закупівель лікарських засобів не дають вагомих результатів. Механізм реалізації держзамовлення в Україні поки далекий від досконалості, що підтверджується публікаціями у періодичних виданнях, де наводяться найпоширеніші помилки, і супроводжується виникненням різноманітних ризикових ситуацій, які потребують ретельного дослідження та вивчення [5—7, 11].

У зв'язку з вищевикладеним метою даного дослідження стало визначення й аналіз основних видів ризиків, характерних для процесу закупівлі лікарських засобів за бюджетні кошти. Для вирішення цього питання нами були проведені маркетингові дослідження серед лікувально-профілактичних закладів та оптових фармацевтичних фірм, що беруть участь у тендерних торгах.

За допомогою методу експертних оцінок, де респондентами виступили керівники 10-ти лікувально-профілактичних закладів Харкова і 10-ти крупно-оптових фірм фармацевтичної галузі, що постійно беруть участь у тендерах, нами було визначено види та ступінь загрози ризиків окремо для лікувально-профілактичних закладів та окремо для оптових фармацевтичних фірм у системі бюджетних закупівель ЛЗ. Одержані результати (табл. 4) свідчать, що до найбільш загрозливих ризиків для ЛПЗ можна віднести ризик незабезпечення державою необхідного фінансування; ризик, пов'язаний зі змінами в зовнішньому середовищі; ризик порушення планових строків поставки і ризик неоперативної доставки товару.

Аналіз ризиків показав, що лікувально-профілактичні заклади підвладні таким групам ризиків за ступенем загрози: мінімальний ризик становить 65,2 %, малий ризик — 13 %, середній ризик — 13 %, високий ризик — 4,4 %, максимальний ризик — 4,4 %.

Для оптових фармацевтичних фірм також існує ряд ризиків, що виникають у процесі бюджетних закупівель ЛЗ. Результати проведених досліджень відносно видів і ступеня загрози ризиків для фармацевтичних фірм наведено в табл. 5. Так, до найбільш загрозливих ризиків для фармацевтичних фірм були віднесені ризик невдалої організації збутової мережі, ризик непідготовки документів точно у строк, ризик появи нових фірм-конкурентів, ризик конку-

Таблиця 3

*Світові електронні державні закупівлі*

Країна	Частка державних закупівель з використанням системи електронної торгівлі у загальному обсязі держзакупівель, %	Економія бюджету, млн. євро
Швеція	20	100
Австралія	15—20	130
Ірландія	11	175
Норвегія	25	100
США	5	—
Німеччина	0,3	—
Росія	0,2	17

Таблиця 4

Результати експертних висновків щодо видів та ступеня загрози ризиків для лікувально-профілактичних закладів

Межа ризику	Найменування ризику
Мінімальний ризик, 0—1 бал	Ризик входження в договірні відносини з недієздатним або неплатоспроможним партнером Ризик затримки партнерами поточних договірних зобов'язань Ризик блокування договірних відносин з постачальником Ризик зайвої довіри постачальникові (готовність до передплати) Ризик незнаходження постачальників необхідних (або унікальних) ЛЗ Ризик незнаходження постачальників ЛЗ за запланованими раніше цінами Ризик відмови запланованих постачальників від підписаних контрактів на поставку ЛЗ Ризик укладання контрактів на певні обсяги поточного постачання ЛЗ Ризик пошкодження товару Ризик ненадання постачальником інформації про знаходження товару Крадіжка товару Ризик непорядності персоналу, відповідального за здійснення процедури закупівлі товару Ризик недостатньої кваліфікації персоналу Конфлікти між партнерами
Малі ризик, 1—3 бали	Ризик ненадходження вітчизняних постачальників (прийняття частини ризику при зовнішньоекономічній діяльності)
Середній ризик, 3—4 бали	Ризик неоперативності доставки товару Ризик організації вантажно-розвантажувальних робіт
Високий ризик, 4—6 балів	Ризик, пов'язаний зі змінами у зовнішньому середовищі (зміна ціни на ЛЗ, зміна податкового законодавства, коливання валютного курсу) Ризик порушення планових строків поставки
Максимальний ризик, 6—8 балів	Ризик незабезпечення державою необхідного фінансування
Критичний ризик, 8—10 балів	Не визначено

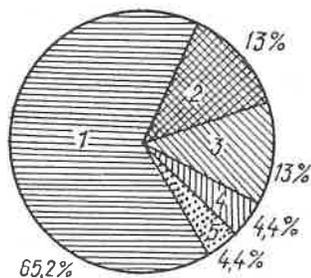


Рис. 1. Структура ризиків за ступенем їх загрози для діяльності лікувально-профілактичних закладів:

1 — мінімальний ризик, 2 — малий ризик, 3 — середній ризик, 4 — високий ризик, 5 — максимальний ризик

ренції з боку аналогів товарів, що реалізуються фірмою. Отже, система бюджетних закупівель підвладна впливу різноманітних ризиків, з яких для фармацевтичних фірм група мінімальних ризиків становить 36 %; малих ризиків — 36 %; середніх ризиків — 9,3 %; високих ризиків — 9,3 %; максимальних ризиків — 9,3 %.

Таким чином, процес тендерних торгів супроводжується виникненням певних ризиків, з яких найбільш загрозливими є:

- ризик порушення планових строків поставки;
- ризик, пов'язаний зі змінами у зовнішньому середовищі (зміна ціни на ЛЗ, зміна податкового законодавства, коливання валютного курсу);
- ризик незабезпечення державою необхідного фінансування;

- ризик неправильності підготовленої документації;
- ризик невідповідності документів точно у строк.

Аналіз структури ризиків за ступенем їх загрози свідчить, що велика частка ризиків знаходиться в межах мінімального або малого ризику (78,2 % — для ЛПУ та 72 % — для оптових фармацевтичних фірм). Це є доказом того, що система тендерних торгів є більш-менш опрацьованим механізмом; участь у системі бюджетних закупівель лікарських засобів дає змогу скоротити витрати, отримати якісний товар і професійного постачальника, з одного боку, та підвищити прибутковість організації, з другого. Але вітчизняні фармацевтичні фірми, які беруть участь у тендерах або тільки збираються це здійснити, повинні бути готові до різного роду несподіванок, серед яких мають місце вищезазначені ризики. Слід ретельно готувати документацію, прораховувати кож-

Таблиця 5

Результати експертних висновків щодо видів та ступеня загрози ризиків для оптових фірм фармацевтичної галузі, які беруть активну участь у тендерних торгах

Межа ризику	Найменування ризику
Мінімальний ризик, 0—1 бал	Ризик блокування договірних відносин зі споживачем Ризик помилкового ціноутворення Ризик неоперативності доставки товару Ризик підвищення вартості перевезення Ризик, пов'язаний з безпекою перевезення Ризик організації тимчасового зберігання Крадіжка товару Невідповідний рівень моральності персоналу
Малий ризик, 1—3 бали	Ризик входження в договірні відносини з неієздатним або неплатоспроможним партнером Ризик затримки партнерами поточних договірних зобов'язань Ризик недостатньої кваліфікації персоналу Ризик неправильної організації й одержання неадекватних результатів маркетингових досліджень Ризик неефективної реклами Ризик організації вантажно-розвантажувальних робіт Конфлікти між партнерами
Середній ризик, 3—4 бали	Ризик неправильності підготовленої документації Ризик підвищення вартості товару після укладання договору
Високий ризик, 4—6 балів	Ризик невдалої організації збутової мережі (невдале розташування складу, неоперативність доставки та ін.) Ризик непередбаченої документації точно у строк
Максимальний ризик, 6—8 балів	Ризик появи нових фірм-конкурентів Ризик конкуренції з боку аналогів товарів, які реалізує фірма
Критичний ризик, 8—10 балів	Не визначено

ний етап від початку процесу торгів до закінчення поставок ЛЗ до лікувального закладу. Необхідно прогнозувати фінансові можливості, часовий та людський фактори, бути готовими управляти ситуацією в разі виникнення ризику та його наслідків.

Проведена робота дає вітчизняним підприємцям уявлення про ризики, що супроводжують процес бюджетних закупівель лікарських засобів, та звертає увагу на необхідність їх урахування, розробку системи запобігання або управління ризиковими ситуаціями. За результатами проведеного обстеження ризикованості системи державних закупівель лікарських засобів нами планується подальше моделювання ризиків, що виникають у посередницьких фірм при виборі ділового партнера, який фінансується за рахунок держави.

## Висновки

1. Узагальнено дані літератури відносно класифікації ризиків та основних положень бюджетних закупівель лікарських засобів.

2. Виявлені кількість, види та ступінь загрози ризиків для учасників системи бюджетних закупівель лікарських засобів, зокрема для лікувально-профілактичних закладів. Аналіз ризиків для ЛПЗ показав, що до найбільш загрозливих можна віднести ризик незабезпечення необхідного фінансування; ризик, пов'язаний зі змінами в зовнішньому середовищі (зміна ціни на ЛЗ, зміна податкового законодавства, коливання валютного курсу); ризик порушення планових строків поставки; ризик неоперативної доставки товару.

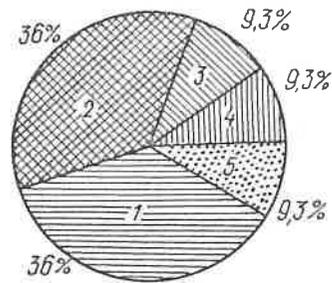


Рис. 2. Структура ризиків за ступенем їх загрози для діяльності оптових фармацевтичних фірм:

1 — мінімальний ризик, 2 — малий ризик, 3 — середній ризик, 4 — високий ризик, 5 — максимальний ризик

3. Встановлені кількості, види та ступінь загрози ризиків для оптових фірм, які беруть активну участь у тендерних торгах. Проведений аналіз ступеня загрози ризику свідчить про те, що для оптових фармацевтичних фірм найбільш загрозованими є ризик невдалої організації мережі збуту; ризик невідповідності документів точно у строк; ризик появи нових фірм-конкурентів.

1. Котлер Ф. Маркетинг менеджмент / Пер. с англ. О.А.Третьяк, Л.А.Волковой, Ю.Н.Каптуревского. — СПб.: «Питер», 1999. — 736 с.
2. Кристалый Б.Е., Травкин Ю.В. Электронное правительство. Опыт США. — М.: Эко-Трендз, 2003. — 224 с.
3. Мнушко З.М., Євтушенко О.М. // Фармац. журн. — 2003. — № 1. — С. 7—12.
4. Мнушко З.М., Євтушенко О.М. // Пріоритети організаційно-економічної науки та освіти у розвитку вітчизняної фармації: Матеріали наук.-практ. конф. (Харків, 3—4 березня 2005 р.). — Х.: Вид-во НФАУ, 2005. — 192 с.
5. Мнушко З.М., Волох Д.С., Шолойко Н.В. // Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матеріали наук.-практ. семінару (Харків, 26 листопада 2004 р.) / За ред. проф. О.І.Тихонова. — Х.: Вид-во НФАУ, 2004. — С. 322—323.
6. Мнушко З.М., Шолойко Н.В., Волох Д.С. // Фармац. журн. — 2005. — № 2. — С. 26—28.
7. Мнушко З.М., Шолойко Н.В., Пестун І.В. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Національного з'їзду фармацевтів України. — Х.: Вид-во НФАУ, 2005. — С. 881.
8. Посилкіна О.В., Євтушенко В.А. Методичні рекомендації щодо виконання практичних робіт з дисципліни «Економічний ризик і методи його вимірювання». — Х.: Вид-во НФАУ, 2000. — 112 с.
9. Посилкіна О.В., Толочко В.М. Фінансова діяльність хіміко-фармацевтичних підприємств. — Х.: Вид-во НФАУ, 2000. — 536 с.
10. Ульянов М. // Еженедельник «Аптека». — 2005. — № 31(502). — С. 5—7.
11. Устенко О.Л. Теория экономического риска: Монография. — К.: МАУП, 1997. — 164 с.
12. Фатхутдинов Р.А. Стратегический маркетинг: Учебник. — М.: ЗАО «Бизнес-школа» Интел-Синтез, 2000. — 640 с.
13. Geoff Kates. // Risk Professional. — 2000. — № 2/1. — P. 19—31.
14. In a State of Flux. Manufacturing Business Technology. — 2005. — № 11. — P. 32.
15. O'Hara, Terence. // Washington Post. — 2005. — № 11. — P. D1.

Надійшла до редакції 16.12.2006.

*Е.Н.Євтушенко, З.Н.Мнушко, Г.О.Харченко*

#### ОЦЕНКА РИСКОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ В СИСТЕМЕ БЮДЖЕТНЫХ ЗАКУПОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ключевые слова:** риск, бюджетные закупки, лекарственные средства

Изучены риски в системе бюджетных закупок лекарственных средств. Путем анкетирования исследованы виды, частота возникновения и степень угрозы рисков для лечебно-профилактических учреждений и фармацевтических фирм, которые принимают активное участие в тендерных торгах. Определен перечень наиболее угрожающих рисков, характерных для системы государственных закупок в фармации.

*О.М.Євтушенко, З.М.Мнушко, Г.О.Харченко*

#### ESTIMATION OF RISKS IN SYSTEM OF BUDGETARY PURCHASES OF MEDICATIONS

**Key words:** risk, budgetary purchases, medications

#### S U M M A R Y

Article is devoted to the risks in the system of budgetary purchases of medications. By the questioning the kinds and degree of threat of risks for polyclinic establishments and pharmaceutical firms which take active part in tenders is researched. The list of the most threatening risks for the system of government purchases in pharmacy is defined.

О.П.ВІКТОРОВ, д-р мед. наук, проф., І.І.БИКАНОВА, лікар

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска»,  
Головне управління охорони здоров'я та медичного забезпечення  
Київської міської державної адміністрації

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, еналаприл, вартість, доступність, побічна реакція

Серед усіх держав СНД Україна стала першою країною, в якій у 1999 р. Указом Президента була затверджена Національна програма з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (АГ). На її впровадження кардіологи поклали великі сподівання. За попередніми прогнозами завдяки цій програмі до 2008 р. цереброваскулярні захворювання і захворюваність ІХС повинні були знизитися на 13—18 %, а смертність від інсульту та інфаркту міокарда — на 10—16 %. За прогнозами окремих науковців, шляхом активного виявлення і лікування АГ смертність від інсультів можна знизити на 40—50 %, від ІХС — на 15—20 % [3].

Аналіз статистичних даних динаміки розповсюдженості хвороб у дорослого населення міста Києва (18 років і старші) за даними установ, підпорядкованих Головному управлінню охорони здоров'я (ГУОЗ) та Міністерству охорони здоров'я України, показав, що темпи зміни показника цереброваскулярних захворювань з 2001 до 2005 року становлять 26,9 %, а показника захворюваності ІХС — 15,4 %. Смертність від цереброваскулярних хвороб за останні п'ять років знизилася на 6,03 %, а смертність від ІХС зросла на 13,53 %.

У сучасній медицині існує правило, згідно з яким тільки практика є критерієм істини, тому теоретичні обґрунтування повинні бути підтвержені результатами клінічних досліджень.

Клінічно доведено, що антигіпертензивна профілактика і лікування АГ попереджають серйозні наслідки захворювань серцево-судинної системи та розвиток необоротних змін в органах та системах, а саме: цереброваскулярні захворювання, серцеву недостатність, прогресування ішемічної хвороби серця, ускладнення нирок.

Однією з досліджених у кардіології груп лікарських засобів є група інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Крім діуретиків та бета-адреноблокаторів, це препарати першого вибору для лікування АГ. Вони відносяться до провідної терапії групи сучасних антигіпертензивних лікарських засобів, входять до стандартів лікування різних груп артеріальної гіпертензії, мають широку доказову базу по обґрунтуванню їх ефективного застосування.

Результати багатоцентрових досліджень показали ефективність застосування для лікування АГ еналаприлу, який в організмі гідролізується з утворенням активного метаболіту — еналаприлату. Останній інгібує АПФ, порушуючи перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, який є потужним ендогенним вазопресорним агентом. Блокада ангіотензинперетворюючого ферменту еналаприлатом супроводжується вираженим антигіпертензивним ефектом, пов'язаним з периферичною вазодилатацією, зниженням концентрації у крові ангіотензину II та альдостерону, пригніченням пресорних (симпатоадреналової) і активацією депресорних (калікреїн-кінінової та простагландинової) систем організму,

підвищенням секреції судинного ендотеліального фактора. Препарат викликає поступове зниження систолічного та діастолічного АТ без зміни частоти серцевих скорочень і хвилинного об'єму крові (ХОК), зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, поліпшує коронарний кровоток.

Аналіз використання ІАПФ, проведений в Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска», показав, що серед інших ІАПФ за першочерговістю призначення еналаприл знаходиться на другому місці. Крім того, доведено, що еналаприл є препаратом помірної дії, адекватна гіпотензивна терапія даним препаратом дає можливість попередити підвищення АТ у пацієнтів різних вікових груп та забезпечити його цільовий рівень (9). Ці аргументи було враховано при централізованих закупівлях, які проводилися ГУОЗ Київської міської держадміністрації в 2004—2006 роках (табл. 1).

Таблиця 1

*Забезпеченість еналаприлом населення Києва за даними централізованих закупівель 2004—2006 років*

Рік	Сума, грн.	Кількість таблеток	Абсолютна кількість хворих	Витрати на одного хворого, грн	Вартість одиниці еналаприлу, грн.	Еквівалент еналаприлу на одного хворого, табл.
2004	34 243,00	163 540	622 874	0,054	0,175	0,31
2005	43 243,00	242 000	652 489	0,0667	0,141	0,47
2006	48 510,00	420 000	681 833	0,0711	0,115	0,62

Як видно з даних, наведених у табл. 1, за останні три роки кількість хворих, які користуються еналаприлом, щороку збільшувалася на 4,5 %. Відповідно обсяги закупівель еналаприлу прямопропорційно збільшувалися в середньому в 1,6 раза щорічно, що є еквівалентом кількості таблеток еналаприлу на одного хворого від 0,31 до 0,62 (щорічне збільшення в 1,4 раза). Це свідчить про те, що поступово еналаприл стає доступнішим до населення, що дасть можливість поліпшити якість життя більшій кількості пацієнтів. За результатами розрахунків, проведених в Інституті кардіології ім. М.Д.Стражеска, середня вартість лікування хворого на гіпертонічну хворобу становить  $5,65 \pm 1,76$  грн., хворого на ішемічну хворобу серця —  $6,93 \pm 0,44$  грн. [4].

Аналіз вартості еналаприлу різних виробників та різних форм випуску доводить його доступність для різних соціальних верств населення (табл. 2).

За даними В.Ю.Мареева [1], в Росії застосування еналаприлу у хворих з клінічно вираженими стадіями ХСН протягом року заощаджує до 1387 руб. на одного пацієнта через скорочення витрат на вимушену госпіталізацію, пов'язану з декомпенсацією ХСН або з іншими причинами. Еналаприл є одним з доступних засобів адекватного поліпшення якості життя хворих з серцево-судинними захворюваннями [8].

Проведений аналіз вартості закупівель еналаприлу в Києві та на фармацевтичному ринку України свідчить про актуальність та доступність цього лікарського засобу як для мешканців міста Києва, так, можливо, і для населення України в цілому.

Крім доступної вартості еналаприлу, у багатьох дослідженнях був продемонстрований позитивний вплив еналаприлу на підвищення толерантності до фізичного навантаження. Так, ефективність і безпечність еналаприлу (в дозі 5—20 мг/добу) оцінювали у 20 хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II—III функціонального класу (фк). Через три місяці спостереження встановлено зниження фк ХСН на 20,8 % і збільшення потужності витриманого фізичного навантаження на 27,7 % [2]. Завдяки судинорозширювальній дії еналаприл знижує периферичний опір (постнавантаження), тиск заклинювання в легневих капілярах (переднавантаження) та опір у легневих судинах; збільшує ОК і підвищує толерантність до фізичних навантажень.

Таблиця 2

Середня вартість еналаприлу фірм-виробників фармацевтичного ринку України станом на 01.06.06 року

Торгова назва	Форма випуску	Фірма-виробник	Вартість, грн.
«Еналаприл»	Табл. 10 мг № 20	«Нетофарм»	6,39
«Еналаприл»	Табл. 0,01 г № 20	«Астрофарма»	3,08
«Еналаприл»	Табл. 10 мг № 20	«Лекхім-Харків»	3,33
«Еналаприл»	Табл. 0,01 г № 20	«Лубнифарм»	2,7
«Еналаприл»	Табл. 10 мг № 20	«Львівтехнофарм»	2,92
«Еналаприл»	Табл. 0,01 мг № 20	«Свема»	2,93
«Еналаприл»	Табл. 10 мг № 20	«У-фарма»	3,51
«Еналаприл-Дарниця»	Табл. 10 мг № 20	«Дарниця»	3,44
«Еналаприл-Здоров'я»	Табл. 0,01 г № 20	«Здоров'я»	3,26
«Еналаприл-КМП»	Табл. 0,01 г № 20	«Київмедпрепарат»	2,92
«Еналаприл-Н.С.»	Табл. 0,01 г № 20	«Щелковський вітамінний завод»	2,19
«Еналаприл-Фармак»	Табл. 10 мг № 20	«Фармак»	3,03
«Еналаприл Н»	Табл. № 20	«Львівтехнофарм»	3,38
«Еналаприл НЛ»	Табл. № 20	—»—	3,22
«Еналаприл НЛ-Здоров'я»	Табл. № 20	«Здоров'я»	3,52
«Еналаприл-Н-Здоров'я»	Табл. № 20	—»—	3,68
«Еналаприл-Фармак»	Табл. 5 мг № 20	«Фармак»	1,57
«Еналаприл»	Табл. 5 мг № 20	«Нетофарм»	4,68
«Еналаприл»	Табл. 0,005 г № 20	«Лубнифарм»	1,71
«Еналаприл»	Табл. 5 мг № 20	«У-фарма»	2,97
«Еналаприл-Авант»	Табл. 5 мг № 20	«Авант»	1,58
«Еналаприл»	Табл. 0,02 г № 20	«Астрофарма»	4,97
«Еналаприл-КМП»	Табл. 0,02 г № 20	«Київмедпрепарат»	5,46
«Еналаприл-Авант»	Табл. 2,5 мг № 20	«Авант»	1,50
«Еналаприл»	Табл. 0,01 г № 10	«Лубнифарм»	1,33
«Еналаприл»	Табл. 5 мг № 10	«Львівтехнофарм»	0,92
«Берліприл 5»	Табл. 5 мг № 30	«Berlin Chemie»	7,89
«Берліприл 10»	Табл. 10 мг № 30	—»—	11,85
«Берліприл 20»	Табл. 20 мг № 30	—»—	17,59
«Інворил»	Табл. 10 мг № 10	«Ranbaxi»	2,97
«Міоприл»	Табл. 10 мг № 10	«Unique»	1,99
	Табл. 10 мг № 100	—»—	18,84
	Табл. 5 мг № 100	—»—	10,52
«Ренітек»	Табл. 10 мг № 14	«Merck Sharp & Dohme»	10,97
	Табл. 20 мг № 14	—»—	21,74
	Табл. 20 мг № 28	—»—	44,16
	Табл. 5 мг № 14	—»—	9,19
	Табл. 5 мг № 28	—»—	18,37
«Едніт»	Табл. 10 мг № 20	«Gedeon Richter»	8,2
	Табл. 2,5 мг № 20	—»—	4,79
	Табл. 2,5 мг № 28	—»—	7,42
	Табл. 20 мг № 20	—»—	14,03
	Табл. 20 мг № 28	—»—	17,79
	Табл. 5 мг № 20	—»—	6,2
«Енал-10»	Табл. 10 мг № 20	«Sinmedik»	3,91
«Енал-2,5»	Табл. 2,5 мг № 20	—»—	2,46
«Енал-5»	Табл. 5 мг № 20	—»—	3,47
«Енам»	Табл. 10 мг № 20	«Dr. Reddys»	5,56
	Табл. 2,5 мг № 20	—»—	2,19
	Табл. 5 мг № 20	—»—	3,2
«Енап»	Р-н/ін. 1,25 мг/мл Амп. 1 мл № 5	«KRKA»	40,05
	Табл. 10 мг № 20	—»—	9,99
	Табл. 2,5 мг № 20	—»—	6,38
	Табл. 20 мг № 20	—»—	16,24
	Табл. 5 мг № 20	—»—	7,52
«Енап-Н»	Табл. 10 мг+25 мг № 20	—»—	14,24
«Енап-НЛ»	Табл. 10 мг+12,5 мг № 20	—»—	13,25
«Енаприл-10»	Табл. 10 мг № 20	«Intas Pharmaceuticals»	—
«Енаприл-5»	Табл. 5 мг № 20	—»—	—
«Енаприл-Н»	Табл. 10 мг+2,5 мг № 20	—»—	8,62
	Табл. 5 мг+12,5 мг № 20	—»—	4,6

Разом з тим, крім визначених фармакотерапевтичних ефектів при медичному застосуванні еналаприлу можуть виникати різні прояви побічних реакцій (ПР), які знижують ефективність лікування та впливають на якість життя кожного з пацієнтів, що необхідно обов'язково враховувати у клінічній практиці. До цього слід додати, що це має ще соціальну і витратну складові.

За даними аналізу зареєстрованих відділом фармначмеду ДФЦ МОЗ України спонтанних повідомлень про ПР, еналаприл займає перше місце за частотою випадків ускладнень їх терапії серед препаратів, що входять до класу ІАПФ. З них у 15,4 % випадків хворим призначався еналаприл зарубіжного виробництва.

ПР найчастіше виникали у жінок (84,8 %), ніж у чоловіків (15,2 %). При комплексному лікуванні побічні реакції виникали в 1,5 раза частіше.

Переважає більшість небажаних проявів фармакотерапії виникала у жінок 65 років та старших вікових груп (69,2 %).

Для вивчення причин виникнення ПР у жінок похилого віку в разі застосування еналаприлу було проведено їх анкетування. Результати анкетування показали, що у 75 % опитаних віком понад 65 років, які приймали еналаприл і мали ускладнення у вигляді різних клінічних проявів, супутньою патологією була патологія нирок — хронічний нефрит. Відомо, що при ХПН еналаприл може накопичуватись і викликати ПР. Так, при клубочковій фільтрації менше 30 мл/год концентрація еналаприлу достовірно зростає в 1,9 раза.

Незважаючи на порівняно малу вибірну кількість проаналізованих випадків ПР (13 випадків), результати, отримані у жінок похилого віку, безумовно, вимагають поглибленого аналізу причин їх виникнення, що дозволить удосконалити профілактичні заходи щодо попередження ПР і підвищення якості та безпеки лікування хворих.

Серед усіх проаналізованих випадків виявлена така структура порушень функцій та систем: найчастіше виникають порушення функції дихальної системи (55,5 %), зафіксовані в повідомленнях як ускладнення у вигляді домінування сухого кашлю, порушення серцево-судинної системи у вигляді серцебиття з задихом (39,6 %), а також шкірні прояви у вигляді алергії (35,1 %), що є підставою для відміни еналаприлу.

Термін тривалості лікування еналаприлом до початку ПР коливався від 50 хв до 12 діб. У всіх випадках ПР підозрюваний лікарський засіб еналаприл відмінявся.

Отримані дані відрізняються від результатів у дослідженні SOLVD, в яких частота відміни еналаприлу через кашель становила 3,5 %, в контролі — 1,4 %, тобто з поправками на плацебо — 1,9 % [9].

Нами було виявлено, що додаткова медикаментозна терапія з різними строками застосування призначалась у 38,5 % випадків: одноразово — 92,4 % та протягом трьох днів — 7,6 %. Вартість додаткової медикаментозної терапії коливалася від 0,79 грн. при монотерапії до 8,07 грн. при призначенні трьох та більше ЛЗ. Результатом корекції у 100 % випадків було видужання без подальших наслідків.

Слід зазначити, що частота випадків ПР суттєво зменшується при застосуванні еналаприлу в комбінації з діуретиками: порушень функції дихання не було виявлено; кардіальні ускладнення становили 13,7 %, що нижче за умов монотерапії на 25,9 %; кількість шкірних проявів зменшилася на 28,3 % і становила 6,8 %.

Разом з тим слід зазначити, що застосування еналаприлу дозволяє надійно пригнічувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підсилює вазодилататорні ефекти калікреїн-кінінової системи, призводить до зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, викликає зменшення товщини стінок

резистентних артерій і збільшення їх просвіту, сприяє встановленню порушеної вазомоторної функції ендотелію артерій та артеріол [5, 6].

І хоча на сьогодні ми ще не маємо в повному обсязі відповідей на всі питання щодо передбачених можливих різних ПР при призначенні еналаприлу, виходячи з оцінки ризик—користь, інтерес до препарату вимагає подальших досліджень, результати яких найближчим часом допоможуть практичним лікарям в його ефективному та безпечному застосуванні.

## Висновок

Проведений кількісний аналіз медичного використання еналаприлу в ЛПЗ міста Києва та наведені приклади свідчать як про його переваги так і про існуючі проблеми доказової медицини.

Акцентовано увагу на побічних реакціях, що зустрічаються у вигляді системних порушень функції дихання та серцево-судинної діяльності, а також проявів з боку шкіри, які необхідно враховувати в медичній практиці.

1. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Рус. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 56—61.
2. Агеев Ф.Т. // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 1. — С. 1—6.
3. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. — Днепропетровск, 2000. — С. 52.
4. Корнацький В.М., Шевченко О.М. Вартість та ціноутворення кардіологічної допомоги в Україні. — К., 2005. — С. 120, 123.
5. Сидоренко Б.А., Преображенський Д.В. // Кардіологія. — 2000. — Т. 40, № 2. — С. 74—82.
6. Сидоренко Б.А., Преображенський Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ч. III. Ингибиторы АПФ и блокаторы АГ-1 ангиотензиновых рецепторов. — М., 2001. — С. 164.
7. Сычев О.С., Сиренко Ю.Н., Гранич В.Н. и др. // Лікування та діагностика. — 1997. — Спецвипуск. — С. 12—15.
8. Укр. кардіол. журн. Додаток 2. — 2005. — С. 13.
9. The Consensus Trial Study Group Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // New Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — Н. 1429—1435.
10. Topol E. // Cardiology in the 21<sup>st</sup> century Eur. Heart. J. — 2000. — Vol. 2 (Suppl. E). — P. 18—27.

Надійшла до редакції 26.12.2006.

*А.П.Викторов, И.И.Быканова*

## ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эналаприл, стоимость, доступность, побочная реакция

Проведен количественный анализ использования эналаприла в ЛПУ Киева и приведены примеры его преимуществ, существующие в доказательной медицине. Акцентируется внимание на побочных реакциях, которые необходимо учитывать в медицинской практике.

*O.P. Viktorov, I.I. Bikanova*

## THE PHARMACOECONOMICAL PARTICULARS OF THE MEDICAL TREATMENT BY ENALAPRIL

**Key words:** an arterial hypertension, enalapril, cost, availability, collateral reaction

## S U M M A R Y

In clause the quantitative analysis of use enalapril in medical preventive clinic of Kiev is lead and examples of its advantages what exist in demonstrative medicine are resulted. It is brought to a focus to lacks which meet in the form of collateral reactions what are necessary for considering in a medical practice.

УДК 615.12:339.18

*М.М.НІКОНОВ, асистент, В.О.ШАПОВАЛОВА, д-р фармац. наук, проф.,  
В.В.ШАПОВАЛОВ, д-р фармац. наук, проф.*

*Національний фармацевтичний університет*

## ОРГАНІЗАЦІЙНО-ПРАВОВІ ТА ОСВІТНЬО-КВАЛІФІКАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ПІДГОТОВКИ СПЕЦІАЛІСТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНОСТЯМИ «ПРОВІЗОР-КЛІНІЧНИЙ», «ПРОВІЗОР-СУДОВИЙ»

**Ключові слова:** фармацевтичне право, підготовка спеціалістів фармації

Інтегрування України до світової спільноти, розвиток фармацевтичної галузі та фармацевтичного бізнесу, суттєве збільшення кількості суб'єктів обігу, які займаються виробництвом, постачанням, транспортуванням, зберіганням, реалізацією, контролем якості лікарських засобів, викликало потребу не тільки високих темпів нарощування кількісного складу кваліфікованих працівників у сфері фармації, але і підвищення рівня якості їхньої фахової підготовки. Керівники державних органів, зокрема Міністерства охорони здоров'я та Міністерства освіти і науки, це добре розуміють, дивляться в майбутнє і приділяють неабияку увагу фармацевтичній освіті, поліпшенню матеріально-технічної бази, розширенню науково-практичної діяльності, вдосконаленню навчально-методичного процесу. Не випадково сьогодні в Україні у більшості медичних вузів є повноцінні фармацевтичні факультети. Створюються нові наукові школи, кристалізуються нові теоретичні погляди і практичні підходи [11].

Одним з напрямків, зумовлених змінами у фармацевтичній галузі, стала підготовка спеціалістів за спеціальністю «провізор-клінічний», а для правоохоронних органів уже сьогодні необхідно готувати спеціалістів за спеціальністю «провізор-судовий» («провізор-криміналіст») [10].

Постановою Кабінету Міністрів України № 507 від 24 травня 1997 р. затверджено «Перелік напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями». Згідно з цією Постановою за напрямком «фармація» здійснюється підготовка спеціалістів з таких спеціальностей, як «технологія парфумерно-косметичних засобів», «аналітичний контроль якості хімічних лікарських сполук», «технологія фармацевтичних препаратів», «виробництво фармацевтичних препаратів», «клінічна фармація» [8].

У наказі МОЗ України № 385 від 28.10.2002 р. «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» передбачено посади провізорів клінічних з провізорською спеціальністю «клінічна фармація» [4, 7].

Міністерство освіти і науки України своїм наказом № 363 від 16.06.2005 р. «Про затвердження змін до Переліку напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями» до напрямку підготовки спеціалістів фармації ввело спеціальність «клінічна фармація» [2].

Відповідно до Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» та з метою подальшого вдосконалення атестації спеціалістів

фармації наказом МОЗ України № 231 від 31 липня 1998 р. затверджено номенклатуру провізорських спеціальностей, у т.ч. спеціальність «провізор клінічний» [5].

У зв'язку зі змінами в законодавчих нормативно-правових актах, а також в Міждержавній стандартній класифікації професій (ISCO-88), за пропозиціями міністерств та інших центральних органів виконавчої влади, зумовленими техніко-технологічними, структурними та управлінськими змінами в економіці, адміністративною, аграрною й освітянською реформами, в Україні з 01.06.1996 р. згідно з наказом Держстандарту України № 257 від 27.05.1995 р., запроваджено Державний класифікатор професій ДК 003-95 «Класифікатор професій» (ДСТУ 3739-98). Класифікатор професій — це складова державної системи класифікації та кодування техніко-економічної та соціальної інформації, де наведено коди і назви професійних групувань (розділів, підрозділів, підкласів та груп професій) [1, 6].

Розбіжності в зазначених та в ряді інших документів (наприклад, наказі МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я», де передбачена посада клінічного провізора) відносно назви спеціальності та професії «провізор клінічний» зумовили актуальність цього питання для керівників закладів охорони здоров'я та при проведенні процедури ліцензування у сфері обігу лікарських засобів [3].

Відповідність кваліфікації фахівців аптечних закладів правильному найменуванню професій та посад працівників, яких приймають на роботу, безпосередньо пов'язана з п. 2 ст. 40 «Кодексу законів про працю» (КЗпП) України, який визначає, що розірвання трудового договору до закінчення строку його чинності з ініціативи власника або уповноваженого ним органу можливе в разі виявленої невідповідності працівника займаній посаді або виконуваній роботі внаслідок недостатньої кваліфікації, що перешкоджає продовженню даної роботи. Виконання окремих видів робіт (наприклад провізорами) потребує наявності документа (диплома) про освіту, присвоєння відповідної кваліфікації, тобто посвідчення про проходження протягом останніх п'яти років атестації на підтвердження фаху або присвоєння (підтвердження) кваліфікаційної категорії. Позбавлення працівника права на виконання певної роботи може бути підставою для його звільнення через невідповідність займаній посаді або виконуваній роботі з дотриманням правил ч. 2 ст. 40 КЗпП України і порядку звільнення за відсутності можливості переведення на іншу роботу, яка потребує кваліфікації молодшого спеціаліста.

Керівникам підприємств (аптек), регуляторних, контролюючих та правоохоронних органів доводиться стикатися з такими поняттями, як «робота», «кваліфікація», «професія», що відрізняються за змістовим значенням. У «Класифікаторі професій» наведено такі визначення цих понять:

*робота* — певні завдання та обов'язки, що виконані, виконуються або повинні виконуватися однією особою;

*кваліфікація* — здатність виконувати завдання та обов'язки певної роботи. Кваліфікація визначається назвою професії (провізор, провізор клінічний, провізор судовий тощо);

*професія* — здатність виконувати роботу, що вимагає від особи певної кваліфікації.

Найменування роботи і посади завжди повинні відповідати роботі, що виконується.

У зв'язку з тим, що у розділі «Групи професій» «Класифікатора професій» назва професії «2224 2» відтворена як «провізор клінічний», необхідно вирішити

питання про те, щоб у дипломах спеціалістів, які отримали вищу освіту та пройшли інтернатуру за цією спеціальністю, назва професії була зазначена відповідно до «Класифікатора професій», тобто «провізор клінічний», що виключить у подальшому проблеми з працевлаштуванням та ліцензуванням діяльності цієї категорії спеціалістів фармації. Тим більше, що згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 1247 від 7 серпня 1998 р. «Про розроблення державних стандартів вищої освіти» перелік напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями, формується з урахуванням [9]:

1) вимог державних нормативних документів, що регламентують суспільний поділ праці в Україні, а саме:

- «Державного класифікатора професій»;
- «Державного класифікатора видів економічної діяльності»;
- «Міжнародної стандартної класифікації освіти»;

2) вимог «Державного класифікатора професій» щодо встановлення освітньо-кваліфікаційних рівнів спеціальностей;

3) відображення у назвах спеціальностей освітньо-кваліфікаційних рівнів: «бакалавр», «спеціаліст-магістр» — узагальненого об'єкта діяльності фахівця, а у назвах спеціальностей — виробничої функції, яку здійснює фахівець, та предмета його діяльності — освітньо-кваліфікаційного рівня «молодший спеціаліст» [9].

## Висновки

1. Вивчено організаційно-правові та освітньо-кваліфікаційні рівні підготовки спеціалістів за спеціальністю «провізор-клінічний», «провізор-судовий» («провізор-криміналіст»). Доведено, що необхідно вирішити питання про те, щоб у дипломах спеціалістів, які отримали вищу освіту та пройшли інтернатуру за спеціальністю «провізор-клінічний», назва професії була вказана відповідно до «Класифікатора професій», тобто «провізор клінічний».

2. Необхідно розробити освітньо-кваліфікаційні рівні підготовки спеціалістів за спеціальністю «провізор-судовий» («провізор-криміналіст»).

1. Наказ Держстандарту України № 257 від 27.05.1995 р. «Про затвердження Державного класифікатора професій ДК 003-95 «Класифікатор професій».
2. Наказ МОЗ України № 363 від 16.06.2005 р. «Про затвердження змін до Переліку напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями» // <http://zakonl.rada.gov.ua>
3. Наказ МОЗ України № 33 від 23.02.2000 р. «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я» // [www.nau.kiev.ua](http://www.nau.kiev.ua)
4. Наказ МОЗ України № 385 від 28.10.2002 р. «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» // <http://zakonl.rada.gov.ua>
5. Наказ МОЗ України № 231 від 31 липня 1998 р. «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів» // *Юридические аспекты фармации.—Х.: Мегаполис, 1999. — С. 498.*
6. Національний класифікатор України. Класифікатор професій. — К.: Соціформ, 2005. — 615 с.
7. Положення «Про Міністерство охорони здоров'я України» № 918 від 24.07.2000 // <http://zakonl.rada.gov.ua>
8. Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Переліку напрямів та спеціальностей, за якими здійснюється підготовка фахівців у вищих навчальних закладах за відповідними освітньо-кваліфікаційними рівнями» № 507 від 24.05.1997 р. // <http://zakonl.rada.gov.ua>
9. Постанова Кабінету Міністрів України «Про розроблення державних стандартів вищої освіти» № 1247 від 7 серпня 1998 р. // <http://zakonl.rada.gov.ua>
10. Черных В.П., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В. Судебный провизор: аспекты его подготовки на базе Национальной фармацевтической академии Украины. — М., 2001. — С. 731.
11. Черных В.П., Шаповалова В.О., Гриценко И.С. та ін. Розробка концепції підготовки спеціалістів для правоохоронних органів. — Х.: Вид-во НФАУ, 2002. — С. 282—283.

Надійшла до редакції 14.09.2006.

ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВЫЕ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНО-КВАЛИФИКАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОДГОТОВКЕ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ «ПРОВИЗОР-КЛИНИЧЕСКИЙ», «ПРОВИЗОР-СУДЕБНЫЙ»

**Ключевые слова:** фармацевтическое право, подготовка специалистов фармации

Изучены организационно-правовые аспекты подготовки специалистов по специальности «провизор-клинический», «провизор-судебный» («провизор-криминалист»).

*N.M.Niconov, V.O.Shapovalova, V.V.Shapovalov*

ORGANIZATIONAL AND LEGAL AND EDUCATIONAL AND QUALIFICATION ASPECTS OF PREPARATION OF SPECIALIST'S FOR PHARMACY «THE CLINICAL PHARMACIST» AND «FORENSIC PHARMACIST»

**Key word:** pharmaceutical law, preparation specialist's for pharmacy

The organizational & legal aspects of preparation of specialists are studied on specialty «the clinical pharmacist», «the forensic pharmacist» («pharmacist-criminal lawyer»).

## **АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ФАРМАЦІЇ**

УДК 615.012:658.7

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

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

### **ФОРМАЛІЗАЦІЯ ТА ОПИС МАТЕРІАЛЬНОГО ПОТОКУ В СИСТЕМІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ**

**Ключові слова:** логістика, матеріальний потік, логістична система, медикаментозне забезпечення, лікарські засоби, військовослужбовці

**Постановка проблеми в загальному вигляді.** Якість забезпечення медичних закладів та підрозділів Збройних Сил України (ЗСУ) лікарськими засобами безпосередньо впливає на якість роботи з лікування та надання медичної допомоги військовослужбовцям. На сьогодні фахівцями військової фармації здійснюється активний пошук нових ефективних форм та методів організації постачання ліків в умовах переходу Українського війська до територіального принципу медичного забезпечення.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Аналіз наукових досліджень та публікацій за останні 5—7 років показав, що проблема оптимізації медикаментозного забезпечення військовослужбовців постійно обговорювалася в колі науковців та практиків військово-медичного постачання. Дослідниками вирішувалися такі питання:

- розробка номенклатури та норм постачання лікарських засобів на мирний та воєнний час [14];
- уніфікація організаційно-штатної структури та стандартизація діяльності закладів і підрозділів медичного постачання [14, 15];
- маркетингові дослідження можливостей фармацевтичного ринку України [10];
- запровадження формулярів та страхових переліків лікарських засобів на основі фармакоекономічних досліджень [10];
- застосування логістичних підходів, зокрема принципу ефективності в організації медичного постачання [2];
- удосконалення інформаційного забезпечення управління медичним постачанням [4];
- удосконалення системи обліку військово-медичного майна [3];
- оптимізація діяльності військово-медичних складів [17].

Одним з найперспективніших із зазначених вище напрямків підвищення ефективності військово-медичного постачання, на нашу думку, є створення логістичної системи забезпечення ЗСУ лікарськими засобами та іншим медичним майном. Застосування концепції логістики в організації постачання ліків надасть можливість прискорити рух медикаментів до місця призначення та значно скоротити загальні витрати на цей процес [1, 13].

Проте системних логістичних досліджень з питань медикаментозного забезпечення військовослужбовців в умовах єдиного військово-медичного простору до цього часу проведено не було.

**Формулювання цілей статті.** Метою даної роботи є формалізація та описання матеріального потоку в системі медикаментозного забезпечення військовослужбовців як основного об'єкта вивчення теорії логістики, що дозволить у подальшому розробити логістичну систему організації постачання військ лікарськими засобами.

## **Викладення основного матеріалу**

*Теоретична частина.* Як було зазначено вище, об'єктом теорії логістики є матеріальні та відповідні їм інформаційні, фінансові або сполучені потокові процеси господарсько-економічної та іншої діяльності, що організуються в потоки. При цьому потік визначають як направлений рух сукупності будь-чого умовно однорідного, наприклад, будь-яких процесів, продукції, інформації, фінансів, матеріалів, ресурсів тощо. Предметною сферою логістики є сторони, аспекти організаційно-економічного удосконалення (оптимізації) потокових процесів різної природи. Відповідно предметом пошуку, вивчення та досліджень теорії логістики є оптимізація матеріальних і відповідних їм інформаційних та фінансових потоків. При цьому сфера, наприклад, постачальної діяльності штучно обмежується деяким постачальним циклом, який, у свою чергу, розглядається як багатошаровий замкнутий потоковий процес, що складає системоутворювальну основу об'єкта, так звану логістичну систему. Межі логістичної системи постачання визначаються постачальним циклом, який включає процеси здійснення закупівель матеріально-технічних засобів, їх складування, зберігання, організаційно-технічного розподілу, транспортування та ін.

Конкретизовані в потоки об'єкти теорії логістики мають субстантну (субстрактну) класифікацію і модельні (як вербальні, так і формалізовані) описи разом із супутніми змістовними (специфічними та динамічними) їх характеристиками. Матеріальний потік — це матеріальні об'єкти, що знаходяться у стані руху і до яких застосовуються логістичні операції та/або функції, пов'язані з фізичним переміщенням у просторі: навантаження, розвантаження, затарування, перевезення, сортування, консолідація, розподіл тощо. Якщо

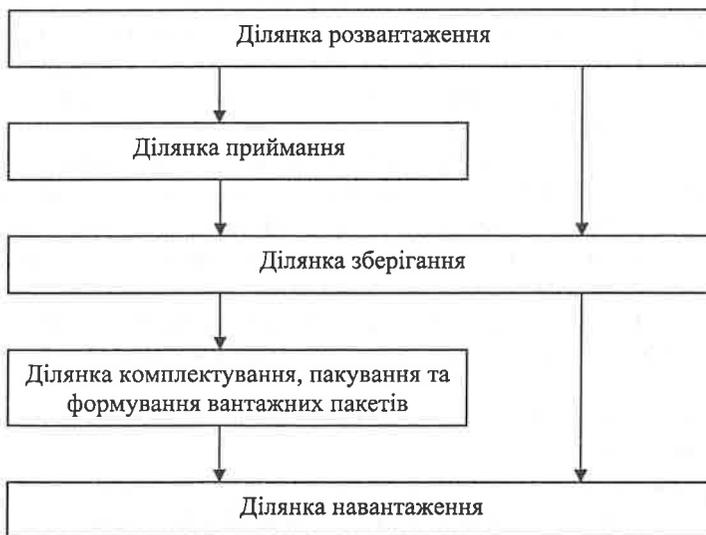
продукція не знаходиться у стані руху, то вона переходить у запас, тобто матеріальний потік, що розглядається в певні проміжки часу, є запасом матеріальних ресурсів, незавершеної або готової продукції.

При формалізації матеріальний потік представляють як сукупність об'єктів, що сприймається як єдине ціле, існує як процес на деякому тимчасовому інтервалі та вимірюється в абсолютних одиницях за певний період часу. Параметри потоку — це параметри, що характеризують кількість об'єктів, які є в наявності в деякий конкретний момент часу і вимірювані в абсолютних одиницях. Основні параметри, що характеризують потік, такі: його початковий і кінцевий пункти, геометрія (траєкторія) і довжина (міра траєкторії) шляху, швидкість та час руху, проміжні пункти, інтенсивність [13].

**Практична частина.** Поняття матеріального потоку є ключовим у логістиці [1, 13]. Матеріальні потоки в системі військово-медичного постачання, вагомою складовою якої є медикаментозне забезпечення, утворюються в результаті транспортування, вантажно-розвантажувальних робіт, складування, фасування, виготовлення лікарських форм та виконання інших матеріальних операцій з лікарськими засобами та виробами медичного призначення, починаючи від постачальника (виробника) аж до кінцевого споживача [5—9, 11, 12, 16]. Матеріальні потоки можуть проходити між різними закладами (елементами) системи медичного постачання ЗСУ (макрологістичної системи) або всередині одного закладу (мікрологістичної системи). Одним з найважливіших елементів логістичних систем є склади [1]. Тому перш ніж сформулювати визначення матеріального потоку в системі (підсистемі) медикаментозного забезпечення військовослужбовців розберемо конкретний приклад матеріального потоку, що проходить всередині окремого закладу медичного постачання, а саме — всередині військово-медичного складу (схема 1).

Схема 1

Принципова схема матеріального потоку на військово-медичному складі



На схемі 1 наведена принципіву схема матеріального потоку на медичному складі Міністерства оборони [5, 8, 16]. У господарсько-економічних системах склад є найтипівішим об'єктом, що зустрічається на шляху руху матеріального потоку від первинного джерела сировини до кінцевого споживача. В нашому випадку медикаменти та вироби медичного призначення, що надходять від постачальників та військових частин, після розвантаження можуть бути направлені безпосередньо на зберігання у сховище відділу зберіган-

ня або потрапити на ділянку зберігання, заздалегідь пройшовши приймання в контрольно-експертному відділі. При цьому велику кількість однорідного товару після розвантаження доцільно направляти відразу на зберігання. На ділянку приймання повинна надходити лише невелика вибіркова партія товару, що приймається.

Шляхи руху медичних вантажів із зони зберігання на ділянку навантаження також можуть бути різними. На схемі 1 зображено два варіанти:

*a* — ділянка зберігання — ділянка навантаження; *b* — ділянка зберігання — ділянка комплектування, упаковки і формування вантажних пакетів — ділянка навантаження.

Максимально знизити складські витрати можна, направляючи лікарські засоби та вироби медичного призначення із зони зберігання відразу в зону навантаження (схема 1). Це означає відмову від операцій підбирання асортименту, упаковки та формування вантажних пакетів в експедиційному відділі військово-медичного складу.

По шляху руху вантажу лікарських засобів та медичних виробів з ним здійснюються різноманітні, так звані логістичні операції: розвантаження, укладання на піддони, переміщення, розпаковування, огляд, перерахування, укладання на зберігання тощо. Обсяг робіт по окремій операції, розрахований за певний проміжок часу, за місяць, за рік, є матеріальним потоком по відповідній операції. Якщо вартість виконання тієї або іншої операції на військово-медичному складі точно відома і загальні складські витрати можна представити у вигляді суми витрат на виконання окремих операцій, то, змінюючи маршрут руху потоку лікарських засобів та медичних виробів усередині медичного складу, витрати можна мінімізувати. На складах матеріальні потоки розраховують, як правило, для окремих ділянок [1]. Для цього підсумовують обсяг робіт по всіх логістичних операціях, здійснюваних на даній ділянці. Пошук прийняттого компромісу можливий лише при налагодженій системі обліку витрат, що дозволяє формувати інформацію про найбільш значущі витрати, які виникають у процесі виконання логістичних операцій, а також про характер взаємодії цих витрат.

У практичній діяльності матеріальний потік називають, як правило, вантажним потоком. Сукупний матеріальний потік для всього закладу медичного постачання визначається підсумовуванням матеріальних потоків, що проходять на окремих ділянках цього закладу.

*Матеріальним потоком у системі (підсистемі) медикаментозного забезпечення військовослужбовців* ми називаємо вантажі лікарських засобів, що розглядаються у процесі застосування до них різних логістичних операцій, які віднесені до тимчасового інтервалу. Виділення всіх операцій на шляху просування медикаментів через транспортні, складські, аптечні ланки дозволяє:

— побачити загальний процес просування лікарських засобів до кінцевих споживачів, якими є військовослужбовці, потребуючі медичної допомоги та лікування;

— проектувати цей процес з урахуванням потреб військово-медичної служби в лікарських засобах.

Велика різноманітність медичних вантажів і логістичних операцій ускладнює вивчення та управління матеріальними потоками в системі постачання військ ліками та медичними виробами. Вирішуючи конкретне завдання, необхідно чітко позначити, які саме потоки досліджуються. При вирішенні одних завдань об'єктом дослідження можуть бути вантажі, що розглядаються у процесі застосування великої групи логістичних операцій, наприклад, при проектуванні розподільної мережі та визначенні кількості та місць дислокації медичних складів у системі єдиного військово-медичного простору. При вирішенні інших завдань, наприклад, при організації технологічного процесу на військово-медичному складі, детально вивчається кожна складська операція.

Якщо лікарські засоби та вироби медичного призначення не знаходяться у стані руху, то вони переходять у запас. Таким чином, медикаментозний потік, що розглядається в певні моменти часу, є запасом лікарських засобів.

Кожному матеріальному потоку в системі медикаментозного забезпечення військовослужбовців відповідає деякий інформаційний потік, але ця відповідність не є ізоморфною. Те ж можна сказати і про фінансові потоки, що супроводжують матеріальні.

Потоки лікарських засобів у системі військово-медичного постачання або в системі військово-медичного складу можна підрозділяти за такими основними ознаками: відношення до логістичної системи; номенклатура; натурально-речовинний склад потоку; кількість вантажів, що утворюють потік лікарських засобів; характеристики вантажу у процесі транспортування; спосіб затарювання; ступінь сумісності вантажів; консистенція вантажів; ступінь детермінованості параметрів потоку; ознака безперервності в часі; інтенсивність; спосіб фізичного розподілу між елементами логістичної системи.

Відносно ж макро- і мікрологістичних систем (систем військово-медичного постачання) потік лікарських засобів може бути зовнішнім, внутрішнім, вхідним та вихідним. Зовнішній потік лікарських засобів проходить у зовнішньому для логістичної системи середовищі. Цю категорію становлять не будь-які вантажі ліків, що рухаються зовні системи, а лише ті, до організації яких дана система має відношення. Внутрішній потік лікарських засобів утворюється в результаті здійснення логістичних операцій з ними всередині логістичної системи. Вхідний медикаментозний потік надходить у логістичну систему із зовнішнього середовища, вихідний потік лікарських засобів надходить з логістичної системи у зовнішнє середовище. Для військово-медичного складу його можна визначити, склавши потоки лікарських засобів, що мають місце при виконанні операцій і завантаженні різних видів транспортних засобів. При зберіганні на медичному складі запасів лікарських засобів на одному рівні вхідний матеріальний потік буде різний вихідному.

За номенклатурою матеріальні потоки поділяються на одновидові та багатовидові [13]. Потоки лікарських засобів відносяться до багатовидових. Під номенклатурою розуміють систематизований перелік груп, підгруп та позицій (видів) продукції у натуральному виразі для цілей статистичної звітності, обліку і планування.

Дослідження потоку медикаментів, які надходять на постачання ЗСУ, показало, що до 2006 р. номенклатура лікарських засобів була представлена в частині першій звіту-заявки наявності та потреби медичної техніки і майна для військової частини (форма 14/Мед/1), для об'єднання, з'єднання, медичного закладу (форма 14/Мед/2). Класифікація ліків здійснювалася за фармакотерапевтичними групами, а саме: за групами наркотичних, психотропних та отруйних лікарських засобів, прекурсорів, хімічних реактивів списку «А» і включала 18 підгруп (61 найменування); група лікарських засобів загальних складалася з 64 підгруп (473 найменувань). Дана номенклатура практично не змінювалася протягом останніх десяти років.

Починаючи з 2006 р., у підходах до медикаментозного забезпечення ЗСУ відбувся ряд змін, зокрема провідними фахівцями військово-медичної служби МОУ були розроблені нові переліки лікарських засобів для військових частин та лікувальних закладів, які повинні переглядатися щорічно з урахуванням розвитку медичних технологій та змін на фармацевтичному ринку. Було розроблено п'ять переліків лікарських засобів, а саме: для Головного військового клінічного госпіталю (589 найменувань), для центральних військових клінічних госпіталів (399 найменувань), для базових військових госпіталів (292 наймену-

вання), для гарнізонних військових госпіталів (224 найменування) та військових частин (93 найменування).

За натурально-речовинним складом потоки лікарських засобів можна поділити на одноасортиментні та багатоасортиментні. Такий розподіл необхідний, оскільки асортиментний склад медикаментозного потоку істотно впливає на характер роботи з ним. У медичній службі ЗСУ переважно здійснюється рух багатоасортиментних потоків лікарських засобів.

За кількісною ознакою ми поділили потоки лікарських засобів на масові, великі, середні та дрібні. Масовим вважається потік, що виникає у процесі транспортування медикаментів не одиничним транспортним засобом, а їх групою. Крупні потоки — це декілька вагонів або автомашин. Дрібні потоки утворюють такі кількості вантажів, які не дозволяють повністю використовувати вантажопідйомність транспортного засобу. Середні потоки займають проміжок між великими і дрібними потоками. До них відносять потоки, які утворюють вантажі, що надходять одиночними вагонами або автомобілями. На сьогодні для медичної служби ЗСУ, як правило, характерні середні матеріальні потоки та, на жаль, мають місце дрібні потоки.

За характеристиками вантажу у процесі транспортування потоки лікарських засобів можуть бути окремо класифіковані за транспортним чинником, що включає такі ознаки, як вид транспорту і спосіб транспортування, габаритні, вагові та фізико-хімічні характеристики вантажу, способи затарювання, умови транспортування тощо. Нині як основний вид транспорту для перевезень лікарських засобів в ЗСУ використовують автомобільний транспорт та в окремих випадках — залізничний, зокрема для транспортування медичних газів у балонах.

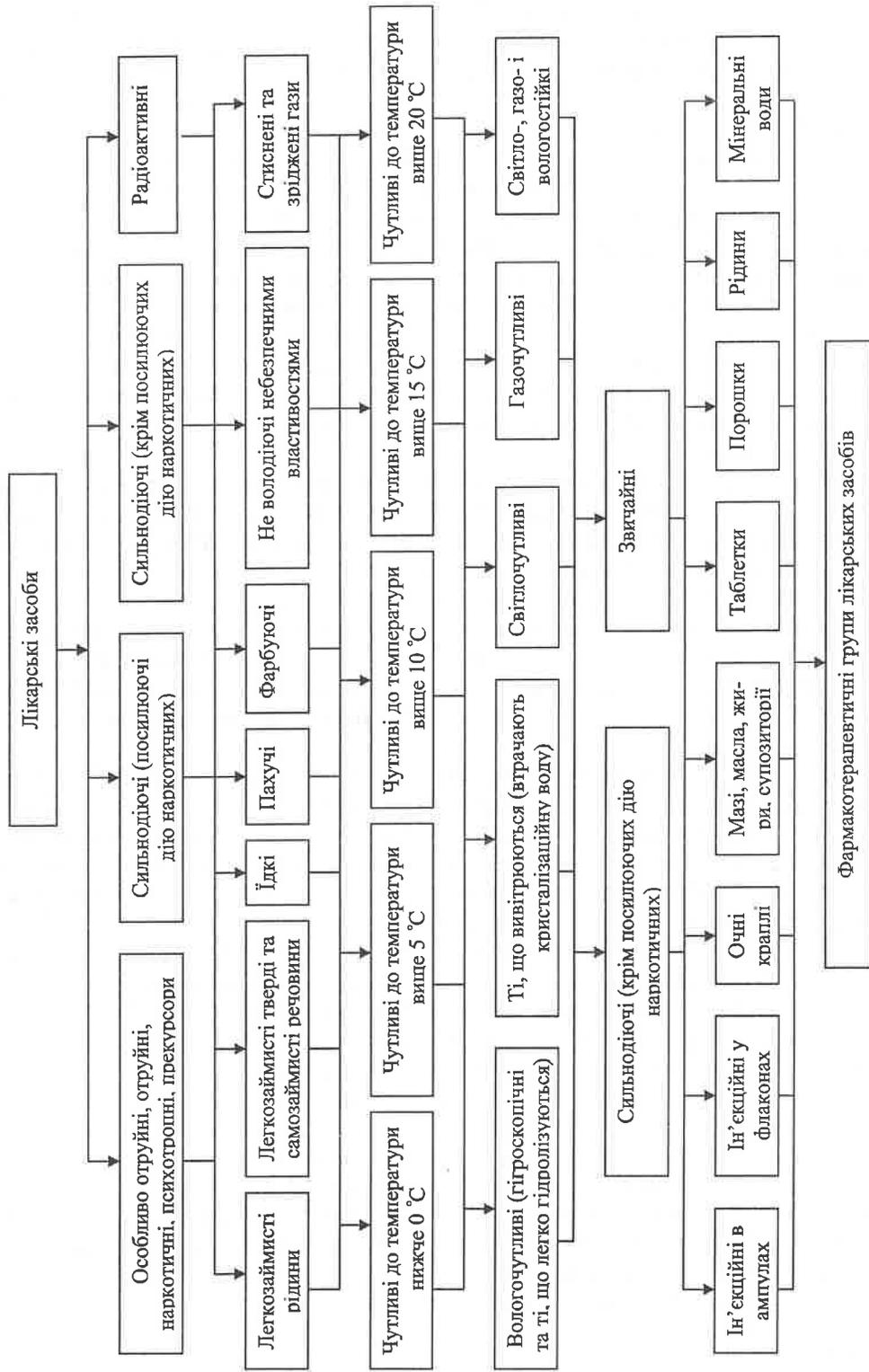
За способом затарювання при транспортуванні розрізняють вантажі лікарських засобів у контейнерах, піддонах (палетах), клітках, ящиках, флягах, бутлях, каністрах, бочках, коробках, мішках тощо.

За питомою вагою вантажів, що створюють потік, матеріальні потоки в логістиці поділяють на важко- та легковагові [1, 13]. Потоки лікарських засобів відносяться до легковагових, що представлені вантажами, які не дозволяють повністю використовувати вантажопідйомність транспорту. Одна тонна вантажу легковагового потоку займає об'єм понад 2 м<sup>3</sup>. Тому в організації транспортування лікарських засобів великого значення набуває пакетування вантажних місць — об'єднання окремих місць в одну укрупнену вантажну одиницю (вантажне місце), зручну для зберігання, для механізованого внутрішньоскладського переміщення, комплексно-механізованого навантаження (розвантаження) на транспортні засоби та придатну для транспортування без переформування у пунктах перевалки. Укладання та закріплення вантажів лікарських засобів у пакетах забезпечує в процесі зберігання і транспортування можливість механізованого навантаження (розвантаження) виловними навантажувачами, кранами та іншими підйомно-транспортними засобами; збереження пакетів без суттєвої деформації на всьому шляху руху і при перевантаженнях; збереження спакетованих вантажів; монолітність (щільність укладки) та стійкість пакета; рівномірний розподіл навантаження на піддон, раціональне використання його площі; найбільш повне використання вантажопідйомності (місткості) транспортних засобів [7].

За ступенем сумісності вантажів, що створюють потік, потоки лікарських засобів поділяють на сумісні та несумісні. Наприклад, лікарські засоби на медичних складах і в аптеках госпіталів та військових частин систематизують за такими основними ознаками: токсичність; небезпечні фізико-хімічні властивості; чутливість до впливу факторів зовнішнього середовища; готовність до застосування; агрегатний стан; форма вигуску; спосіб застосування; фармаксте-

Схема 2

Принципова схема систематизації лікарських засобів при зберіганні на медичних складах Міністерства оборони України



рапевтична дія; серія; термін придатності. Медикаменти, що відносяться до різних груп (схема 2), повинні зберігатися ізольовано один від одного і розміщуватися залежно від властивостей та величини запасів в окремих приміщеннях, окремих шафах, на стелажах, у сейфах, холодильниках, а також в окремих секціях, відділеннях, на полицях шаф, стелажів, сейфів та холодильників [12]. Принципова схема систематизації лікарських засобів при зберіганні представлена на схемі 2.

За консистенцією вантажів медикаментозні потоки поділяють на потоки тарно-штучних і наливних вантажів. Тарно-штучні вантажі мають найрізноманітніші фізико-хімічні властивості, питому вагу, об'єм. Це можуть бути вантажі в контейнерах, ящиках, коробках, мішках тощо (готові лікарські засоби, ліки «ангро»). Наливні вантажі — вантажі, що перевозяться наливом у цистернах та наливних посудинах (наприклад спирти). Логістичні операції з наливними вантажами, такі як перевантаження, зберігання, розливання та ін., виконуються за допомогою спеціальних технічних засобів.

За ступенем детермінованості параметрів потоку лікарських засобів розрізняють потоки детерміновані та стохастичні. Детермінований потік — це потік з повністю відомими (детермінованими) параметрами. Коли хоча б один з параметрів невідомий або є випадковою величиною (процесом), то такий потік є стохастичним.

За ознакою безперервності в часі розрізняють безперервні та дискретні потоки. До безперервних потоків можна віднести потоки сировини в безперервних виробничих (технологічних) процесах замкненого циклу на фармацевтичних підприємствах. Потоки лікарських засобів у системі медикаментозного забезпечення ЗСУ є дискретними в часі.

Потік лікарських засобів характеризується таким показником, як інтенсивність. Під інтенсивністю матеріального потоку розуміють кількість об'ємних або масових одиниць ліків, що надходять на вхід логістичної системи (системи медикаментозного забезпечення ЗСУ або військово-медичного складу) за одиницю часу.

За способом фізичного розподілу між елементами логістичної системи потоки лікарських засобів можна класифікувати на три групи, зокрема на розгалужені, що розподіляються через систему медичних складів; прямі, що просуваються від постачальника безпосередньо до кінцевого споживача, та змішані, що поєднують перший та другий способи розподілу. До 2006 р. у військово-медичній службі використовувався тільки перший спосіб розподілу лікарських засобів. На даний час у ЗСУ проводиться експеримент по впровадженню змішаного способу розподілу ліків, коли військові частини постачаються через медичні склади, а у військовій госпіталі медикаменти підвозяться транспортом постачальника. Також необхідно відмітити, що існує думка щодо повної відмови від медичних складів та переходу на прямий спосіб постачання лікарських засобів.

Крім вищезазначених показників, потоки лікарських засобів можна характеризувати за ступенем стабільності (стабільні, нестабільні); ступенем мінливості (стаціонарні, нестаціонарні); характером переміщення елементів потоку (рівномірні, нерівномірні); ступенем періодичності (періодичні, неперіодичні); ступенем відповідності зміни параметрів потоку заздалегідь заданому ритму (ритмічні, неритмічні); ступенем складності (прості (диференційовані), складні (інтегровані)); ступенем керованості (керовані, некеровані); ступенем впорядкованості елементів потоку (ламінальні, турбулентні) [13].

## Висновок

Проведена формалізація та опис матеріального потоку в системі медикаментозного забезпечення військовослужбовців, що дозволить у подальшому розробити логістичну систему забезпечення ЗСУ лікарськими засобами.

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<sup>0</sup>», 2003. — 408 с.
2. *Голуб А.Г.* // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — Вип. 15, Кн. 1. — К., 2006. — С. 650—654.
3. *Голуб А.Г., Хомутецька Н.І.* // Зб. наук. праць УВМА. — Вип. 14. — К., 2004. — С. 416—422.
4. *Голуб А.Г., Хомутецька Н.І.* // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. — Вип. 15, Кн. 2. — К., 2006. — С. 622—628.
5. Інструкція щодо поводження з наркотичними, психотропними та отруйними лікарськими засобами в Збройних Силах України. — К.: ВІПОЛ, 1998. — 48 с.
6. Нормы погрузки медицинского имущества на грузовые автомобили, автопоезда и прицепы: Справочник. — М.: Воениздат, 1987. — 784 с.
7. Організація медичного забезпечення військ: Підручник для студентів вищих мед. закладів освіти України III—IV рівнів акредитації / За ред. проф. *В.В.Паська* — К.: «МП Леся», 2005. — 430 с.
8. *Прутула Р.Л.* Фармакоекономічне обґрунтування медикаментозного забезпечення військово-службовців в умовах медичного страхування: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2005. — 24 с.
9. Руководство по снабжению медицинской техникой и имуществом Советской Армии и Военно-Морского Флота на мирное время. — М.: Воениздат, 1989. — 80 с.
10. Руководство по хранению медицинской техники и имущества в воинских частях и на медицинских складах Советской Армии и Военно-Морского Флота. — М.: Воениздат, 1991. — 352 с.
11. *Семененко А.И., Сергеев В.И.* Логистика. Основы теории: Учебник для вузов. — СПб.: Изд-во «Союз», 2001. — 544 с.
12. *Сирота П.С., Трохимчук В.В.* // Військова медицина України. — 2001. — № 1. — С. 50—53.
13. *Сирота П.С., Голуб А.Г.* // Там же. — 2001. — № 2. — С. 126—129.
14. *Сирота П.С., Трохимчук В.В., Гридасов В.І. та ін.* Організація забезпечення медичним майном військових частин і медичних установ в умовах надзвичайного стану: Навчальний посібник. — Х.: Золоті сторінки, 2002. — 320 с.
15. *Трохимчук В.В., Сирота П.С., Гринчук І.Г. та ін.* Екстремальна і військова фармація: Навчальний посібник / За ред. *В.В.Трохимчука*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. — 332 с.
16. Указания по работе медицинских складов и депо. — М.: Воениздат, 1975. — 254 с.
17. *Хомутецька Н.І., Голуб А.Г., Глебушкін Р.О. та ін.* // Зб. наук. праць УВМА. — Вип. 14. — К., 2004. — С. 409—415.

Надійшла до редакції 22.03.2007.

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

#### ФОРМАЛИЗАЦИЯ И ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛЬНОГО ПОТОКА В СИСТЕМЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

**Ключевые слова:** логистика, материальный поток, логистическая система, медикаментозное обеспечение, лекарственные средства, военнослужащие

Осуществлена формализация и проведено описание материального потока в системе медикаментозного обеспечения военнослужащих, что позволит разработать логистическую систему обеспечения Вооруженных Сил Украины лекарственными средствами.

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

#### FORMALIZATION AND DESCRIPTION OF MATERIAL STREAM IS IN THE SYSTEM OF THE MEDICINAL PROVIDING OF SERVICEMEN

**Key words:** logistic, material stream, logistic system, pharmaceutical providing, pharmaceuticals, servicemen

#### SUMMARY

Formalization and description of material stream is carried out in the system of the pharmaceutical providing of servicemen, that will allow to develop the logistic system of providing of Military Powers of Ukraine pharmaceuticals.

# ДО ПИТАННЯ УДОСКОНАЛЕННЯ УНІВЕРСАЛЬНОЇ ДЕСЯТКОВОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ

УДК 615.1:002.6

*М.В.СЛАБИЙ, канд. фармац. наук, доц., Б.Л.ПАРНОВСЬКИЙ, д-р фармац. наук, проф., Г.В.КРАМАРЕНКО, канд. фармац. наук, доц.*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ В УНІВЕРСАЛЬНІЙ ДЕСЯТКОВІЙ КЛАСИФІКАЦІЇ

**Ключові слова:** Універсальна десяткова класифікація, фармацевтична термінологія

Для пошуку інформації у світі широко застосовується Універсальна десяткова класифікація (УДК), що була створена в 1892 році. Система індексів УДК дозволяє формувати пошуковий образ наукового документа та пошуковий запит для його виявлення. Зі створенням Інтернет-технологій УДК не втратила свого значення, оскільки друкована наукова продукція обов'язково повинна мати відповідний індекс УДК. Професори Р.М.Піняжко та Б.Л.Парновский, а також В.І.Прокопшин, Л.А.Гордієнко та М.Д.Брумарел [1] виклали методику складання індексів УДК для термінів з фармації та суміжних наук.

У 2000 році Книжкова палата України здійснила фундаментальне видання Універсальної десяткової класифікації вперше українською мовою [4]. Метою нашої роботи було проаналізувати сучасні фармацевтичні поняття і терміни у вищенаведеному виданні УДК, щоб встановити їх відповідність Закону України про лікарські засоби, а також виділити базові терміни з наведенням їх індексів для полегшення вибору індексу УДК для наукових фармацевтичних працівників.

Зокрема, ми врахували той факт, що для зручності оперування з індексами УДК (формування індексу для наукової публікації, інформаційного запиту, пошуку релевантних (потрібних) джерел інформації на мовах, якими пошукач не володіє) створюються галузеві таблиці УДК, у т.ч. з медицини та суміжних галузей науки і техніки [3]. На нашу думку, доцільним є питання про створення таких галузевих таблиць для фармації (теоретичної та прикладної) з включенням понять і термінів суміжних наук та галузей знань, що широко використовуються у фармацевтичній літературі. Насамперед йдеться про хімічні, біологічні та ботанічні терміни.

В УДК [4] сукупність всіх галузей знань підрозділяється на десять основних класів:

- |                                                         |                                                              |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 0 Загальний відділ                                      | 5 Математика та природничі науки                             |
| 1 Філософія. Психологія                                 | 6 Прикладні науки. Медицина. Техніка                         |
| 2 Релігія. Теологія                                     | 7 Мистецтво. Прикладне мистецтво. Ігри. Спорт                |
| 3 Суспільні науки. Статистика. Політика. Економіка тощо | 8 Мова. Мовознавство. Художня література. Літературознавство |
| 4 Вільний                                               | 9 Географія. Біографії. Історія                              |

© Колектив авторів, 2007

Класи УДК логічно класифікуються за десятковим принципом поділу на десять розділів, кожний з яких, у свою чергу, може утворювати десять під-розділів тощо.

Цифрові позначення розділів УДК називаються індексами. Наприклад:

- 6 Прикладні науки. Медицина. Техніка
- 61 Медичні науки
- 615 Фармакологія. Терапія. Токсикологія
- 615.1 Загальна та професійна фармація (крапка після трьох цифр ставиться для зручності читання індексу)
- 615.11 Фармакопеї. Кодекси. Рецепти. Фармацевтичний довідник

Перелік індексів міститься в основних таблицях УДК (послідовно вказані індекси та їх змістове значення). У вказівках до УДК, навпаки, в алфавітному порядку наводяться терміни, а потім зазначаються відповідні індекси.

Найефективнішими для використання є галузеві таблиці, які створені, наприклад, для хімії, медицини [3] і т.д. Однак для фармації галузеві таблиці не розроблені.

Певна робота в даному напрямку проведена професорами Р.М.Піняжком та Б.Л.Парновським, які виклали технологію оперування з індексами УДК для політематичних фармацевтичних документів.

Нижче розглянемо ряд прикладів.

Спеціальний визначник (*апостроф*) означає синтез і використовується для побудови одного індексу з двох або декількох індексів з однаковими початковими цифрами та спорідненим значенням. Апостроф широко використовується для формування індексів хімічних сполук. Наприклад:

- 546.33 Натрій
- 546.226 Сульфати
- 546.33'226 Натрію сульфат

Знак «+» (плюс) формально об'єднує декілька індексів, які відображають ряд не пов'язаних між собою понять, що містяться в одному документі. Наприклад: 615.453.2 Порошки; 615.453.6 Таблетки; 615.453.2+615.453.6 Порошки і таблетки як лікарські форми.

Знак «:» (дві крапки) є знаком відношення і має важливе значення в УДК. З його допомогою об'єднуються між собою поняття і терміни, пов'язані по суті. Знак відношення не тільки допомагає уточнити, сформулювати індекс, але і певною мірою відображає точку зору, з якої розглядається даний предмет. Складені зі знаком відношення індекси є зворотними, тобто їх можна переписати у зворотному порядку і відобразити предмет в іншому аспекті. Наприклад: 615.651.13 Розчини; 615.014.42. Стабілізація. Якщо основним об'єктом, описаним в документі, є розчини і розглядається питання їх стабілізації, то індекс документа — 615.451.13:615.014.42. Якщо ж основною темою документа є питання стабілізації розчинів, то індекс документа буде 615.014.42:615.451.13.

При відображенні документів з організації та економіки фармації спочатку ставиться індекс 615.15 (Професія фармацевта. Фармацевт), після цього через знак відношення підбираються індекси, що уточнюють зміст документа. Наприклад:

- 615.155:37 Фармацевтична освіта
- 615.15:614.25 Права і обов'язки фармацевтів
- 615.15:615.252.2 Атестація, спеціалізація і підвищення кваліфікації фармацевтів
- 615.15:614.253 Фармацевтична деонтологія
- 615.15:65.012 Методи управління фармацевтичними установами
- 615.15: 657.3 Планування діяльності фармацевтичних установ

Перевагою системи УДК є її міжнародний характер і використання при індексації загальнодоступних цифрових виразів. Використання УДК забезпечує швидкість пошуку документів з вузькотематичних питань.

Основні фармацевтичні та медичні поняття, терміни суспільних наук, правознавства, теорії управління наведені в таблиці.

*Базові терміни з фармації та суміжних наук в Універсальній десятковій класифікації*

Індекс	Базові терміни	Індекс	Базові терміни
3	Суспільні науки	615.014.2	Збирання та виготовлення лікарських засобів
31	Демографія. Соціологія. Статистика	615.014.4	Зберігання
33	Економіка. Економічні науки	615.014.8	Пакування
34	Право. Юриспруденція	615.015	Фармакодинаміка. Загальні принципи фармакології
37	Освіта. Навчання	615.03	Клінічна фармакологія (застосування ліків)
5	Математика. Природничі науки	615.1	Загальна та професійна фармація
54	Хімія	615.11	Фармакопеї. Кодекси. Рецепти. Фармацевтичний довідник
57	Біологічні науки	615.15	Фармацевти. Аптекарі
58	Ботаніка	615.15:37	Фармацевтична освіта
581.1	Фізіологія рослин	615.19	Інші особи, що належать до фармацевтичної професії
581.4	Морфологія рослин. Анатомія рослин	615.2	Лікарські засоби за основною дією
6	Прикладні знання. Медицина. Техніка	615.3	Лікарські засоби згідно з їх походженням
61	Медицина	615.4	Фармацевтичні лікарські форми, медичні матеріали. Обладнання
614.27	Продаж медичних засобів і ліків	65	Керування підприємствами. Менеджмент. Організація виробництва, торгівлі та транспорту, зв'язку, поліграфії
614.28	Продаж отруйних речовин, наркотиків	65.01	Методичні питання. Теорія та практика організації
615	Фармакологія. Терапія. Токсикологія	65.012	Методи (управління)
615.01	Окремі питання фармакології	658	Організація виробництва, менеджмент. Економіка підприємства. Організація та техніка торгівлі
615.014	Практична фармація. Фармацевтична практика (виготовлення лікарських засобів)	658.8	Збут. Продаж. Реалізація продукції. Маркетинг

За даними, наведеними в таблиці, не важко вибрати значну сукупність основних фармацевтичних, споріднених до неї термінів та понять із зазначенням відповідних індексів УДК з метою створення галузевої таблиці «Універсальна десяткова класифікація. Фармація та суміжні галузі науки».

З 1992 р. УДК юридично є власністю Консорціуму УДК (Гаага, Нідерланди), до якого входить і Міжнародна федерація з інформації та документації [4]. Вона веде інтенсивну роботу з удосконалення УДК відповідно до сучасного стану розвитку науки і техніки. Передбачено внесення доповнень та змін до системи УДК, які після вивчення і впровадження набирають чинності та публікуються у спеціальному періодичному виданні «Доповнення і виправлення до УДК».

У зв'язку з вищенаведеним доцільно розглянути певну помилку у класифікаційній структурі УДК, коли фармація трактується як розділ фармакології. Зокрема:

615 Фармакологія. Терапія. Токсикологія

615.01 Окремі питання фармакології

615.014 Практична фармація. Фармацевтична практика (виготовлення лікарських засобів)

«Практична фармація» (615.014) за всіма ознаками не є підрозділом «Окремих питань фармакології» (615.01), оскільки розглядає питання виготовлення, упакування ліків тощо.

Виправити ситуацію не важко — підрозділ 615 слід назвати «Фармакологія. Фармація. Терапія. Токсикологія». Одночасно можна, а, напевно, навіть слід погодитися з класифікаційним принципом УДК, що фармація є складовою частиною медицини, хоч для фармацевтів варіант розділу 61 — «Медицина. Фармація» виглядає дуже привабливим.

## Висновки

1. Виділено базові фармацевтичні наукові поняття і терміни на основі аналізу офіційного видання Книжковою палатою українською мовою Універсальної десятикової класифікації (2000 р.) і встановлено, що базові терміни відповідають вимогам Закону України про лікарські засоби.

2. Виявлено помилку у класифікаційній структурі УДК, коли підрозділ 615.014 «Практична фармація (виготовлення лікарських засобів тощо)», трактується як складова частина фармакології.

3. Показано, що підрозділ 615 УДК «Фармакологія. Терапія. Токсикологія» доцільно перейменувати на «Фармакологія. Фармація. Терапія. Токсикологія».

1. Парновский Б.Л., Прокопишин В.И., Гордиенко Л.А. и др. Основы фармацевтической информации. — Кишинев: Штиинца, 1986. — 162 с.
2. Пиняжко Р.М., Парновский Б.Л. Вопросы фармацевтической информации. — М.: Медицина, 1979. — 150 с.
3. Универсальная десятичная классификация. Медицина и смежные науки. — М., 1969 — 590 с.
4. Универсальная десятичная классификация. Книга 1. Таблицы. — К.: Книжкова палата України, 2000. — 930 с.

Надійшла до редакції 20.06.2007.

*М.В. Слабый, Б.Л. Парновский, Г.В. Крамаренко*

## АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ В УНИВЕРСАЛЬНОЙ ДЕСЯТИЧНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

**Ключевые слова:** Универсальная десятичная классификация, фармацевтическая терминология

Выделены базисные понятия и термины фармации и смежных дисциплин Универсальной десятичной классификации (УДК). Выявлена ошибка в классификационной системе УДК, где подраздел 615.014 «Практическая фармация» (изготовление лекарственных средств и т.п.) трактуется как составная часть фармакологии (615.01). Указана целесообразность переименования подраздела 615 УДК «Фармакология. Терапия. Токсикология» на «Фармакология. Фармация. Терапия. Токсикология».

*М. V. Slabyj, B. L. Parnovsky, G. V. Kramarenko*

## THE ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL TERMINOLOGY IN UNIVERSAL DECIMAL CLASSIFICATIONS (UDC)

**Key words:** Universal decimal classification, pharmaceutical terminology

## SUMMARY

Classifications (UDC) are allocated basic pharmaceutical both related subjects of concept and terms Universal decimal. The mistake in classification system of UDC in which subitem 615.014 the Practical pharmacy (manufacturing of medical products) is treated as a component of pharmacology (615.01) is revealed. The expediency subitem 615 of UDC «Pharmacology is specified. Therapy. The toxicology» to rename on «Pharmacology. Pharmacy. Therapy. Toxicology».

## ДО 70-РІЧЧЯ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАН УКРАЇНИ, ЗАСЛУЖЕНОГО ДІЯЧА НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ ВІКТОРА ПЕТРОВИЧА ГЕОРГІЄВСЬКОГО



23 червня 2007 року виповнилося 70 років відомому вченому в галузі аналітичної хімії та фармацевтичного аналізу, стандартизації та контролю якості лікарських засобів Віктору Петровичу ГЕОРГІЄВСЬКОМУ.

Науково-практична діяльність В.П.Георгієвського багатогранна — це відомий учений, талановитий організатор науки і громадський діяч.

У 1959 році В.П.Георгієвський закінчив фармацевтичний факультет 1-го Московського медичного інституту. З 1958 року і до цього часу він працює у державному підприємстві «Державний науковий центр лікарських засобів» МОЗ України (ДП «ДНЦЛЗ»), де розпочав свою діяльність як лаборант, а в 1978 р. був призначений завідувачем відділу вивчення якості лікарських препаратів. У 1964 р. В.П.Георгієвський захистив кандидатську, а в 1981 р. — доктор-

ську дисертації. У 1983 р. йому присвоїли вчене звання професора. У 1989 р. Віктора Петровича було обрано директором Державного наукового центру лікарських засобів МОЗ та НАН України, а у 2003 р. — членом-кореспондентом НАН України.

Віктор Петрович Георгієвський є засновником школи стандартизації та контролю якості лікарських засобів — найбільшої в Україні та країнах СНД. Ним також була сформована найбільша в Україні та країнах СНД школа фармацевтичного аналізу, в якій під керівництвом Віктора Петровича почали вирішувати фундаментальні питання практично в усіх напрямках фармацевтичного аналізу. Зокрема, були проведені фундаментальні дослідження в галузі фармацевтичного аналізу, спрямовані на вивчення впливу неводних розчинників на силу кислот, лугів та їхніх солей, з метою обґрунтування створення оптимальних умов кількісного кислотно-основного титрування. Розраховані показники констант титрування дозволили доповнити теорію впливу неводних розчинників Бренстеда—Ізмайлова на кислотні та основні властивості досліджуваних класів сполук та обрати оптимальні умови їхнього аналізу. Ці дослідження, автором яких є В.П.Георгієвський особисто або у співавторстві, були покладені в основу загальних статей Державної фармакопеї СРСР ІХ, Х та ХІ видань, а також першого видання Державної фармакопеї України (2001 р.) та Доповнення І до неї (2004 р.).

Відомі дослідження В.П.Георгієвського і в галузі хроматографії. Ним особисто вивчені хроматографічні рухливості флавоноїдів, кумаринів, антрахінонів, алкалоїдів і карденолідів у тонких шарах сорбентів та встановлено, що хроматографічна рухливість агліконів залежить від кількості, місця розташування та відносної кислотності оксигрупи, а у глікозидів — від кількості та природи цукрових компонентів, що було покладено в основу вибору оптимальних умов проведення хроматографічного аналізу в тонкому шарі сорбенту.

Під керівництвом В.П.Георгієвського теоретично обґрунтована і сформульована оптимальна схема газохроматографічного кількісного аналізу лікарських засобів, яка характеризується найбільшою надійністю та найменшою похибкою.

В.П.Георгієвським також проведені значні наукові дослідження в галузі оптимізації умов хроматографування в рідинній хроматографії з багатокомпонентними рухливими фазами. Одержані нові лінійні залежності в рідинній хроматографії з бінарними рухомими фазами, що запропоновані для оптимізації умов розділення. Сформульовано поняття функціональної стійкості бінарних рухливих фаз, що має важливе значення для характеристики відтворюваності величин утримування. Особливо важливим є розвиток моделі єдиного адсорбційного центру та концепції багатокомпонентних рухомих фаз, що дозволяє створити єдиний елюотропний ряд багатокомпонентних фаз і кількісно охарактеризувати хроматографічну гетерогенність сорбентів.

Виконані під керівництвом В.П.Георгієвського дослідження дозволили ДНЦЛЗ зайняти провідне місце в Україні та СНД у галузі високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) лікарських засобів і широко застосувати її у фармацевтичному аналізі. Практично всі аналітичні нормативні документи (АНД) в Україні, що контролюють якість лікарських засобів методом ВЕРХ, розроблені у ДНЦЛЗ школою В.П.Георгієвського.

Проведені також дослідження з метрологічного забезпечення хроматографічного аналізу і питань використання у ньому стандартів, що дозволило обґрунтувати межі застосування хроматографії для контролю лікарських засобів.

Важливим науковим напрямком, безпосередньо очолюваним В.П.Георгієвським, є багатокомпонентна спектрофотометрія лікарських засобів. Під його керівництвом виконані фундаментальні дослідження, у результаті яких вирішені основні теоретичні питання багатокомпонентної спектрофотометрії та розвинуті Модифікований та Відносний методи найменших квадратів. Цікавим напрямком, що розвивається у даний час, є використання апріорної інформації при контролі якості лікарських засобів.

Під керівництвом В.П.Георгієвського також проведені значні дослідження в галузі флуоресцентного та люмінесцентного аналізу лікарських засобів.

Усі перелічені методи широко застосовуються для контролю якості лікарських засобів. Практично всі засновані на цих методах методики включені до аналітично-нормативної документації на лікарські засоби колишнього Радянського Союзу і нині України.

В.П.Георгієвським та його учнями вперше у вітчизняному фармацевтичному аналізі сформульоване поняття «аналітичне забезпечення технологічних досліджень зі створення лікарського засобу», що стало основою нової концепції. У поєднанні з розробленими під керівництвом В.П.Георгієвського новими принципами стандартизації лікарських засобів це дозволило різко (у 5—10 разів) скоротити терміни створення препаратів-дженериків. Саме завдяки даній концепції у 1992—2006 рр. ДП «ДНЦЛЗ» МОЗ України розроблено 178 препаратів-дженериків. Крім зазначеного, під його керівництвом впроваджено 63 оригінальних препарати, які є конкурентоспроможними.

Одним з найважливіших напрямків наукової діяльності В.П.Георгієвського є контроль якості та стандартизація лікарських засобів. Перша в СРСР лабораторія стандартизації лікарських засобів була створена у 1972 р. під його керівництвом.

Розроблена під керівництвом В.П.Георгієвського вітчизняна система стандартизації лікарських засобів, яка враховувала національні особливості України, дозволила істотно підвищити вимоги до якості вітчизняних препаратів. Свідченням цього є досить висока популярність українських препаратів на фармацевтичному ринку СНД.

Після утворення в Україні незалежної держави В.П.Георгієвський був призначений Головою Фармакопейного комітету МОЗ України. Під його керівництвом у найкоротший термін було розроблено пакет нормативних документів, що регламентують практично всі аспекти вимог до контролю якості лікарських засобів. В.П.Георгієвський є талановитим організатором науки. Під його керівництвом ДНЦЛЗ перетворився в найавторитетніший центр фармацевтичної науки в СНД, за участю якого розробляється більшість лікарських засобів в Україні. Особливо сильні позиції ДНЦЛЗ у технології, стандартизації та контролі якості лікарських засобів.

Багатогранна діяльність В.П.Георгієвського знайшла відображення у 465 наукових публікаціях (у т.ч. 118 охоронних документах та 9 монографіях) і 223 аналі-

тичних нормативних документах на лікарські засоби, розроблених безпосередньо під його керівництвом. Під його науковим керівництвом захищені 4 докторські та 17 кандидатських дисертацій.

У Спеціалізованій вченій раді із захисту дисертацій при ДП «ДНЦЛЗ», яку очолює Віктор Петрович, захищено більше 230 кандидатських і 70 докторських дисертацій.

В.П.Георгієвський є членом Президії ДП «Державний Фармакологічний центр» МОЗ України, членом Правління Асоціації хроматографістів України, головним редактором журналу «Фармаком», членом редколегії багатьох інших наукових журналів («Ліки», «Фармацевтичний журнал», «Провізор» та ін.).

У 1991 році В.П.Георгієвському було присвоєно почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України. За чималі заслуги його нагороджено орденами України «За заслуги» II (2002 р.) і III (1997 р.) ступенів, медалями та Почесними грамотами. Він був визнаний Кращим винахідником НАН України (1999 р.), лауреатом Всеукраїнського конкурсу «Ділова людина України» (2000, 2004 рр.), Кращим науковцем Фармацевтичної асоціації України (2000 р.). У 2006 р. В.П.Георгієвського обрали депутатом Харківської міської ради 5-го скликання.

Віктор Петрович Георгієвський широко відомий не лише як видатний вчений і талановитий організатор, але і як шляхетна, інтелігентна людина різносторонніх інтересів та здібностей. Він є одним з тих компетентних вчених, які мали і мають значий вплив на розвиток вітчизняної науки та виробництва лікарських засобів в Україні. Спостережуване за останні роки піднесення фармацевтичної промисловості в Україні тісно пов'язане з реалізацією його наукових концепцій у галузі аналізу і стандартизації лікарських засобів.

Колеги, друзі, численні учні та послідовники Віктора Петровича Георгієвського щиро вітають його зі славним ювілеєм і бажають ювіляру міцного здоров'я, щастя, творчого надхнення і подальших успіхів у роботі.

*Колектив Державного наукового центру лікарських засобів  
Колектив Науково-експертного фармакопейного центру  
Редакція «Фармацевтичного журналу»  
Друзі та учні*

УДК 615.15.92(Громовик)

## ДО ЮВІЛЕЮ БОГДАНА ПЕТРОВИЧА ГРОМОВИКА



4 серпня 2007 року виповнилося 50 років від дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Богдана Петровича ГРОМОВИКА.

Б.П.Громовик народився в місті Зборів Тернопільської області. Після закінчення школи працював робітником на фабриці. У 1980 році з відзнакою закінчив фармацевтичний факультет Львівського державного медичного інституту. По закінченні інституту працював на провізорських посадах в Чернігівській і Тернопільській областях.

У 1983 році Богдан Петрович повернувся у Львівський медичний університет на посаду асистента кафедри організації та економіки фармації. Через п'ять років він захистив кандидатську дисертацію на тему: «Оптимізація ефективності та якості роботи контролюльно-аналітичної служби», в якій вперше обґрунтував принципи реорганізації державної системи контролю якості лікарських засобів шляхом передачі контролюльно-аналітичних лабораторій аптекних управлінь

у підпорядкування Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також нові методичні підходи до порядку фінансування контролюючо-аналітичних лабораторій, періодичності бактеріологічного контролю операцій технологічного процесу аптечного виробництва стерильних розчинів, автоматизації інформаційного забезпечення фахівців з контролю якості ліків, розрахунку штатної чисельності провізорів-аналітиків аптек та їх післядипломного навчання.

З 1996 року Б.П.Громовик — доцент Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, з 2005 року — доцент, а з 2006 року — професор Одеського державного медичного університету.

У 2006 році він захистив докторську дисертацію на тему: «Теоретико-методологічні та прикладні засади логістичного управління фармацевтичними підприємствами», в якій вперше теоретично обгрунтовано та представлено нове вирішення наукової проблеми — підвищення рівня системності управління фармацевтичними підприємствами в умовах динамічного зовнішнього середовища шляхом визначення теоретичних положень фармацевтичної логістики, методологічних підходів до формування механізмів логістичного управління фармацевтичними підприємствами та розробки практичних рекомендацій його здійснення.

Протягом майже двадцяти п'яти років проф. Б.П.Громовик веде плідну педагогічну та наукову роботу в галузі підготовки фармацевтичних кадрів, розвитку та удосконалення наукових теорій фармацевтичного управління. Науково-педагогічна діяльність Богдана Петровича характеризується вагомністю практичних результатів. Він автор і співавтор понад 270 наукових праць. Серед них монографії: «Организация производства и контроля качества инъекционных растворов» (1988 р.) та «Фармацевтична логістика» (2004 р.), довідник «Фітокосметика» (1994 р.), підручник «Менеджмент у фармації» (2005 р.), а також навчальні посібники: «Фармацевтичний маркетинг» (2000 р.), «Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади» (2004 р.), «Практикум з організації та економіки фармації» (2004 р.) та «Організація роботи аптек» (у 2003 р. перше, у 2005 р. друге, у 2007 р. третє видання).

За значні особисті успіхи в розвитку фармацевтичної науки, творчу ініціативу, високу компетентність і професійну майстерність Б.П.Громовик у 2005 році був нагороджений почесною грамотою Фармацевтичної асоціації України, а в 2006 році — Південного наукового центру НАН і МОН України та ради ректорів ВНЗ Одеського регіону. У цьому ж році він став переможцем національного рейтингу учасників фармацевтичного ринку України «Фармація — 2006» за номінацією «Накращий науковець».

Проф. Б.П.Громовик успішно поєднує науково-педагогічну діяльність з активною громадською роботою. Він є членом правління Одеської асоціації фармацевтів, редакційних колегій «Фармацевтичного журналу», журналу «Провізор» та «Фармацевтичного вісника».

Вчений і педагог, обов'язкова, шляхетна і чуйна людина — таким знають Богдана Петровича Громовика. Фармацевтична громадськість, колектив Одеського державного медичного університету, учні, студенти, колеги та друзі щиро вітають Богдана Петровича з ювілеєм і зичать йому міцного здоров'я, щастя і нових високих досягнень та звершень у науково-педагогічній діяльності.

*Колектив Одеського державного медичного університету  
Колектив Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
Редакція «Фармацевтичного журналу»  
Друзі та учні*

*А.М.ДАШЕВСЬКИЙ, канд. фармац. наук, В.А.ЗАГОРІЙ, д-р фармац. наук, проф.,  
В.Є.БУЦЬКА, канд. фармац. наук, доц.*

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика*

### **ПАРЕНТЕРАЛЬНІ ПОЛІМЕРНІ СИСТЕМИ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНОЇ СУБСТАНЦІЇ**

#### **ПОВІДОМЛЕННЯ II**

#### **Полімерні носії**

У першому повідомленні [1] були охарактеризовані парентеральні депо препарати та методи їх виготовлення. Вибір полімерного носія відбувається відповідно до стратегії фармакотерапії, а також його характеристики, що зумовлюють насамперед особливості виготовлення, дозування та призначення парентеральних депо препаратів. Полімерні носії за ознакою розчинності у біологічному середовищі можна поділити на біонерозчинні та біорозчинні, що зазвичай залежить від хімічного складу та властивостей полімерів.

#### **Біонерозчинні полімери**

До полімерів цієї групи, що знайшли використання у фармацевтичній практиці, належать: співполімер етилену та вінілацетату, полідиметилсилоксану, поліефіри уретану, етилцелюлоза, целюлози ацетат, поліетилен і полівінілхлорид та інші [3], з яких лікарська речовина вивільнюється, як правило, за механізмами дифузії [22]. Біонерозчинні полімерні носії застосовуються, наприклад, для виготовлення контрацептивних імплантів етоноргестрелу (Implanon®) та левоноргестрелу (Norplan®). Полімерним носієм в Implanon® є співполімери етилену та вінілацетату з двошаровою морфологією. Внутрішній шар імплантату виготовлений із співполімеру з вмістом вінілацетату 28 %, а зовнішній — із сополімеру, що містить 14 % вінілацетату. Norplan® містить співполімер полідиметилсилоксану та метилвінілсилоксану. Активні субстанції в обох зразках вивільнюються за законами дифузії поступово протягом 3-х та 5-и років відповідно [3].

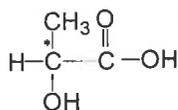
#### **Біорозчинні полімери**

*Характеристика полімерів.* У фармацевтичній науці на сьогоднішній день полімери цієї групи найбільш вивчаються завдяки перспективності їх застосування, а також завдяки дуже широким спектрам можливих модифікацій хімічної структури та прикладних властивостей. Біорозчинними є полімери природного та синтетичного походження, які в біологічному середовищі зазнають деградації, продукти якої можуть бути легко елімінованими з організму [3]. Серед природних біорозчинних полімерів є протеїни — альбумін, колаген, желатин [6] та полісахариди — хітин, хітозан, декстран [18].

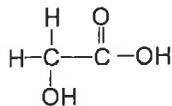
До синтетичних біонерозчинних полімерів належать полімери з групи полі-ортоєфірів, полі-ангідридів, полі-ε-капролактонів [5], а також найбільш досліджувані та безпечні з точки зору токсикології аліфатичні ефіри на основі молочної та гліколевої кислот [15]. Останні застосовуються як носії у більшості існуючих парентеральних депо препаратах і тому заслуговують на детальніше висвітлення.

Полімери на основі молочної та гліколевої кислот з низьким ступенем полімеризації отримують методом прямої конденсації, а продукти високої молекулярної маси — методом полімеризації з розкриттям циклу (схема).

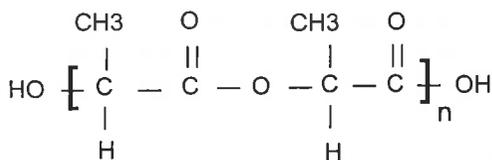
Схема синтезу полілактидів, полігліколідів та їх співполімерів



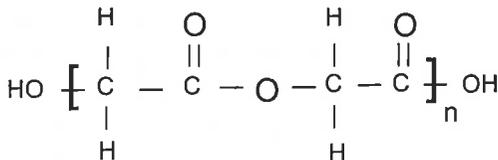
Молочна кислота



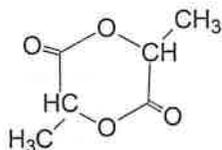
Гліколева кислота



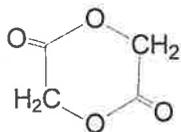
Полілактид



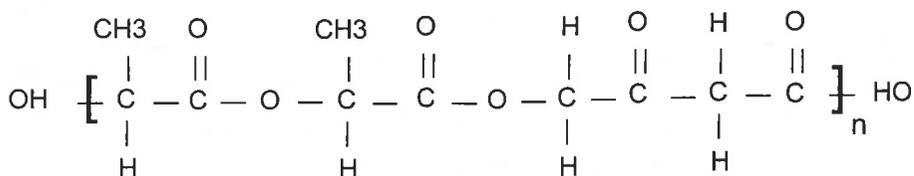
Полігліколід



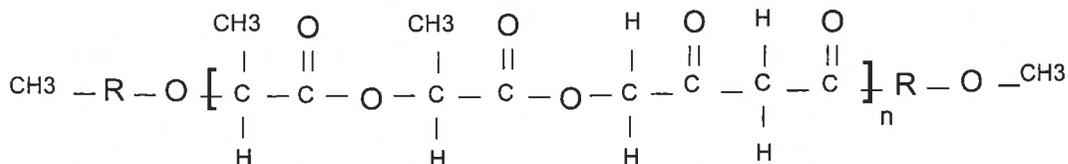
Лактид



Гліколід



Полі (лактид согліколід) з вільними кінцевими карбоксильними групами



Полі (лактид согліколід) з естерифікованими кінцевими групами

Застосування алкіл алкоголів у процесі синтезу приводить до більш виражених гідрофобних властивостей полімерів [7], а при їх відсутності отримують більш гідрофільні полімери з кінцевими карбоксильними групами, що іонізуються [7, 23].

Полігліколіди є простішими лінійними аліфатичними поліефірами і відомі в хірургічній практиці як перший синтетичний шовний матеріал, що повністю розсмоктується в організмі людини. Гліколід та лактид є циклічними димерами гліколевої або молочної кислоти відповідно. Завдяки центру асиметрії у молочної кислоти вона сама та лактиди мають два ізомери — D-лактид та L-лактид. Гомополімери L-лактиду є напівкристалічними полімерами з високою пружністю та низьким розтяганням, що робить цей матеріал більш придатним для створення ортопедичних фіксуючих елементів та шовного матеріалу [17]. Полімери на основі рацематної суміші обох ізомерів — полі (DL-лактиди) є аморфними полімерами з високою еластичністю та більш швидкою гідролізною деградацією, що робить цей полімер більш привабливим для створення систем доставки лікарської речовини.

Надзвичайно широкі можливості у наданні бажаних фізико-хімічних властивостей відкриває сополімеризація молочної та гліколевої кислот. Завдяки метиленовій групі полілактиди є менш гідрофільними порівняно з полігліколідами і залежно від співвідношення лактиду та гліколіду в молекулі співполі-

мерам можуть бути надані бажані властивості. В таблиці наведена специфікація співполімерів Medisorb® фірми Alkermes, що застосовуються для створення парентеральних депо препаратів. Вони містять лактид та гліколід у співвідношеннях від 100/0 до 50/50. Із збільшенням частки гліколіду в молекулі співполімеру підвищується його гідрофільність і відповідно час деградації полімерного носія (табл.). Що ж до кінцевих карбоксильних груп, то вони можуть залишатися вільними, а також бути естерифікованими (схема) і надавати полімеру ліпофільних властивостей. Естерифікація кінцевих карбоксильних груп найчастіше відбувається з формуванням лаурилових та метилових ефірів (табл.).

Специфікація полі-DL-лактид-согліколідів Medisorb® (фірма Alkermes)

Medisorb*	Характеристична в'язкість, дл/г	Співвідношення DL-лактид / гліколід	Кінцеві групи	Час деградації
100 DL High IV*	0,66—0,80	100/0	Лауриловий ефір	12—16 місяців
100 DL Low IV	0,50—0,65	100/0	Те ж	Те ж
8515 DL High IV	0,66—0,80	85/15	— » —	5—6 місяців
8515 DL Low IV	0,50—0,65	85/15	— » —	Те ж
7525 DL High IV	0,66—0,80	75/25	— » —	4—5 місяців
7525 DL Low IV	0,50—0,65	75/25	— » —	Те ж
6535 DL High IV	0,66—0,80	65/35	— » —	4—5 місяців
6535 DL Low IV	0,50—0,65	65/35	— » —	Те ж
5050 DL High IV	0,66—0,80	50/50	— » —	1—2 місяців
5050 DL Low IV	0,50—0,65	50/50	— » —	Те ж
5050 DL 1 A	0,08—0,12	50/50	Вільні -COOH	1—2 тижні
5050 DL 2 A	0,13—0,20	50/50	— » —	2—3 тижні
5050 DL 2.5 A	0,21—0,31	50/50	— » —	2—4 тижні
5050 DL 3 A	0,25—0,43	50/50	— » —	3—4 тижні
5050 DL 4 A	0,38—0,48	50/50	— » —	3—4 тижні
5050 DL 1 M	0,08—0,12	50/50	Метиловий ефір	1—2 тижні
5050 DL 2 M	0,13—0,20	50/50	— » —	2—3 тижні
5050 DL 2.5 M	0,25—0,43	50/50	— » —	2—4 тижні
5050 DL 3 M	0,38—0,48	50/50	— » —	3—4 тижні

\*High/Low IV (inherent viscosity) — висока/низька характеристична в'язкість.

Надзвичайно важливою характеристикою полімерів є ступінь полімеризації або молекулярна маса, мірою якої часто є характеристична в'язкість, що включається до специфікації полімеру.

В разі парентеральних депо препаратів зазначені фактори впливають на морфологію полімерного носія, його фізико-хімічні та механічні властивості, швидкість деградації і відповідно вивільнення лікарської речовини. Це є дуже важливими факторами контролю за вивільненням лікарської речовини з полімерних носіїв залежно від фізико-хімічних властивостей активної субстанції, її дози та завдань фармакотерапії.

*Деградація полімерних матриць.* У біологічному середовищі деградація полімерів відбувається переважно як об'ємна ерозія. Цей процес починається з деполімеризації (розриву зв'язків головного молекулярного ланцюга), в результаті чого має місце накопичення полімерів з меншою молекулярною масою. Після досягнення довжини молекул, що є критичною для розчинності у воді, матриця втрачає монолітність [9]. Об'ємна ерозія стає очевидною, якщо порівняти зменшення середньомасової молекулярної маси ( $M_w$ )\* і втрату гравіметричної маси полімерного носія, тобто гідролітичної деполімеризації поступово зазнають за

\*Молекулярні маси полімерів виражають як середньомасову ( $M_w$  — відбиває масову частку молекул з певною молекулярною масою) і середньочислову ( $M_n$  — відбиває числову частку молекул з певною молекулярною масою).

випадковим характером майже всі молекули у більш або менш рівній мірі. Однак поверхнева ерозія характеризувалася б значно повільнішим зменшенням середньомасової молекулярної маси ( $M_w$ ) порівняно з втратою гравіметричної маси полімерним носієм, тобто в цьому випадку має місце переважно повна деструкція окремих молекул «з початку і до кінця», а вже потім до даного процесу поступово залучаються інші молекули, до цього моменту майже інтактні.

Деградація полілактидних матриць відбувається переважно за механізмом об'ємної ерозії. З точки зору контрольованого вивільнення лікарської речовини більш бажаним механізмом була б поверхнева ерозія. У цьому випадку полімерна матриця деградувала б шар за шаром — від поверхні до центру. Тому багато уваги приділяється пошуку полімерних матеріалів та структур, які б задовольняли даним умовам. Ці сподівання не можуть бути реалізованими також в разі поліангідридів [16] і поліортоефірів [10], але можливі в разі поліетиленкарбонатів [12, 13].

Продукти розпаду (гліколева та молочна кислоти) включаються до циклу Кребса, де метаболізуються та елімінуються з організму у формі води та вуглекислого газу. Гістологічні дослідження місця ін'єкції депо препаратів продемонстрували дуже слабкі тканинні реакції на присутність полілактид со-гліколідів [2].

### **Полімерні матриці та механізм вивільнення лікарської речовини**

Очевидно, що вивільнення лікарської речовини з полімерних депо систем залежить від морфології та властивостей полімерної матриці, концентрації активної речовини тощо [4]. Як головні фактори, що контролюють вивільнення з парентеральних полімерних депо систем, в літературі дискутуються дифузія та ерозія матриці. Припустимо, що реальні механізми вивільнення є комбінацією обох механізмів з перевагою у більшій або меншій мірі одного чи другого.

Отже, вивільнення за механізмом, що контролюється переважно дифузією, відбувається насамперед з полімерних резервуарних систем або матриць, що не розчиняються і не набухають у водному середовищі. В резервуарних системах вода спочатку змочує полімерну мембрану, дифундує крізь неї і досягає активної речовини. При цьому відбувається формування гідратизованої пористої структури мембрани, через яку і йде вивільнення лікарської речовини за законами дифузії (тобто швидкість вивільнення субстанції залежна від градієнта концентрації по обидва боки мембрани).

*На цьому місці слід коротко висвітлити концентраційні умови в експериментах *in vitro* та *in vivo*. *In vitro* умови експерименту підбирають таким чином, щоб максимально можлива концентрація активної субстанції в середовищі вивільнення була як мінімум у десять разів меншою за насичену. Ці умови в англомовній науковій літературі відбиває термін «sink conditions». *In vivo* вищезазначені умови здебільшого витримуються завдяки постійному оновленню тканини рідини. Таким чином, концентрацію в середовищі вивільнення можна вважати постійною (її збільшенням внаслідок вивільнення можна знехтувати). Однак з внутрішнього боку мембрани кількість розчинника є обмеженою і за певних умов (розчинність активної речовини не є надзвичайно високою) концентраційний градієнт залишається близьким до постійного.*

За умов постійного градієнта концентрації та згідно із законом дифузії Фіка вивільнення лікарської речовини відбувається за кінетикою нульового порядку, тобто визволення пропорційне до часу (рівна кількість визволеної речовини за рівний інтервал часу). У випадку з полімерними системами з матриксною морфологією лікарська речовина в зовнішніх шарах полімерної матриці розчиняється і завдяки порівняно короткому дифузійному шляху до поверхні вивільнюється значно швидше\*, ніж з більш глибоких шарів. Таким чином,

\* Явище швидкого ініціального визволення певної кількості речовини в англомовній літературі характеризують як «burst».

кінетика вивільнення з часом уповільнюється і, як правило, є пропорційною квадратному кореню часу [11]. За цим механізмом відбувається вивільнення активної речовини з депо препаратів Implanon® та Norplan®.

Якщо депо препарати виготовлені на основі біорозчинних полімерів, до цього механізму додається фактор біоерозії (як вже зазначалось, переважно об'ємна ерозія). Крім того, відомо, що в результаті гідролізу полілактидів та їх співполімерів всередині полімерної структури суттєво знижується рН (до 2—3) внаслідок вивільнення молочної та гліколевої кислот [19]. Оскільки деградація каталізується протонами внаслідок зниження рН всередині матриці, прискорюється подальший гідроліз відповідних кислот, за принципами автокаталізу [20] і відповідно їх вивільнення.

Вивільнення з біорозчинних полімерних носіїв часто має біфазний характер [8]. Спочатку вивільнення переважно контролюється дифузією і паралельно з цим відбувається гідролітична деполімеризація. У міру досягнення критичної маси водорозчинних олігомерів та мономерів ерозія стає фактором, що переважно контролює вивільнення, яке стрибкоподібно прискорюється [14]. Залежно від пористості та розмірів системи основні речовини проникають з середовища вивільнення до матриці. При одночасному вивільненні продуктів деградація (розчинні мономери та олігомери) зниження рН може стримуватися, що значно зменшує вищезазначені автокаталітичні процеси [2, 19].

## Висновки

1. Подальший розвиток, розробка сучасних і високопотенційних ліків (протеїнової або пептидної природи) та проблема їх пероральної біодоступності викликають зацікавлення до поглибленого дослідження в галузі парентеральних депо препаратів як системи контрольованої доставки лікарської речовини.

2. Вищеописані методи та підходи включатимуть у майбутньому, насамперед, синтез та впровадження нових або модифікованих полімерних носіїв.

3. Застосування парентеральних депо препаратів з механізмом зворотного зв'язку (наприклад рН- або інсулін-залежні полімери) є питанням дуже цікавим, але ще дискусійним.

1. Дашевський А.М., Загорій В.А., Буцька В.Є. // Фармац. журн. — 2005. — № 1. — С. 49—57.
2. Anderson, J.M., Shive M. S. // Adv. Drug. Del. Rev. — 1997. — Vol. 28, № 1. — P. 5—24.
3. Banakar U.V. Advances in controlled delivery of drugs / Ed. M.A.Kohudic. — Pennsylvania, Technomic Publishing, 1994. — P. 132—154.
4. Benoit J.P., Thies C. // Microencapsulation methods and industrial applications / Ed. S.Benita. — New York: Marcel Dekker, 1996. — P. 133—154.
5. Brannon-Peppas L. Polymers in controlled drug delivery (on line) <http://www.alphaRx.com/AlphaRX/Research/Polymer.html> AlphaRx. 1999.
6. Chandra R., Rustgi R. // Biodegradable polymers. Prog. Polym. Sci. — 1998. — Vol. 23, № 7. — P.1273—1335.
7. DeLuca P.P., Metha R.C., Hausberger A.G. et al. // Polymeric delivery systems / Ed. M.A.El-Nokaly, D.M.Piatt, B.A.Charpentier. — Washington: American Chemical Society, 1993. — P.53—79.
8. Freytag T., Dashevsky A., Tillman L. et al. // J. Control. Release. — 2000. — Vol. 69, № 1. — P. 197—207.
9. Gupferich A. // Biomaterials. — 1996.—Vol. 17, № 2.— P. 103—114.
10. Heller J. Biodegradable polymer as a drug delivery systems / Ed. M.Chasin, R.Langer. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 121—159.
11. Higuchi T. // J. Pharm. Sci.—1963. — Vol. 52, № 12.— P. 1145—1149.
12. Inoue S. // J. Macromol. Sci. Chem.— 1979. — Vol. A 13, № 5.— P. 651—664.
13. Kawaguchi T., Nakano M., Juni K. et al. //Chem. Pharm. Bull. — 1983. — Vol. 31, № 4.— P. 1400—1403.
14. Kissel T. // Acta Pharm. Technol. — 1983. — Vol. 29, № 3.— P. 221—239.
15. Lewis D.H. // Biodegradable polymers as drug delivery systems / Ed. M.Chasin, R.Langer. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 1—41.
16. Mathiowitz E., Langer B. // J. Contr. Rel.— 1998. — Vol. 5, № 1.— P. 13—22.
17. Middleton J.C., Tipton A. // J. Medical and Biomaterials. Birmingham Polymers, Inc. — 1998. — Vol. 5, № 2. — P. 30—39.

18. Okada H., Toguchi H. // Drug. Carrier Syst. — 1995. — Vol. 12, № 1. — P. 1—99.
19. Sansdrap P., Moes A.J. // J. Control. Release. — 1997. — Vol. 43, № 1. — P. 43—58.
20. Shenderova A., Burke T.G., Schwendeman S.P. // Pharm. Res. — 1999. — Vol. 16, № 2. — P. 241—248.
21. Spenlehauer G., Vert M., Benoit J.P. et al. // Biomaterials. — 1989. — Vol. 10, № 8. — P. 557—563.
22. Swabrick J., Bolyn J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. — Vol. 2. — New York: Marcel Dekker, 1990. — P. 1—25.
23. Thoma K., Schlytermann B. // Pharmazie. — 1991. — Vol. 46, № 12. — P. 821—830.

Надійшла до редакції 18.01.2007.

*А.Н.Дашевский, В.А.Загорий, В.Е.Буцкая*

## ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ С КОНТРОЛИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ

Сообщение II

### Полимерные носители

Приведена характеристика полимерных носителей. Последние подразделяются на полимеры, бионедegradирующие и биodegradирующие. Описаны факторы, влияющие на высвобождение действующего вещества из полимерных носителей в организме.

*A.M.Dashevskiy, V.A.Zagoriy, V.E.Butska*

## PARENTERAL POLYMERIC SYSTEMS WITH CONTROLLED RELEASE OF AN ACTIVE SUBSTANCE

Report II

### Polymeric carriers

### SUMMARY

The characteristic of polymeric carriers is given. They can be classified on non biodegradable and biodegradable. Parameters effecting release of active substance from the polymeric carriers in the body are described.

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 615.012.1:547.789.1

*В.В.ОГУРЦОВ, канд. фармац. наук, доц., І.І.ОЛІЙНИК,  
Д.В.АТАМАНЮК, аспірант, Р.Б.ЛЕСИК, д-р фармац. наук, проф.*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## ВИКОРИСТАННЯ РОЗРАХУНКОВИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ ЛІПОФІЛЬНОСТІ

**3,7-ДИТІА-5-АЗАТЕТРАЦИКЛО[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]ТЕТРАДЕЦЕН-4(8)-ОНІВ-6\***

**Ключові слова:** ліпофільність, тіопірано[2,3-*d*]тіазоли, 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-они-6, LogP, зворотnofазова тонкошарова хроматографія

Ліпофільність лікарських засобів є одним з найчастіше вживаних фізико-хімічних параметрів, що застосовується при вивченні кількісних залежностей «структура—властивості» (QSPR аналіз) та «структура—біологічна активність» (QSAR аналіз). Цей параметр характеризує здатність речовини проходити крізь

\*Висловлюємо подяку Польській комісії у справах ЮНЕСКО за наданий грант-стипендію та проф. Катажині Кіец-Кононовіч (Кафедра хімічної технології та біотехнології лікарських засобів, Collegium Medicum Ягеллонського Університету, Краків, Польща) за часткову підтримку досліджень.

біологічні мембрани та можливість зв'язування з активним центром рецептора — мішені, тобто від ліпофільності найбільшою мірою залежать біодоступність та параметри лікарського засобу ADME (adsorption, distribution, metabolism, elimination — адсорбція, розподіл, метаболізм та виведення з організму) [19]. Відповідно до правила «п'ятірки», ліпофільність є одним з «лікоподібних» параметрів Ліпінського, яким повинна відповідати кожна сполука, що вважається потенційним лікарським засобом [16]. Для кількісної характеристики ліпофільності найчастіше використовується логарифм коефіцієнта розподілу лікарського засобу між *n*-октанолом та водою (LogP), оскільки октанол найкраще імітує властивості фосфоліпідної мембрани клітини

$$\text{LogP} = \log K = \log(C_o/C_a),$$

де *K* — коефіцієнт розподілу;

*C<sub>o</sub>* та *C<sub>a</sub>* — рівноважні концентрації сполуки в октанольній та водній фазах відповідно.

Величина LogP може бути визначена експериментально, виходячи із концентрацій досліджуваної речовини в *n*-октанольній та водній фазах («shake—flask» метод) [17], або хроматографічними методами (ТШХ і ВЕРХ) [20]. Оскільки експериментальні методи є досить трудомісткими і вимагають великих затрат часу та коштів, останнім часом широкого розповсюдження набуло прогнозування ліпофільності за допомогою обчислювальних методів з подальшим порівнянням одержаних результатів з експериментальними даними. Великою перевагою розрахункових методів є те, що існує можливість прогнозування величини ліпофільності ще не синтезованих сполук, що дає змогу відібрати та в подальшому синтезувати сполуки з оптимальними значеннями ліпофільності [16].

Значення LogP можуть прогнозуватися за допомогою різноманітних комп'ютерних програм, що ґрунтуються на різних теоретичних принципах розрахунку, які можна поділити на три основні типи: підсумовування полярності окремих атомів — «атомно-адитивний алгоритм», підсумовування ліпофільності фрагментів молекули — «фрагментально-адитивний алгоритм» та «електро-топологічний алгоритм», що ґрунтується на враховуванні електронних і топологічних параметрів молекули [17].

**Метою даної роботи** є спроба оцінити можливості доступних комп'ютерних програм для теоретичного передбачення ліпофільності (LogP) потенційних біологічно активних сполук на прикладі 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6 (похідні тіопірано[2,3-*d*]тіазолів), які характеризуються достатнім протираковим потенціалом [14, 15].

Найширшого розповсюдження на сьогодні набули нижченаведені комп'ютерні програми.

**LogP ACD\_Labs** — програма, в якій використовується атомно-адитивний та фрагментально-адитивний алгоритми, що дозволяє розрахувати величину LogP у межах від -3 до +8 як суму значень LogP окремих атомів і функціональних груп з урахуванням поправкових коефіцієнтів на внутрішньомолекулярні взаємодії між окремими функціональними групами. При цьому використовується внутрішня база визначених методом високоефективної рідинної хроматографії значень LogP для 3600 органічних сполук. Фрагментація молекули на окремі фрагменти відбувається залежно від їх хімічної структури (карбок-сильна, естерна, аміногрупи тощо), зв'язку з вуглецевим скелетом (аліфатичні, ароматичні, аліциклічні фрагменти та ін.), циклічності, ароматичності та іншими принципами. Після виділення функціональних груп проводиться класифікація атомів, не включених у ці функціональні групи, залежно від ступеня гібридизації, кількості приєднаних атомів водню, ступеня заміщення та ароматичності [6].

**LogP Hyperchem 7.5** — комп'ютерна програма, за якою розраховують ліпофільність сполук згідно з методами Хосе, Прічетта та Гріппена [2]. При використанні цього методу нехтують поправковими коефіцієнтами та розраховують значення LogP на основі атомно-адитивного принципу. Внутрішня база даних програми Hyperchem 7.5 вміщує значення ліпофільності для 51 виду атомів. Підсумовуючи значення ліпофільності індивідуальних атомів, за програмою обчислюють значення LogP для всієї сполуки за формулою

$$\text{LogP} = \sum n_i a_i,$$

де  $n_i$  — кількість атомів типу  $i$ ;

$a_i$  — внесок ліпофільності атомів типу  $i$  [2, 3].

**MLogP і MLogP<sup>2</sup> Dragon** — програма, в якій використовується принцип розрахунку, розроблений Морігуччі [5, 9, 18], що базується на фрагментально-адитивному методі з урахуванням поправкових коефіцієнтів на внутрішньо-молекулярні взаємодії. Для розрахунку коефіцієнта розподілу використовується рівняння регресії, що використовує 13 структурних параметрів.

**ALogP та ALogP<sup>2</sup> Dragon** — програма, в якій значення коефіцієнта розподілу розраховуються за принципом Хосе та Гріппена [5, 9, 22] на основі ліпофільності індивідуальних атомів. Програма Dragon містить значення атомних гідрофобних констант для 120 типів атомів. При цьому використовується база з 893 сполук.

**ALOGPS\_logP та ALOGPS\_logS Dragon**. У цій програмі алгоритм даного розрахунку базується на показниках електротопологічного стану атомного типу та нейронмережевого моделювання, розроблених Тетко [20]. Цей метод прогнозування ліпофільності об'єднує електронні та топологічні параметри молекули і є атомно-адитивним. Після того як за програмою класифікують усі атоми залежно від типу сусідніх атомів та розраховують значення електротопологічних показників для кожного типу атомів, виводиться сумарне значення ліпофільності всієї молекули [5, 13].

**miLogP** — програма, в якій величина LogP обчислюється як сума значень ліпофільності окремих фрагментів та поправкових коефіцієнтів. Ліпофільність окремих функціональних груп розраховується шляхом порівняння розрахованих значень LogP з експериментальними значеннями ліпофільності кількох сотень «лікоподібних» сполук з внутрішньої бази [3, 16, 11].

**IALogP**. За даною програмою прогнозують значення ліпофільності хімічних сполук, використовуючи нейромережевий алгоритм та Molconn-Z показники, включаючи електротопологічні показники для кожного типу атомів [10].

**CLogP Chem Office** — програма, яка ґрунтується на фрагментально-адитивному принципі Лео та Ганча [4]. Значення CLogP розраховується за формулою

$$\text{CLogP} = \sum a_i f_i + \sum c_i,$$

де  $f_i$  — константа ліпофільності для  $i$  фрагмента;

$a_i$  — кількість таких фрагментів у молекулі;

$c_i$  — поправкові коефіцієнти [7].

**LogP Pallas** — програма, в якій величина ліпофільності розраховується як середнє значення ліпофільностей, розрахованих методами нейромережевого моделювання, атомно-адитивного принципу та методом Реккера [8]. Відповідно до методу Реккера значення LogP розраховується за формулою

$$\text{LogP} = \sum a_i f_i + \sum c_m,$$

де  $f_i$  — константа ліпофільності для  $i$  фрагмента;

$a_i$  — кількість таких фрагментів у молекулі;

$c_m$  — інтегральне значення всіх поправкових коефіцієнтів.

Для розрахунку значень  $f_i$  та  $c_m$  використовують внутрішню базу з 1054 значень LogP, експериментально визначених шляхом мультиваріаційного регресійного аналізу.

## Результати дослідження та їх обговорення

Для експериментального визначення ліпофільності досліджуваних сполук була використана методика зворотnofазової тонкошарової хроматографії [15]. Як нерухому фазу використовували хроматографічні пластинки для зворотnofазової хроматографії марки RP-18F<sub>254S</sub> (20×20 см), як рухому фазу — водно-ацетоніві суміші з концентрацією ацетону 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 % і 90 %. Диметилформагідні розчини досліджуваних речовин у концентрації 2 мг/мл наносилися на стартові лінії хроматографічних пластинок з інтервалом 1,5 см, після чого пластинки розвивались у хроматографічних камерах, попередньо насичених парами розчинників. Після хроматографування пластинки висушували при кімнатній температурі і проявляли в УФ-світлі при 254 нм. Значення  $R_m$  досліджуваних сполук обчислювали для кожної концентрації ацетону як середнє значення трьох досліджень за формулою

$$R_m = \log (1/R_f - 1).$$

Одержані значення  $R_m$  екстраполювались на нульову концентрацію ацетону за рівнянням лінійної регресії

$$R_m = a \cdot C_{\text{ацетон}} + R_{m0},$$

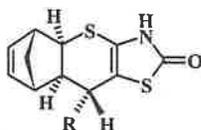
де  $R_{m0}$  — параметр, що експериментально характеризує ліпофільність сполук [2].

Одержані величини  $R_{m0}$  досліджуваних похідних 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6 наведені в табл. 1.

Паралельно теоретичний розрахунок значень LogP для досліджуваних сполук був проведений за допомогою семи комп'ютерних програм — Hyperchem 7.5 [9], Dragon 5.2 [5], ChemDraw Cambridge Soft [7], Pallas 3.1.1.2. Demo [8], ACD\_Labs [6], miLogP 1.2 [11], IALogP [10]. На наступному етапі за допомогою програми BuildQsar [12] нами були побудовані математичні моделі залежностей між експериментальною ліпофільністю та розрахованими значеннями; одержані рівняння регресії були проаналізовані за статистичними показниками: коефіцієнтом кореляції ( $r$ ), стандартним відхиленням ( $s$ ) та сумою квадратів похибки прогнозування (SPRESS).

Таблиця 1

Величини  $R_{m0}$  досліджуваних 3,7-дитіа-5-азатетрацикло [9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6



Код сполуки	R	Значення $R_{m0}$
729854	3-MeO-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2,9094
733571	3-MeO-4-BzO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,8149
729725	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,0829
729726	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,5496
729844	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,474
729853	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,1865
731896	3,4-(MeO)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	2,7542
731898	Тіофен-2-іл	3,2517
731906	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,731
731910	5-[2,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]-фуран-2-іл	4,7118
733597	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4297

програми BuildQsar [12] нами були побудовані математичні моделі залежностей між експериментальною ліпофільністю та розрахованими значеннями; одержані рівняння регресії були проаналізовані за статистичними показниками: коефіцієнтом кореляції ( $r$ ), стандартним відхиленням ( $s$ ) та сумою квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Прогнозуючу здатність та адекватність одержаних моделей оцінювали за значеннями коефіцієнтів крос-валідації ( $Q^2$ ) та Фішера ( $F$ ). Одержані результати, наведені в табл. 2, свідчать про те, що статистично надійнішими є моделі, побудовані на основі значень LogP, розрахованих за допомогою програм ACD\_Labs та ChemOffice (табл. 3, рис.).

Таблиця 2

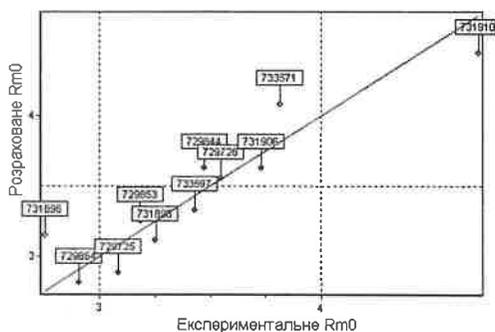
## Статистичні характеристики одержаних математичних моделей

Комп'ютерна програма	Принцип розрахунку значення LogP	Рівняння регресії	r	s	F	Q <sup>2</sup>	SPRESS
AlogP <sup>2</sup> Dragon	Атомно-адитивний	$R_{\text{мод}} = +0,071 \cdot A \log P^2 + 2,006$	0,866	0,281	26,923	0,471	0,408
AlogP Dragon	→→→	$R_{\text{мод}} = +0,654 \cdot A \log P + 0,539$	0,858	0,289	25,044	0,470	0,409
MlogP <sup>2</sup> Dragon	Фрагментальний	$R_{\text{мод}} = +0,102 \cdot M \log P^2 + 2,220$	0,712	0,394	9,244	0,282	0,476
MlogP Dragon	→→→	$R_{\text{мод}} = +0,717 \cdot M \log P + 0,987$	0,724	0,387	9,942	0,322	0,462
ClogP Chem Office	→→→	$R_{\text{мод}} = +0,493 \cdot C \log P + 1,081$	0,901	0,244	38,595	0,691	0,312
LogP Chem Office	Атомно-адитивний	$R_{\text{мод}} = +0,656 \cdot \text{LogP} + 0,984$	0,831	0,312	20,057	0,349	0,453
LogP ACD_Labs	Атомно-фрагментальний	$R_{\text{мод}} = +0,56 \cdot \text{LogP} + 0,496$	0,924	0,215	52,298	0,721	0,297
LogP Pallas	→→→	$R_{\text{мод}} = +0,475 \cdot \text{LogP} + 1,335$	0,834	0,310	20,575	0,455	0,414
ALOGPS_logP Dragon	Електронно-топологічний	$R_{\text{мод}} = +0,728 \cdot A \text{LOGPS}_{\log P} + 0,6$	0,902	0,242	39,251	0,631	0,341
ALOGPS_logS Dragon	→→→	$R_{\text{мод}} = -0,651 \cdot A \text{LOGPS}_{\log S} + 0,548$	0,679	0,412	7,720	0,186	0,505
miLogP	Фрагментальний	$R_{\text{мод}} = +0,241 \cdot \text{miLogP} + 2,238$	0,566	0,463	4,241	0,106	0,805
IALogP	Електронно-топологічний	$R_{\text{мод}} = +0,323 \cdot A \text{LogP} + 2,517$	0,784	0,348	14,392	0,317	0,464
LogP Hyperchem	Атомно-адитивний	$R_{\text{мод}} = +0,381 \cdot \text{LogP} + 2,95$	0,502	0,485	3,040	0,304	0,555

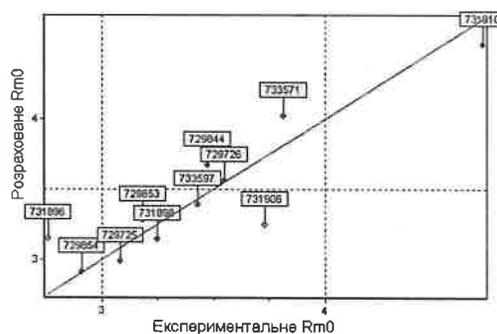
Таблиця 3

Величини експериментально визначених та розрахованих за допомогою програм ACD\_Labs і Chem Office значень  $R_{m0}$

Код сполуки	Експериментальна ліпофільність $R_{m0}$	Прогнозована ліпофільність (ACD_Labs)	$\Delta$ (експериментальний — прогнозований)	Прогнозована ліпофільність (Chem Office)	$\Delta$ (експериментальний — прогнозований)
729854	2,909	2,818	0,091	2,916	-0,006
733571	3,815	4,077	-0,262	4,021	-0,206
729725	3,083	2,885	0,197	2,99	0,093
729726	3,55	3,557	-0,007	3,564	-0,015
729844	3,474	3,63	-0,156	3,67	-0,196
729853	3,187	3,255	-0,068	3,279	-0,092
731896	2,754	3,154	-0,4	3,15	-0,396
731898	3,252	3,121	0,131	3,144	0,108
731906	3,731	3,63	0,101	3,248	0,483
731910	4,712	4,441	0,271	4,526	0,186
733597	3,43	3,328	0,102	3,389	0,041



а



б

Величини експериментальної та розрахованої за допомогою програм ACD\_Labs (а) та Chem Office (б) ліпофільності

## Висновки

1. Методом зворотnofазової хроматографії проведено визначення ліпофільності 11 сполук, похідних 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадецен-4(8)-онів-6.

2. Проведено теоретичний розрахунок величини значень LogP досліджуваних сполук за допомогою семи комп'ютерних програм та порівняння його з реальними значеннями ліпофільності.

3. На основі статистичного аналізу одержаних рівнянь регресії встановлено найкращу прогножуючу здатність програм ACD\_Labs та Chem Office для розрахунків значень LogP, що може бути використано для передбачення ліпофільності потенційних біологічно активних сполук.

1. Chose A., Pritchett A., Grippen G. // J. Comput. Chem. — 1988. — Vol. 9. — P. 80—90.
2. Doesy G. // J. Chromatogr., A. — 1993. — № 656. — P. 485—499.
3. Ertl P., Rohde B., Selzer P. // J. Med. Chem. — 2000. — P. 3714—3717.
4. Leo A., Hansch C., Elkins D. // Chem. Rev. — 1971. — Vol. 71. — P. 525—616.
5. <http://www.vcclab.org>
6. <http://www.acdlabs.com>

7. <http://www.CambridgeSoft.Com>
8. <http://www.compudrug.com>
9. <http://www.hyper.com>
10. <http://www.logP.com>
11. <http://www.molinspiration.com>
12. <http://www.qsar.it>
13. *Huuskonen J., Livingstone D., Tetko I.* // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 40. — P. 947–955.
14. *Lesyk R., Zimenkovsky B.* // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8, № 16. — P. 1547–1578.
15. *Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D. et al.* // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14. — P. 5230–5240.
16. *Lipinski C., Lombardo F., Dominy B. et al.* // *Adv. Drug Del. Rev.* — 1997. — Vol. — 23. — P. 3–25.
17. *Medic-Saric M., Mornar A., Jasprica I.* // *Acta Pharm.* — 2004. — Vol. 54. — P. 91–101.
18. *Moriguchi I., Hirono S., Nakagone I. et al.* // *Chem. Pharm. Bull.* — 1994. — Vol. 42. — P. 976–978.
19. *Veber D., Johnson S.* // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45. — P. 2615–2623.
20. *Tetko I.* // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2002. — Vol. 42. — P. 717–728.
21. *Todeschini R., Consonni V.* *Handbook of molecular descriptors.* — Wiley — VCH, 2000. — 688 p.
22. *Viswanadhan V., Ghose A., Revankar G. et al.* // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 2000. — Vol. 29. — P. 163–172.

Надійшла до редакції 06.03.2007.

*В.В. Огурцов, І.І. Олійник, Д.В. Атаманюк, Р.Б. Лесык*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ  
 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛИПОФИЛЬНОСТИ  
 3,7-ДИТИА-5-АЗАТЕТРАЦИКЛО[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]ТЕТРАДЕЦЕН-4(8)-ОНОВ-6

**Ключевые слова:** липофильность, тиопирано[2,3-*d*]тиазолы, 3,7-дитиа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]тетрадец-4(8)-оны-6, LogP, обратнофазовая тонкослойная хроматография

Определение липофильности методом обратнофазовой тонкослойной хроматографии проведено для 11-ти соединений, производных 3,7-дитиа-5-азатетрацикло[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]тетрадец-4(8)-она-6. Теоретические расчеты величины значений LogP исследованных соединений проведены с помощью семи компьютерных программ и сравнены с реальными значениями липофильности. Исходя из статистического анализа полученных уравнений регрессии, определена наилучшая прогнозирующая способность программ ACD\_Labs и ChemOffice для расчетов значений LogP, что может быть использовано для предсказания липофильности потенциальных биологически активных веществ.

*V.V. Ogurtsov, I.I. Oliynyk, D.V. Atamanyuk, R.B. Lesyk*

COMPUTATIONAL METHODS USAGE  
 FOR THE LIPOPHILICITY PREDICTION OF  
 3,7-DITHIA-5-AZATETRACYCLO[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]TETRADECEN-4(8)-ONES-6

**Key words:** lipophilicity, thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles, 3,7-dithia-5-azatetracyclo[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]tetradecen-4(8)-ones-6, LogP, RP-TLC

#### SUMMARY

The lipophilicity of the 11 compounds, 3,7-dithia-5-azatetracyclo[9.2.1.0<sup>2.10</sup>.0<sup>4.8</sup>]tetradecen-4(8)-one-6 derivatives, was determined by RP-TLC. Theoretical calculations of LogP values for studied compounds was calculated by means of 7 computer programs and correlated with real lipophilicity values. Based on statistical analysis of derived regression equations, the best predicting ability for the LogP values calculation was observed for programs ACD\_Labs and ChemOffice. This could be used for the lipophilicity prediction of potential biologically active substances.

## БУДОВА, ПРОТИМІКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ АМІНО- І ТІОПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

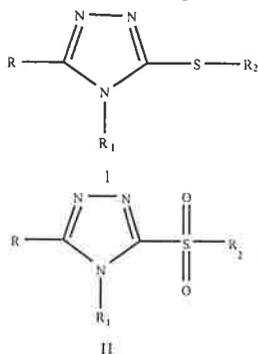
**Ключові слова:** 1,2,4-тріазоли, протимікробна та протигрибкова активність

Сучасний етап науково-технічного прогресу у фармацевтичній науці та практиці пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їх основі високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Інтенсивний пошук біологічно активних речовин проводиться в ряду аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу. Тому ми поставили собі за мету провести аналіз і узагальнення літературних даних щодо протимікробної та протигрибкової активності сполук даного ряду.

### Антимікробна й антигрибкова активність тіопохідних 1,2,4-тріазолу

Нами проведено аналіз взаємозв'язку бактеріостатичної і фунгістатичної активності та будови 3-тіо (Ia)-, 3-алкілтіо (Iб)-, 3-аміноалкілтіо (I в-д)-, 3-арилтіо (Iе)-, 3-гетерилтіо (Iж)-, 3-глікозилтіо (Iз)-, 3-ацилалкілтіо-4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолів (Iк), 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот (Iл), їх солей (Iм), естерів (Iн), амідів (Iо-р), гідразидів (Iс), іліденгідразидів (I-т, у), 3-алкілсульфоніл-5-R-1,2,4-тріазолів (Iп), похідних тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолу (III), а також 1-алкіл(карбоксиметил, карбомоїлметил)-4Н-4-аміно-1,2,4-тріазол-1-ію галогенідів (IV в, д), їх 4-іліденпохідних (IVб), 4-алкіламіно-4Н-1,2,4-тріазолів (IVг) і 1-алкіл-4Н-4-алкіламіно-1,2,4-тріазолію-1 галогенідів (IVа), які можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин і створення на їх основі лікарських препаратів.



Де R=H, Alk, Ar, Het

R<sub>1</sub>=H, Ar

R<sub>2</sub>=H (Ia), Alk (Iб), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (Iв),

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N=CHAr (Iг), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Alk)<sub>2</sub> (Iд), Ar (Iе), Het (Iж),

глікозил (Iз), -CH<sub>2</sub>(Alk)-CH(OH)(Ar) (Iи),

-CH<sub>2</sub>(Alk)-CO-Alk(Ar) (Iк), -CH<sub>2</sub>(Alk)-COOH (Iл),

-CH<sub>2</sub>(Alk)-COO-X<sup>+</sup> (Iм), -CH<sub>2</sub>(Alk)-COOAlk (Iн),

-CH<sub>2</sub>(Alk)-CONH<sub>2</sub> (Iо), -CH<sub>2</sub>(Alk)-CONH(Alk) (Iп),

-CH<sub>2</sub>(Alk)-CON(Alk)<sub>2</sub> (Iр), -CH<sub>2</sub>(Alk)-CONHNH<sub>2</sub> (Iс),

-CH<sub>2</sub>(Alk)-CONHN=CHAlk (Iт), -CH<sub>2</sub>(Alk)-CONHN=CHAr (Iу).

Аналізуючи літературні джерела [2, 4—7, 10, 12, 14], можна зробити висновки, що більшість тіонів Ia виявляють бактеріостатичну і фунгістатичну активність у концентрації 250—500 мкг/мл. Встановлено, що на протимікробну активність даного класу сполук впливають замісники при С-атомі в положенні 3 ядра 1,2,4-тріазолу. Так, заміна алкільних і гетерильних радикалів на арильний супроводжується підвищенням бактеріостатичної та фунгістатичної дії. Найбільшу активність серед тіонів Ia виявлено у сполук, що містять нітрофенільні замісники [2, 3]. У цьому випадку має значення положення нітрогрупи у фенільному радикалі ядра 1,2,4-тріазолу. Серед 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів найактивнішим є 5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон, який за дією перевищує еталони порівняння щодо антракоїда і, крім того, обу-

мовлює досить високу активність стосовно синьогнійної палички і дріжджоподібного грибка. За літературними даними [2, 3], вищенаведена залежність протимікробної активності від положення нітрогрупи у фенільному заміснику зберігається серед сполук інших класів похідних 1,2,4-тріазолу (I б-у).

Встановлено [2, 5, 6, 19], що алкілування тіонів Ia приводить до незначного підвищення протимікробної активності і дещо знижує протигрибкову активність. Деякі автори [2, 3, 6] стверджують, що подовження вуглеводневого ланцюга алкільного радикала при атомі сірки 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (сполуки I б, в) значно підвищує протимікробну активність зазначених сполук відносно антракоїда та кишкової і синьогнійної паличок. Найактивнішою речовиною у цьому ряду також є сполука, що містить нітрофенільний радикал, а саме 5-(4-нітрофеніл)-3-ізопентилтіо-1,2,4-тріазол, який за бактеріостатичною активністю відносно антракоїда і синьогнійної палички перевищує еталони порівняння, а по відношенню до кишкової палички знаходиться на рівні еталонів порівняння — фурациліну та етакридину лактату.

Підвищення протимікробної та протигрибкової активності спостерігається також у 5-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів (Iж) [5, 7, 14], причому заміщення меркаптогрупи хіноліновим або 5-нітрохіноліновим замісником підсилює дію сполук. Заміщення меркаптогрупи акридиновим радикалом приводить до підвищення сили дії цих сполук, але слід зазначити, що ці сполуки практично неактивні відносно дизентерійної палички та протей. Активність у цьому ряду відносно дизентерійної палички виявляється при наявності замісників в ядрі акридину і присутності в ядрі тріазолу ароматичного радикала [4, 5].

Наявність у молекулі залишку бензімідазолу або 2-хлор-7-метилпурину дещо розширює спектр дії сполук, але знижує силу їх дії. Солі 1,2,4-тріазолін-3-тіонів по атому нітрогену виявляють низьку протимікробну і протигрибкову активність [14].

Окиснення атома сірки в 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолах призводить до зниження протимікробної та протигрибкової активності отриманих сполук [2].

Неоднозначними є відомості про антимікробну та антигрибкову активність 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етанонів (Iк). У роботі [2] наведені результати антимікробної активності, що свідчать про зниження біологічної дії при алкілуванні тіонів Ia а-галогенкетонами. Натомість автор [4] відмічає, що всі синтезовані 5-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазоли виявляють бактеріостатичну і фунгістатичну активність у концентрації, меншій 100 мкг/мл. Крім того, в даній роботі зазначено, що більш активними є сполуки, які містять ароматичні радикали в залишках галогенкетонів, наприклад 4-хлор- і 4-бромфеніл. Заміна атома бром у цих сполуках на нітрогрупу дещо знижує бактеріостатичний та фунгістатичний ефект.

Досить чітко спостерігається підвищення протимікробної активності щодо кишкової палички, протей й антракоїда і зниження активності відносно культури золотистого стафілокока [2—4] при відновленні кетогрупи (сполуки Iл) до оксигрупи (сполуки Iк).

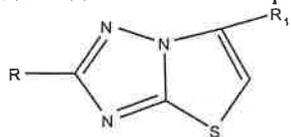
Як і передбачалось [6—8, 10, 12—14], 1,2,4-тріазоліл-5-а-тіоацетатні кислоти (Iл), їх солі (Iм), естери (Iн), аміди (I о-р) та гідразиди (Iс) виявляють слабку або помірну протимікробну і протигрибкову активність. Але серед сполук, які містять нітрофенільні замісники по ядру 1,2,4-тріазолу, знайдені досить активні речовини [2, 3].

Перехід від гідразидів (Iс) до іліденгідразидів 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот (I т, у) завжди приводить до підвищення протимікробної та протигрибкової активності [2—6, 17, 18]. Відмічено залежність біологічної активності цих сполук від характеру залишку альдегіду. Найменшу активність у цьому ряду мають алкіліденгідразиди 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот (Iт).

Встановлено [2], що бензиліденгідразиди, які містять один замісник у фенільному кільці залишку альдегіду, як правило, виявляють більш низьку протимікробну активність, ніж бензиліденгідразиди з двома замісниками. За літературними даними [4, 5, 10, 14], високу активність мають сполуки, які містять залишки 2-нітробензальдегіду, 2-метоксибензальдегіду, 5-нітрофурфуролу або 5-нітрофурфурілакролеїну, що, можливо, пов'язано із впливом супряження електронів між гетероциклічною системою 1,2,4-тріазолу і електроноакцепторними нітрогрупами. Слід зазначити, що найбільш активні сполуки даного ряду не містять замісників у положенні 3 ядра 1,2,4-тріазолу або у цьому положенні присутній замісник жирного ряду. Іліденгідразиди, що містять у положенні 3 ядра 1,2,4-тріазолу фенільний замісник, мають низьку активність, але введення двох ароматичних груп у положення 3 і 4 тріазолового циклу сприяє збереженню високої протимікробної та протигрибкової активності [2, 6].

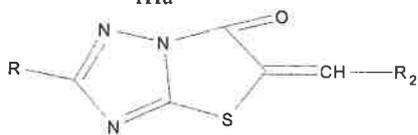
У роботі [12], присвяченій пошуку біологічно активних речовин серед 3-(3-R-1,2,4-тріазоліл-5-тіо)-5-тіо-1,2,4-тріазолів, наведені результати досліджень бактеріостатичної та фунгістатичної активності, які свідчать, що наявність двох тріазольних циклів, поєднаних через тіометиленову групу, не посилює протимікробну і протигрибкову активність. Серед цих сполук не знайдені речовини, які б виявляли високу активність щодо індикаторних культур мікроорганізмів у концентрації, меншій 200 мкг/кг.

У роботі [6] наведені дані, які свідчать, що циклізація 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R<sub>1</sub>-етанонів (Іл) до 2-R-6-R<sub>1</sub>-тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолу (ІІа), а 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (Ім) та їх естерів (Іо) з утворенням відповідних тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів (ІІб) завжди призводить до зниження протимікробної і протигрибкової активності.



R = 2-бромфеніл, 2-фенілхінолін-4-іл; R<sub>1</sub> = Ar

IIIa

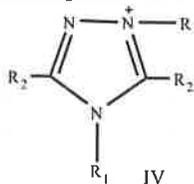


R = Ar, Het; R<sub>1</sub> = Ar

IIIb

Узагальнюючи результати досліджень протимікробної та протигрибкової активності серед тіопохідних 1,2,4-тріазолу [1—8, 12—14, 17—20], слід відмітити, що найбільшу увагу привертають 5-нітрофуранілметиліден-2-гідразид-1,2,4-тріазол-3-тіоетанової кислоти, який за активністю значно перевищує активність фурациліну й етакридину лактату відносно всіх індикаторних культур мікроорганізмів, а також 5-нітрофурфуранілетеніліден-2-гідразид-3-метил-1,2,4-тріазол-3-тіоетанової кислоти, який пригнічує розвиток культур золотистого стафілокока і грибків *Candida Albicans* у концентрації 0,5 мкг/мл [4]. 5-Нітрофуранілетеніліден-2-гідразид-1,2,4-тріазол-3-тіоетанової кислоти пригнічує розвиток культур золотистого стафілокока і грибків *Candida Albicans* у концентрації 0,25 мкг/мл [4].

#### Антимікробна й антигрибкова активність серед амінохідних 1,2,4-тріазолу



Де IVa R=Alk, R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, NHAik, R<sub>2</sub>=H, X=Hal

IVб R=Alk, R<sub>1</sub>=N=CH-Ar, R<sub>2</sub>=H, X=HalX

IVв R=Alk, R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, X=HalX

IVг R=H, R<sub>1</sub>=NH-Alk(Ar), R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, X=Hal

IVд R=CH<sub>2</sub>COOH (CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), R<sub>1</sub>=NH<sub>2</sub>, NH-Ar,

R<sub>2</sub>=H, X=Hal.

При аналізі літературних джерел [6, 9, 11] привертає увагу той факт, що похідні 4-аміно-1,2,4-тріазолу (IV) більш активні, ніж похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону (I, II), і що на силу та спектр антимікробної дії похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу впливають як замісники за  $N_1$ -,  $N_4$ -атомами; так і замісники за атомами вуглецю.

Введення алкільного або арильного замісника за аміногрупою 1-алкіл-4-аміно-1,2,4-тріазолію галогенідів IVa [4, 5, 16] підвищує силу дії сполук. Найбільш активними в даному ряду є сполуки, в яких обидва алкільних замісника містять непарну кількість атомів вуглецю [5].

У літературних джерелах [1, 5, 6, 9, 11, 15, 20] широко висвітлено активність 1-алкіл-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолів (IVб), при цьому наведено аналіз впливу радикалів при атомі 1 1,2,4-тріазолу, а також замісників у залишку альдегіду на протимікробну і протигрибкову активність. Автори стверджують, що подовження вуглецевого ланцюга алкільного радикала [9] в положенні 1 тріазолового циклу до дев'яти атомів вуглецю приводить до посилення активності сполук; заміна нонільної групи на бензолну [6] супроводжується втратою протимікробної активності, при цьому активність відносно дріжджового грибка зберігається. Наявність гідроксилу або диметиламіногрупи в бензолному ядрі залишку альдегіду значно підвищує силу дії сполук [6]. Введення нітрогрупи в залишок альдегіду в положення 4 бензолного ядра призводить до зменшення сили дії, а введення цієї ж групи в положення 3 — до скорочення спектра активності. Заміна гідроксильної групи на метоксильну призводить до скорочення спектра дії сполук. Наявність у залишку альдегіду одночасно гідроксильної групи та атома бромю сприяє появі активності щодо синьогнійної палички. На силу протимікробної та протигрибкової дії значно впливає кількість замісників у фенільному радикалі. Так, найбільш активними є сполуки, що містять два і три замісника [6].

Заміна залишку бензальдегіду на залишок нафталальдегіду не впливає на силу і спектр дії. Конденсація 4-амінотріазолів з 5-нітрофурфуролом, 5-бромфурфуролом та 5-нітрофурилакролеїном супроводжується появою речовин з високою бактерицидною та фунгіцидною активністю [9, 11].

Перехід від 1-алкіл-4-іліденаміно-1,2,4-тріазолів (IIIб) до 1-карбоксиметил-4-іліденаміно-1,2,4-тріазолію-1 хлоридів (IVг) супроводжується також втратою активності [6, 9]. І лише одна сполука, яка містить у залишку саліциловий альдегід, частково зберігає активність [6].

Заміна в положенні 1 карбоксиметильної групи на карбомоїлметильну групу (сполуки IVд) приводить до деякого підвищення активності сполук, причому, як і в попередніх випадках, найбільшу активність мають речовини, що містять залишок саліцилового альдегіду [6].

Введення в тріазольне ядро двох метильних груп, тобто перехід до 3,5-диметил-4-іліденаміно-1,2,4-тріазол-1-ію хлоридів (IV в, г), супроводжується зниженням активності сполук [6].

Серед похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу слід відзначити 1-ноніл-4-(2,4-диметокси(2,4-дихлор)бензиліден)аміно-1,2,4-тріазолі [6] та 1-ноніл-4-(5-нітрофурфуриліден)аміно-1,2,4-тріазол [9], що пригнічують розвиток індикаторних культур мікроорганізмів у концентрації 10—25 мкг/мл.

## Висновки

1. Проведено аналіз протимікробної і протигрибкової активності близько 800 сполук — похідних 3-тіо- і 4-аміно-1,2,4-тріазолу.

2. Встановлено, що найбільшу активність виявляють іліденгідразиди 1,2,4-тріазол-3-тіоетанових кислот і 4-іліденаміно-1,2,4-тріазолі, які містять

залишки 5-нітрофурфуролу, 5-нітрофурфурилакролеїну, а також залишки бензальдегіду, що має два або три замісника.

3. Наявність у положенні 1 1,2,4-тріазолового циклу нонільного радикала, а в положенні 5 нітрофенільних замісників значно підвищує бактеріостатичну і фунгістатичну активність.

4. Похідні 3-тіо- і 4-аміно-1,2,4-тріазолу можуть бути основою для створення високоефективних протимікробних і протигрибкових засобів.

1. Бакуменко М.Г., Самура Б.А., Панасенко А.И. и др. // X Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. — М., 2003. — С. 578.
2. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів: Дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2006. — 201 с.
3. Каплаушенко А.Г., Кныш Е.Г., Панасенко О.І. та ін. // Запорозж. мед. журн. — 2005. — № 4 (31). — С. 148—150.
4. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1987. — 350 с.
5. Кныш Е.Г., Панасенко А.И., Самура Б.А. // Междунар. сб. материалов по созданию и апробации новых лек. средств «Лекарства — человеку». — Х., 1996. — Т. I. — С. 158—161.
6. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2005. — 396 с.
7. Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А. и др. // Междунар. сб. материалов по созданию и апробации новых лек. средств «Лекарства — человеку». — Х., 1996. — Т. I. — С. 210—214, 214—223, 223—226.
8. Панасенко А.И., Шевченко И.Н., Верба А.В. и др. // Сб. науч. работ «Человек и его здоровье». — Курск, 1998. — Вып. I. — С. 255—257.
9. Портная Е.А. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 4-илиденамино-1,2,4-триазола: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запорожье, 1989. — 158 с.
10. Проценко Т.В. Синтез, свойства и биологическая активность S-замещенных 3-(4-пиридил)-1,2,4-триазолин-5-тиона: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запорожье, 1989. — 166 с.
11. Савенкова Н.Н. Синтез, превращения и биологические свойства замещенных 5-гетерил- и 5-аминоалкилтио-1,2,4-триазола: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запорожье, 1984. — 177 с.
12. Чепель П.В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряду похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запоріжжя, 2002. — 153 с.
13. Чепель П.В., Панасенко О.І., Парченко В.В. та ін. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. — Запоріжжя, 2001. — Вип. VII. — С. 99—103.
14. Шевченко І.М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N- і S-заміщених моно- і біциклічних заміщених азагетероциклів: Дис. ... канд. фармац. наук. — Запоріжжя, 1999. — 144 с.
15. Demirayak Seref, Benkli Kadnye, Gilven Kiymet // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35, № 11. — P. 1037—1040.
16. Feng Zhi-Xiang, Zhang Wan-Nian, Zhou You-Jun et al. // Chem. J. Chin. Univ. — 2000. — Vol. 21, № 8. — P. 1221—1226.
17. Geulerman N. // Farmaco. — 1997. — № 11. — P. 691—695.
18. Kudari S. M., Sajjanshetty A. S. // Oriental Chem. — 2001. — Vol. 11, № 1. — P. 59—62.
19. Ming-Wu, Shu Ya-Li, Liu Xiao-Peng et al. // Acta chim. sin. — 2002. — Vol. 60, № 10. — P. 1893—1898.
20. Pat. 2824325 France. Nouveaux derivatives d azole ou de triazole, leur precede de preparation et leur application comme fungicides / D.Barbin, J.Weston (France). — Decl. 28.1.92, Publ. 08.11.02.

Надійшла до редакції 23.11.2006.

*А.Г.Каплаушенко*

#### СТРОЕНИЕ, ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНО- И ТИОПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы, противомикробная и противогрибковая активность

Проведен анализ литературных источников, содержащих данные о противомикробной и противогрибковой активности 3-тио- и 4-амино-1,2,4-триазолов. Обобщены закономерности зависимости бактериостатического и фунгистатического эффектов соединений данного ряда от наличия заместителей по ядру 1,2,4-триазола, а также радикалов по тио- или аминогруппе.

**Key words:** 1,2,4-triazols, antifungus, antimicrobial activities

#### SUMMARY

We put into practice the analysis of literary springs. They have information about 3-thio and 4-amino-1,2,4- triazols antifungus, antimicrobial activities. We generalized some regularities between bacteriostic and fungistic effects of our compounds and their replaces on the 1,2,4-triazol nucleus and radical on the thio- or aminogroup.

УДК 615.076:547.73:577.125.8

*С.А.ГРАЩЕНКОВА, Ю.Д.ВЛАСЕНКО, асистент, Л.В.ЯКОВЛЄВА, д-р фармац. наук, проф., С.М.КОВАЛЕНКО, д-р хім. наук, проф.*

*Національний фармацевтичний університет*

#### ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 2-АРОІЛ-3-АМІНО-4-НІТРИЛО-5-АРИЛАМІНОТІОФЕНІВ

**Ключові слова:** експериментальний атеросклероз, гіперхолестеринемія, похідні 3-амінотіофену, гіполіпідемічна дія

Атеросклероз є одним з найпоширеніших захворювань сучасності. Встановлено, що чоловіки хворіють на атеросклероз частіше, ніж жінки, причому у останніх це захворювання розвивається в середньому на 10 років пізніше, ніж у чоловіків.

Атеросклероз розглядають як поліетіологічне захворювання. До факторів ризику відносяться насамперед ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння. Велике значення мають затяжні нервово-емоційні напруження.

У свою чергу, атеросклероз призводить до розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Незважаючи на прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактиці, ССЗ залишаються найбільш частою причиною смертності в більшості економічно розвинених країн. Встановлено, що між частотою розвитку ССЗ і виразністю гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії існує кореляційний зв'язок. Так, наприклад, зниження рівня загального холестерину на 10 % знижує смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) на 15 %, а загальну смертність — на 11 % [4, 6, 8—10].

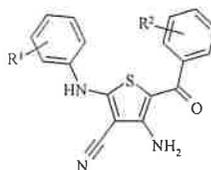
Сучасні методи профілактики та лікування атеросклерозу передбачають комплексний підхід, основними складовими якого є виключення або зменшення факторів ризику, регуляція дієти, використання фармакологічних засобів, які представлені великою кількістю добре вивчених лікарських препаратів: статинами (ловастатин, мевакор, зокор, зоста), препаратами нікотинової кислоти (нікотинамід), препаратами, до складу яких входять есенціальні фосфоліпіди, та антиоксидантами [4].

Для пошуку нових сполук з гіполіпідемічною активністю була розроблена методика паралельного рідинно-фазового синтезу похідних 3-амінотіофенів, ключовою реакцією якої є конденсація малондинітрилу з арилізотіоціанатами та послідовною реакцією інтермедіату, що утворюється, без виділення ос-

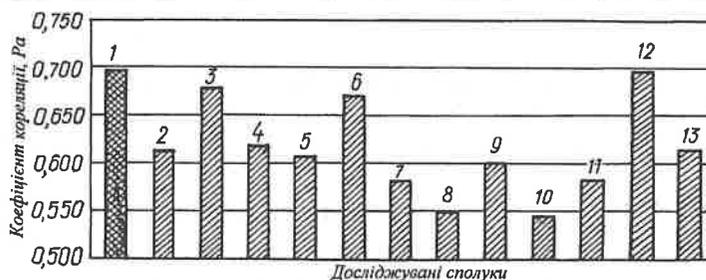
тального з фенацилбромідами та подальшою циклізацією за Торпом [1]. За допомогою запропонованого методу було синтезовано 13 сполук (табл. 1). Ураховуючи високу вірогідність гіпохолестеринемічної активності за програмою PASS ( $P_a=0,697$ ) (рис.), а також технологічну та комерційну доступність отримання, сполука С902-0713 (2-(4'-метилбензоїл)-3-аміно-4-нітрило-5-(3-метоксифеніламіно)-тіофен) була відібрана для подальшого дослідження на гіполіпідемічну активність.

Таблиця 1

Заміщення похідних 2-ароїл-3-аміно-4-нітрило-5-ариламінотіофенів



№	Код сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	№	Код сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	С902-0713	3-ОСН <sub>3</sub>	4-СН <sub>3</sub>	8	К264-0007	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	3-NO <sub>2</sub>
2	К264-0001	4-С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	4-Cl	9	К264-0009	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	3,4-Cl <sub>2</sub>
3	К264-0002	2-СН <sub>3</sub>	4-Cl	10	К264-0010	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	4-NO <sub>2</sub>
4	К264-0003	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	4-Cl	11	К264-0011	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	4-F
5	К264-0004	2-ОС <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	H	12	К264-0323	2-CN	H
6	К264-0005	2-СН <sub>3</sub>	H	13	К264-0354	2-ОСН <sub>3</sub> -5-Cl	4-Cl
7	К264-0006	2-СН <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>				



Прогноз гіпохолестеринемічної активності похідних 3-амінотіофену за програмою PASS:

1 – С902-0713, 2 – К264-0001, 3 – К264-0002, 4 – К264-0003, 5 – К264-0004, 6 – К264-0005, 7 – К264-0006, 8 – К264-0007, 9 – К264-0009, 10 – К264-0010, 11 – К264-0011, 12 – К264-0323, 13 – К264-0354

## Матеріали та методи дослідження

На експериментальній моделі гіперхолестеринемії вивчали гіполіпідемічну дію речовини 2-(4'-метилбензоїл)-3-аміно-4-нітрило-5-(3-метоксифеніламіно)-тіофену (С902-0713). Дослідження проводили на 39 щурах-самцях масою 200–250 г, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФАУ, де згідно з установленими санітарно-гігієнічними нормами тварини знаходилися при температурі 19–24 °С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі «день—ніч», у стандартних пластикових клітках, на стандартному харчовому раціоні [3].

Експериментальну гіперхолестеринемію викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням щурам масляного розчину холестерину в дозі 500 мг/кг та додаванням до їжі жирів у кількості 30 % від загальної маси корму протягом 30 днів [2]. Для проведення експерименту використовували тварин першої групи (інтактний контроль, ІК), яка утримувалася на звичайному раціоні віварію; другої групи (контрольна патологія, КП), яка отримувала холестеринове навантаження без лікування; третьої групи, яка отримувала на тлі холестеринової дієти досліджувану сполуку під кодовою назвою С902-0713, яку вводили

внутрішньошлунково за годину до введення холестерину в дозі 5 мг/кг. Тварини з групи контрольної патології отримували питну воду в аналогічному режимі.

Після закінчення терміну введення холестерину тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Отримували сироватку крові для проведення біохімічного аналізу, після чого всіх тварин піддавали розтині і проводили макроскопічне дослідження печінки та розрахунок її масового коефіцієнта. Для оцінки стану ліпідного обміну в сироватці крові експериментальних тварин визначали вміст загальних ліпідів (ЗЛ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) за допомогою наборів реагентів фірми «Lachema» (Чехія).

Функціональний стан печінки оцінювали за масовим коефіцієнтом печінки (МКП) та показником аланін-амінотрансферази (АлАТ) за допомогою набору реагентів фірми «Lachema» (Чехія).

Усі отримані експериментальні дані оброблялися за допомогою загальноприйнятих методів статистичного аналізу з урахуванням критеріїв Фішера та Стьюдента [5].

## Результати дослідження та їх обговорення

Як показали проведені дослідження, в першій серії експериментів внаслідок уведення холестерину протягом одного місяця в групі контрольної патології відбувалося значне порушення ліпідного обміну (табл. 2). Спостерігали достовірне підвищення рівня загальних ліпідів в 1,3 раза та їх атерогенної фракції (ЛПНЩ) у 30 разів по відношенню до значень групи інтактного контролю. Достовірні підвищення рівнів ЗЛ і ЛПНЩ свідчать про розвиток патологічних змін у ліпідному обміні.

Зареєстроване значне підвищення щодо значень інтактного контролю, інтегрального показника цитолізу мембран гепатоцитів АлАТ у 1,2 раза та чітка тенденція до збільшення МКП свідчать про функціональну напругу печінки (табл. 2).

У сироватці крові тварин, які отримували сполуку С902-0713 протягом усього експерименту, відмічали достовірне щодо значень групи контрольної патології зниження рівня загальних ліпідів та концентрації ЛПНЩ у 1,4 і 20 разів відповідно. Слід зазначити, що значення цих показників відповідали таким інтактного контролю. Рівень загального холестерину, як і в групі контрольної патології, залишався незмінним, що пояснюється невичерпаними механізмами адаптації організму щодо холестеринового навантаження, стан печінки залишався в напрузі, про що свідчить такий показник, як АлАТ, збільшення якого відбувалося на 15 %, що характерно при використанні синтетичних препаратів.

Таблиця 2

Результати вивчення впливу сполуки С902-0713 на показники ліпідного обміну в сироватці крові щурів на моделі гіперхолестеринемії

Показники	Інтактний контроль (n = 5)	Контрольна патологія (n = 7)	Сполука С902-0713, 5мг/кг (n = 8)	
	$x \pm S_x$	$x \pm S_x$	$x \pm S_x$	динаміка показника відносно КП, %
Загальні ліпіди, г/л	2,32±0,16	3,05±0,16*	2,20±0,18**	-28
Загальний холестерин, ммоль/л	1,58±0,11	1,59±0,08	1,53±0,11	-4
ЛПНЩ, г/л	0,25±0,03	7,43±1,29*	0,38±0,05**	-95
АлАТ, ммоль/л	0,34±0,02	0,41±0,02*	0,48±0,02*	+15
МКП	3,18±0,13	3,39±0,14	3,53±0,12	+4

\*Відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ ).

\*\*Відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Друга серія експериментів характеризує гіполіпідемічну дію препарату порівняння, яким було обрано нікотинову кислоту в дозі 700 мг/кг. Перерахунок дози для тварин зроблено з урахуванням коефіцієнта видової чутливості за Ю.Р.Риболовцевим [7] з дози, що використовується при лікуванні атеросклерозу у людини (3—5 г на добу).

Порушення ліпідного обміну, як і в першому експерименті, спостерігається у підвищенні рівня ЗЛ у два рази ( $p < 0,05$ ) та ЛПНЩ у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) щодо значень групи інтактного контролю (табл. 3). У 1,3 та 1,1 рази зазнали підвищення показники цитолізу мембран АлАТ та МКП відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Результати вивчення гіполіпідемічної дії препарату порівняння на моделі гіперхолестеринемії

Показники	Інтактний контроль (n = 6)	Контрольна патологія (n = 7)	Нікотинова кислота, 700 мг/кг (n = 6)	
	x ± Sx	x ± Sx	x ± Sx	динаміка показника відносно КП, %
Загальні ліпіди, г/л	1,65±0,12	3,30±0,3*	2,62±0,18*	-21
Загальний холестерин, ммоль/л	1,94±0,14	2,33±0,16	1,20±0,06**/**	-49
ЛПНЩ, г/л	0,86±0,05	1,32±0,15*	1,13±0,13	-14
АлАТ, ммоль/л	0,41±0,02	0,53±0,05*	0,58±0,01*	+9
МКП	3,30±0,09	3,59±0,14	3,85±0,11*	+7

\*Відхилення вірогідні щодо значень групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ ).

\*\*Відхилення вірогідні щодо значень групи контрольної патології ( $p < 0,05$ ).

Як показують одержані результати, нікотинова кислота мала вплив на рівень холестерину, який знижувала на 49 %, при цьому зазнали зниження ЗЛ на 21 % та ЛПНЩ на 14 %.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про те, що досліджувана сполука С902-0713 виявляє беззаперечний позитивний вплив на обмін ліпідів, знижуючи рівень ЗЛ на 28 % та атерогенної фракції (ЛПНЩ) — на 95 % порівняно з нікотиновою кислотою, яка знижує ідентичні показники на 21 % та 14 %.

## Висновки

1. За допомогою програми PASS проведений аналіз залежності антихолестеринемічної дії нових речовин від їх хімічної структури і вибрана похідна 3-амінотіофену — сполука С902-0713 (2-(4'-метилбензоїл)-3-аміно-4-нітрило-5-(3-метоксифеніламіно)-тіофен) з імовірною гіполіпідемічною активністю.

2. Проведені дослідження дозволили встановити виразні гіполіпідемічні властивості нової сполуки С902-0713, що підтверджує результати віртуального прогнозу.

1. Власенко Ю.Д., Пархоменко О.О., Коваленко С.М. та ін. // Журн. орган. та фармац. хімії. — 2005. — Т. 3, Вип. 4(12) — С. 43—49.
2. Горчакова Н.А., Малая Л.Т., Бобров В.А. и др. Методические рекомендации по изучению гиполлипидемических и противоатеросклеротических средств. — К.: ФК МЗО України, 1996. — 28 с.
3. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте. — К.: Высш. шк., 1983. — 878 с.
4. Компендіум 2001/2002 — лікарські препарати / За ред. В.М.Коваленка, О.П.Вікторова. — К.: МОРИОН, 2001. — 1536 с.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиць П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
6. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Соболева В.В. и др. // Междунар. мед. журн. — 1999. — Т. 5, № 1. — С. 20—24.
7. Рыболовцев Ю.П., Сидяров Д.П., Афонин Н.И. // Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: Сб. ст. — М., 1981. — С. 6—9.
8. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Рожкова Т.А. и др. // Клин. фармакология и терапия. — 2001. — Т. 10(3). — С. 3—7.
9. American Heart Assotiation®. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. — Dallas, Tex: American Heart Assotiation, 1999.
10. Pedersen T., Jahnsen K., Vath S. et al. // Clin. Ther. — 2000. — Vol. 22, № 8. — P. 949—960.

Надійшла до редакції 08.05.2007.

С.А.Гращенко, Ю.Д.Власенко, Л.В.Яковлева, С.Н.Коваленко

#### ИЗУЧЕНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 2-АРОЙЛ-3-АМИНО-4-НИТРИЛО-5-АРИЛАМИНОТИОФЕНОВ

**Ключевые слова:** экспериментальный атеросклероз, гиперхолестеринемия, производные 3-аминотиофена, гиполлипидемическое действие

Поиск лекарственных средств с гиполлипидемической активностью остается актуальным и сейчас. Предварительное исследование по программе PASS показало высокую вероятность гипоcholesterolemic активности 3-амино-4-нитрилотииофенов. Поэтому была разработана методика параллельного жидкофазного синтеза для получения данного ряда соединений. В условиях экспериментальной гиперcholesteroleмии показано гиполлипидемическую активность 2-(4'-метилбензоил)-3-амино-4-нитрило-5-(3-метоксифениламино)-тиофена. Установлено, что под влиянием данной производной тииофена восстанавливается липидный обмен и коррелируется уровень липопротеинов низкой плотности.

S.A.Graschenkova, Yu.D.Vlasenko, L.V.Yakovleva, S.M.Kovalenko

#### STUDY OF HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY 2-AROYL-3-AMINO-4-NITRYL-5-ARYLAMINOTHIOPHENES

**Key words:** experimental atherosclerosis, hypercholesterolemia, 3-aminothiophene derivatives, hypolipidemic activity

#### SUMMARY

The search of remedies with hypolipidemic activity is remaining most important now. Preliminary study under the program PASS showed a high probability hypocholesterolemia activity of 3-amino-4-nitrylthiophenes. Then we were developing method of parallel liquid phase syntheses for receiving of this series of compounds. This work achieve, that 2-(4'-methylbenzoyl)-3-amino-4-nitryl-5-(3-methoxyphenylamino)-thiophene has the hypolipidemic action in conditions of experimental hypercholesterolemia. Is established, that under influence of this thiophenes derivative is restored lipide metabolism and the level lipoproteins of low density is correlated.

УДК 615.457.5

Л.Г.МІШИНА, здобувач, І.І.ГЕРАЩЕНКО, д-р фармац. наук,  
Т.П.ОСОЛОДЧЕНКО, канд. біол. наук

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова,  
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,  
Інститут мікробіології та імунології імені І.І.Мечнікова АМН України

#### КОМБІНОВАНА ОЧНА СУСПЕНЗІЯ СИЛІКСУ З ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ: ДОСЛІДЖЕННЯ АДСОРБЦІЙНОЇ ТА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ *IN VITRO*

**Ключові слова:** очна суспензія, силікс, ципрофлоксацин, адсорбція білка, антимікробні властивості

Раніше нами повідомлялось про доцільність поєднання в одній лікарській формі — очній суспензії — антимікробних властивостей класичного антибіотику левоміцетину та адсорбційних властивостей силіксу [4], причому для ізоотування суспензії з метою збереження її коагуляційної стійкості був використаний неелектроліт — 5 % розчин глюкози.

На даний час в офтальмологічній практиці широко використовують фторхінолони [7]. Для лікування інфекційно-запальних захворювань очей найбільш ефективним виявився ципрофлоксацин — 4-оксо-7-(піперазиніл)-6-фтор-1-

циклопропіл-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота [8, 9], очні краплі з яким під різними торговими назвами випускаються багатьма фірмами. В Україні відомі очні/вушні краплі «Ципрофарм» (ВАТ «Фармак», Київ) та «Цилоксан» (ALCON-COUVREUR, Бельгія), які містять 0,35 % ципрофлоксацину гідрохлориду (0,3 % у перерахунку на ципрофлоксацин) [7].

Тому наступним кроком на шляху впровадження очних крапель під загальною назвою «Офтасил» нами було вирішено створити комбіновану суспензію силіксу з ципрофлоксацином. Лікувальний ефект при застосуванні такої композиції досягається завдяки комплексній дії інгредієнтів: силікс адсорбує мікроорганізми, патогенні білки, інші молекулярні чинники запалення, а ципрофлоксацин володіє широким спектром антимікробної дії.

Отже, метою даної роботи стала розробка лабораторної методики виготовлення комбінованої очної суспензії силіксу з ципрофлоксацином з подальшим вивченням її адсорбційних та антимікробних властивостей.

### **Експериментальна частина**

У роботі використовували силікс (ЗАТ «Біофарма», Київ); ципрофлоксацину гідрохлорид («Matrix», СР 110804350); глюкозу (фармакопейний препарат), очищені білки — желатину та яечний альбумін. При виконанні мікробіологічних досліджень використовували музейні та клінічні штами тест-культур аеробних мікроорганізмів.

Для проведення досліджень були виготовлені 1,0; 1,5; 2,0 та 2,5 % суспензії силіксу на воді, на 5 % ізотонічному розчині глюкози, на воді з введенням 0,3 % ципрофлоксацину, на 5 % розчині глюкози з введенням 0,3 % ципрофлоксацину. Всього було виготовлено 16 суспензій різного складу та 4 контрольних розчини без силіксу. Одну серію зразків стерилізували термічним способом, другу — досліджували без стерилізації. Склад виготовлених препаратів наведено в табл. 1.

**Методика виготовлення суспензій.** У 800 мл води для ін'єкцій суспендували 40 г силіксу, потім одержану суспензію диспергували у подрібнювачі тканин РТ-1 з інтенсивністю 8000 об/хв протягом 7—8 хв. Завись залишали на ніч для осадження грубодисперсної фракції, після чого її центрифугували з частотою 3000 об/хв протягом 0,5 год [6]. Одержаний продукт обережно декантували. З одержаного продукту відбирали 10,0 мл і методом висушування визначали вміст сухого залишку. Необхідні кількості глюкози і ципрофлоксацину гідрохлориду розчиняли у воді та фільтрували в колбу із суспензією силіксу, додавали воду до одержання необхідної концентрації силіксу від 1,0 до 2,5 %, доводили рН від 6,0 до 6,5 за допомогою 0,1 М розчину гідроксиду натрію, перемішували. Через 1 год одержані суспензії центрифугували з частотою 1000 об/хв протягом 15 хв. Після цього їх розливали у скляні флакони для пеніциліну по 10 мл і герметично закупорювали стерильною гумовою пробкою під обкатку металевим ковпачком. Одну серію зразків стерилізували текучою парою при 121 °С протягом 15 хв. Для досліджень були виготовлені зразки кожного складу, які розлили у 10 флаконів.

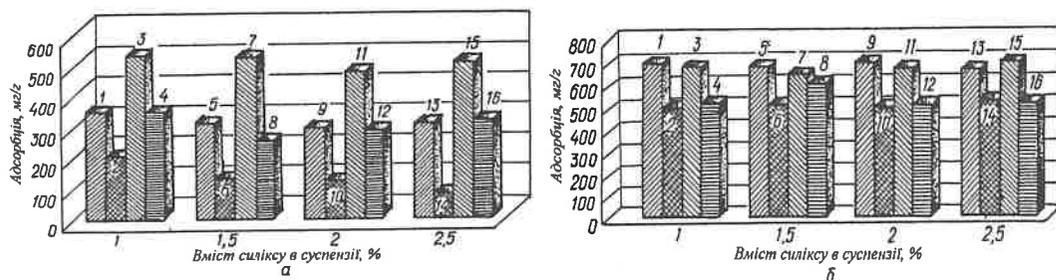
**Визначення білоксорбційної активності** суспензій як показника токсинзв'язувальної здатності виконували згідно із ФС 42У-82/224-889-00 «Силікс». До аліквоти суспензії з вмістом силіксу 40 мг додавали 5 мл 0,6 % розчину желатини (або 1% розчину яечного альбуміну), помірно перемішували протягом 0,5 год, після чого сорбент видаляли центрифугуванням. Концентрацію білка в центрифугаті визначали спектрофотометрично біуретовим методом. Величину адсорбції розраховували як різницю між вихідною і залишковою концентраціями білка, яку відносили до 1 г сорбенту. Результати наведено на рисунку.

Таблиця 1

## Склад виготовлених суспензій та розчинів

№ препарату		Склад, %		
без стерилізації	після стерилізації	силікс	глюкоза	ципрофлоксацин
		Суспензії		
1	1'	1	—	—
2	2'	1	5*	—
3	3'	1	—	0,3
4	4'	1	5	0,3
5	5'	1,5	—	—
6	6'	1,5	5	—
7	7'	1,5	—	0,3
8	8'	1,5	5	0,3
9	9'	2	—	—
10	10'	2	5	—
11	11'	2	—	0,3
12	12'	2	5	0,3
13	13'	2,5	—	—
14	14'	2,5	5	—
15	15'	2,5	—	0,3
16	16'	2,5	5	0,3
		Розчини		
17	17'	—	5	0,3
18	—	Краплі заводського виготовлення «Ципрофарм» з вмістом ципрофлоксацину 0,3 %		
19	19'	0,3 % ципрофлоксацин на 0,9 % розчині натрію хлориду, аптечне виготовлення		
20	20'	0,25 % левоміцетин на 0,9 % розчині натрію хлориду, аптечне виготовлення		

\*Ізотонічна концентрація глюкози дорівнює приблизно 5 %.



Білоксорбційна активність суспензій різного складу (зразки № 1—16 згідно з табл.1):

*а* — відносно желатини, *б* — відносно яєчного альбуміну, *ряд 1* (1, 5, 9, 13) — суспензії силіксу без добавок; *ряд 2* (2, 6, 10, 14) — суспензії з глюкозою; *ряд 3* (3, 7, 11, 15) — суспензії з ципрофлоксацином; *ряд 4* (4, 8, 12, 16) — суспензії з глюкозою та ципрофлоксацином

З наведеного рисунка видно, що введення глюкози суттєво зменшує білоксорбційну активність суспензій відносно обох білків. Присутність ципрофлоксацину, навпаки, підвищує білоксорбційну активність силіксу відносно желатини і майже не змінює її відносно яєчного альбуміну. У багатокомпонентних суспензіях (з ципрофлоксацином та глюкозою) величина адсорбції желатини наближається до показника індивідуальної суспензії, у той час як при використанні яєчного альбуміну адсорбція залишається дещо зниженою (на рівні зразків з глюкозою). Одержані дані узгоджуються з відомостями про більшу спорідненість силіксу до желатини, ніж до яєчного альбуміну [5].

Вивчення антимікробних властивостей виконували методом дифузії в агар та методом серійних розведень [2, 3]. Одержані результати наведено в табл. 2 і 3.

Таблиця 2

Результати вивчення антибактеріальної активності очної суспензії на основі силіксу відносно аеробних мікроорганізмів (музейні штами) методом дифузії в агар

№ препарату	Діаметри зон затримки росту, мм (середнє значення з 3-х випробувань)				
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Proteus vulgaris ATCC 4636	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Candida albicans ATCC 885/653
1/1'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст
2/2'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
3/3'	30/29	29/27	27/24	27/26	—»—
4/4'	30/30	29/26	28/26	28/28	—»—
5/5'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—
6/6'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
7/7'	32/35	30/32	27/29	25/28	—»—
8/8'	35/36	30/34	28/29	27/29	—»—
9/9'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—
10/10'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
11/11'	31/25	29/26	26/25	28/24	—»—
12/12'	31/26	29/25	24/25	24/24	—»—
13/13'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—
14/14'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
15/15'	21/26	22/23	20/25	23/27	—»—
16/16'	22/29	21/23	20/20	21/23	—»—
17/17'	24/25	24/26	22/22	22/23	—»—
18	26	25	24	23	Ріст
19/19'	22/21	21/19	20/19	21/19	Ріст/ріст
20/20'	26/29	24/26	25/25	22/24	—»—

Таблиця 3

Результати вивчення антибактеріальної активності очної суспензії на основі силіксу відносно аеробних мікроорганізмів (клінічні штами) методом дифузії в агар

№ препарату	Діаметри зон затримки росту, мм (середнє значення з 3-х випробувань)						
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Proteus vulgaris	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Klebsiella sp.	Enterobacter sp.
1/1'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст
2/2'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
3/3'	32/23	29/22	27/22	25/21	—»—	29/23	30/21
4/4'	26/22	25/22	26/22	25/22	—»—	27/23	26/22
5/5'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—	Ріст/ріст	Ріст/ріст
6/6'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
7/7'	26/30	25/28	25/27	24/26	—»—	29/22	26/23
8/8'	29/31	27/28	28/27	27/25	—»—	30/22	27/24
9/9'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—	Ріст/ріст	Ріст/ріст
10/10'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
11/11'	26/23	25/23	25/22	25/23	—»—	23/21	24/22
12/12'	22/28	24/25	22/23	22/24	—»—	24/25	23/27
13/13'	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	Ріст/ріст	—»—	Ріст/ріст	Ріст/ріст
14/14'	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—	—»—
15/15'	20/25	20/24	21/25	22/25	—»—	23/27	24/26
16/16'	20/25	19/19	19/19	19/19	—»—	20/20	19/22
17/17'	19/23	19/22	18/21	18/22	—»—	20/23	21/24
18	22	22	21	23	Ріст	21	21
19/19'	21/22	23/19	19/20	18/20	Ріст/ріст	19/24	22/22
20/20'	28/26	26/25	24/25	24/23	—»—	29/26	28/26

При аналізі одержаних результатів були виявлені такі загальні закономірності:

— зразки, що не містять ципрофлоксацину, не мають антимікробних властивостей;

— ципрофлоксацин як окремо, так і у складі будь-яких комбінованих препаратів не діє на клінічний та музейний штами *Candida albicans*;

— в усіх випробуваннях чутливість мікроорганізмів (за винятком грибів роду *Candida*) до препаратів знаходиться на рівні «чутливі» та «сильночутливі».

Далі методом зіставлення визначали вплив стерилізації або введення інгредієнтів (силіксу, глюкози) на антимікробні властивості препаратів з ципрофлоксацином.

Для вивчення впливу стерилізації провели аналіз 80 посівів з музейними штамами аеробних мікроорганізмів (табл. 2), з них 40 посівів містили простерилізовану суспензію або розчин, а 40 посівів — нестерильну суспензію (розчин). Встановлено, що у 19-ти випадках антибактеріальна активність простерилізованих зразків була вища за активність нестерильних, у 16-ти — нижча, у 5-ти випадках — однакова. Подібний аналіз для 120 посівів з клінічними штамами аеробних мікроорганізмів (табл. 3), які містили 60 посівів простерилізованої та 60 посівів нестерильної суспензії (розчинів), показав, що у 30-ти випадках активність простерилізованих суспензій вища за активність нестерильних, у 25-ти — нижча, у 5-ти випадках — однакова. Отже, після термічної стерилізації суспензій антибактеріальна активність ципрофлоксацину зберігається.

Як свідчать результати випробувань з музейними штамами аеробних мікроорганізмів (табл. 2), присутність силіксу у препаратах з ципрофлоксацином у 49-ти випадках з 64-х збільшує їхню антимікробну активність порівняно з контрольними розчинами № 17/17'. В 11-ти випадках вона стала дещо нижчою, у 4-х випадках — не змінилася. У 71-му з 96-ти випадків з клінічними штамами (табл. 3) присутність силіксу збільшує активність ципрофлоксацину, у 15-ти випадках активність стала нижчою, у 10-ти — не змінилася. Отже, у переважній більшості випробувань введення силіксу збільшує активність ципрофлоксацину, що узгоджується з відомими даними про підвищення чутливості патогенної мікрофлори до антибіотиків після контакту з високодисперсним кремнеземом [1].

Подібний аналіз, виконаний для багатокомпонентних суспензій, у цілому свідчить, що присутність глюкози не впливає на антибактеріальні властивості ципрофлоксацину. Така сама закономірність виявлена при порівнянні контрольних розчинів № 17/17' та № 19/19', які не містять силіксу: у більшості випробувань як з музейними, так і з клінічними штамами використання 5 % ізотонічного розчину глюкози замість 0,9 % розчину натрію хлориду не погіршує антимікробні властивості препаратів. При порівнянні властивостей розчинів № 17/17' і № 20/20' можна зробити висновок про те, що вони є приблизно однаковими (дещо підвищеною активністю відрізняються краплі з левоміцетином).

У методі серійних розведень були використані три музейних штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Послідовні розведення суспензій становили 1:10; 1:100 та 1:1000. Як було встановлено, для стерильних суспензій не виявлено росту мікроорганізмів у жодному із спостережень. Для нестерильних препаратів слабкий ріст відмічений в поодиноких зразках із розведенням 1:1000. Результати вивчення показників адгезії клінічних штамів мікроорганізмів після дії суспензій у цілому підтверджують високу антимікробну активність досліджуваних зразків.

## Висновки

1. Опрацьовано один із можливих способів виготовлення в умовах аптеки комбінованої лікарської форми на 5 % ізотонічному розчині глюкози — очної суспензії, що містить силікс у концентрації від 1,0 до 2,5 % та ципрофлоксацин 0,3 %.

2. Дослідні зразки суспензії характеризуються достатньо високими показниками адсорбційної та антимікробної активності. Термічна стерилізація не призводить до інактивації ципрофлоксацину у складі суспензій. Силікс підсилює антимікробну дію ципрофлоксацину.

1. Бондарчук О.И., Загниборода П.Л., Сандер С.В. и др. // Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. — К.: Наук. думка, 2003. — С. 298—321.
2. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран/ Под ред. проф. Б.М.Даценко. — М., 1989. — 47 с.
3. Методи одержання чистих культур мікроорганізмів та їх довгострокового зберігання в колекціях: Роботи співробітників музею патогенних для людини мікроорганізмів / Укладачі О.П.Сельнікова та ін. — К.: Знання України, 2000. — 45 с.
4. Мішина Л.Г., Геращенко І.І., Осолодченко Т.П. та ін. // Фармац. журн. — 2006. — № 1. — С. 74—78.
5. Москалюк О.В., Безпалюк Н.А. // Матеріали конф. «Наноматеріали в хімії, біології та медицині» (Київ, 24—25 травня 2006 р.). — С. 113—114.
6. Пат. 52744 Україна. Спосіб одержання лікарської форми на основі аморфного високодисперсного діоксиду кремнію / О.О.Чуйко, М.Б.Луцюк, Є.П.Воронін та ін. (Україна). — Опубл. 15.01.03., Бюл. № 1.
7. Салдан Й.Р., Антонюк Т.М., Довгалюк Ю.П. и др. Внезапные заболевания органа зрения: Учебно-метод. пособие. — Винница, 2004. — 31 с.
8. Яковлев В.П. // Антибиотики и химиотерапия. — 1997. — № 11. — С. 69—71.
9. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. — М.: Информэлектро, 2000.

Надійшла до редакції 22.03.2007.

*Л.Г.Мишина, І.І.Геращенко, Т.П.Осолодченко*

### КОМБИНИРОВАННАЯ ГЛАЗНАЯ СУСПЕНЗИЯ СИЛИКСА С ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ АДсорбЦИОННОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ *IN VITRO*

**Ключевые слова:** глазная суспензия, силікс, ципрофлоксацин, адсорбция белка, антимікробные свойства

Описана методика изготовления комбинированной глазной суспензии силікса с ципрофлоксацином на 5 % изотоническом растворе глюкозы. Экспериментально доказано, что силікс и ципрофлоксацин в составе данной лекарственной формы сохраняют высокие показатели адсорбционной и антимікробной активности. Показано, что термическая стерилизация не ухудшает антимікробные свойства суспензии.

*L. G. Mishina, I. I. Gerashchenko, T. P. Osolodchenko*

### COMPLEX EYE SUSPENSION CONTAINING SILICS AND CIPROFLOXACIN: STUDY OF ADSORPTIVE AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES *IN VITRO*

**Key words:** eye suspension, silics, ciprofloxacin, adsorption of proteins, antibacterial properties

#### SUMMARY

The method to prepare the complex eye suspension containing silics and ciprofloxacin based on 5 % isotonic solution of glucose is described. In result of laboratory examination it was stated that silics and ciprofloxacin in this suspension retain their high adsorptive and antibacterial properties. A thermal treatment doesn't make worse the antibacterial properties of suspension.

## **КСАНТОНИ ЗВІРОБОЮ ЧАШЕЧКОВОГО (HYPERICUM CALYSCINUM L.)**

Родина Звіробійні (Hypericaceae Juss.) — багате джерело ксантонів [9], що мають різну біологічну активність: антимікробну дію проти метицилінстійких штамів стафілококів [17, 18, 20] та ентерококів, стійких до ванкоміцину [19]; протималарійну [12], протипухлинну [13] та антидепресантну активність [10], гальмівну дію на викликану фактором активації тромбоцитів гіпотонію [15]. Виявлено також, що деякі ксантони є селективними інгібіторами циклооксигенази-2, тобто діють як нестероїдні протизапальні засоби [21].

Види роду Звіробій, зокрема звіробій чашечковий (*Hypericum calycinum* L.), ареал якого охоплює південну частину України, поширені в помірних та субтропічних областях і здавна використовуються як традиційні ліки в різних країнах світу. В народній медицині народів Кавказу настій листків звіробію чашечкового використовується при запаленнях ротової порожнини. Аналогічне застосування звіробію чашечкового має місце в народній медицині Криму [2, 6]. В той же час в літературі існують повідомлення про наявність антидепресантної дії у деяких екстрактів зі звіробію чашечкового, причому, за даними [16], антидепресантна активність цього виду дорівнює такій офіційного виду звіробію звичайного (*Hypericum perforatum* L.).

Біохімічний склад рослин звіробію чашечкового вивчений недостатньо. Існують літературні дані про наявність у надземній частині рослини флавоноїдів (гіперозиду, рутину, кверцетину, глікозидів кемпферолу) [3]. Нами встановлена наявність в її надземній частині антрахінонів — емодину, франгуліну, емодинантронну та емодинантранолу, флавоноїдів — кемпферолу, кверцетину, кверцитрину, ізокверцитрину, гіперозиду, рутину [5]. Повідомляється про виділення зі звіробію чашечкового флороглюцинолів з антибактеріальною дією [11, 14]. К.К. Шакіровою та Р.Л. Хазанович [7, 8] у 1970 р. навіть був запропонований новий антимікробний препарат, отриманий згідно з технологією одержання новоіманіну з листків звіробію чашечкового, але його дослідження не було доведено до кінця. Є дані про наявність ксантонів у надземній частині рослин цього виду [4].

Метою даної роботи було виділення з надземної частини звіробію чашечкового речовин ксантонової природи як потенційного джерела цих сполук для фармацевтичної промисловості.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження була зрізана на висоті 15 см від поверхні ґрунту надземна частина інтродукованого на дослідних ділянках Національного ботанічного саду ім. М.М. Гришка НАН України звіробію чашечкового, зібраного у фазу масового цвітіння (липень 2003 р.), що складалася з квітучих облистяних пагонів.

Для виділення речовин ксантонової природи із сировини звіробію чашечкового застосовували метанольні екстракти сировини та методи колонкової і тонкошарової хроматографії (ТШХ).

Колонкову хроматографію проводили на колонці з силікагелем КСК з розміром часток 0,25 мм, ТШХ — на пластинках «Silufol UV-254» (Чехія).

Для виділення речовин ксантонової природи 4,5 кг висушеної подрібненої сировини звіробію чашечкового заливали метанолом у співвідношенні 1:10

при 60 °С і настоювали протягом 4 годин. Екстракцію повторювали ще двічі. Метанольні витяжки концентрували у вакуумі до сухого залишку (548 г), який елюювали етилацетатом.

Етилацетатна фракція (96,8 г) була піддана хроматографічному розподілу на колонці з силікагелем. Елюювання проводили розчинниками з полярністю, що збільшується (гексан, етилацетат, метанол). У результаті одержали 13 фракцій (фракції 1—13).

Фракцію 9 (8,85 г) було піддано хроматографічному розділенню на колонці з силікагелем. Елюювання проводили метанолом. У результаті отримано чотири фракції (фракції 9.1—9.4).

Фракцію 9.4 було піддано хроматографічному розділенню на колонці з силікагелем. Елюювання проводили розчинниками з полярністю, що збільшується (хлороформ, метанол). У результаті отримано шість фракцій (фракції 9.4.1—9.4.6).

Фракцію 9.4.3 було піддано хроматографічному розділенню в тонкому шарі сорбенту в системі розчинників хлороформ—ацетон (3:1), у результаті чого отримано речовину 2 (5 мг).

Фракцію 9.4.4 поміщали на колонку з силікагелем і в результаті елюювання хлороформом отримували дві фракції (фракції 9.4.4.1—9.4.4.2). Фракцію 9.4.4.1 поміщали на колонку з силікагелем і в результаті елюювання метанолом отримували 10 фракцій (фракції 9.4.4.1.1—9.4.4.1.10). Фракцію 9.4.4.1.6 перекристалізовували із суміші метанол—вода (7:3), в результаті чого отримували речовину 1 (15 мг).

Аналіз виділених речовин проводили хроматографічними та спектроскопічними методами, а також шляхом визначення температури плавлення. Хроматографічний аналіз проводили методами паперової хроматографії (ПХ) на папері «Filtrak» FN-16 (ФРН) і ТШХ на пластинках «Silufol UV-254» (Чехія).

Як реактиви детекції для виявлення ксантонів застосовували 1 % розчин заліза хлориду, діазореактив, 10 % розчин алюмінію хлориду і 5 % розчин кальцію гідроксиду.

Температуру плавлення визначали на блоці Кофлера зі швидкістю зростання температури 4 град/хв, молекулярну масу — за методом мас-спектрометрії на приладі Finnigan MAT 4615 В, елементний аналіз проводили за загальновідомим методом М.О. Коршун та В.А. Клімової [1].

Електронні спектри знімали на спектрофотометрі «Specord UV-VIS» (ФРН), як розчин порівняння використовували спирт етиловий 96 %. Інфрачервоні спектри знімали на двопроменевому ІЧ-спектрометрі «Specord M-80» (ФРН) в таблетках калію броміду, ПМР-спектри — на ЯМР-спектрометрі «Varian VXR-300» (фірми «Varian», США)\*. Як розчинник використовували дейтерований диметилсульфоксид (ДМСО- $d_6$ ) виробництва ВО «Ізотоп», який попередньо переганяли під вакуумом при температурі 52 °С та висушували над ситами 4А та 5А виробництва фірми «Serva». Як внутрішній стандарт застосовували тетраметилсилан.

## Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених експериментів з надземної частини звіробою чащечкового було виділено дві речовини ксантонової природи.

Речовина 1 — 4,6-дигідрокси-1,3-диметоксиксантон — являє собою яскраво-жовті голчасті кристали, нерозчинні у воді, погано розчинні у спирті, з температурою плавлення +192 °С.

У результаті визначення молекулярної маси речовини 1 виявлено, що псевдомолекулярний іон речовини 1  $[M+H]^+$  у своєму мас-спектрі показує співвідношення маси і заряду ( $m/z$ ) 289,0728 (розраховано формулу  $C_{15}H_{13}O_6$  і

\*Висловлюємо подяку начальнику випробувальної лабораторії ТОВ «Науково-технічний центр «ВНДХІМПроект» канд. хім. наук Л.І.Маковецькій за можливість проведення досліджень на базі лабораторії.

молекулярну масу — 289,0712), що дозволяє припустити молекулярну формулу  $C_{15}H_{12}O_6$ . При цьому встановлений експериментально вміст С, % дорівнює 66,03 % (розрахунковий — 66,14 %), відповідний вміст Н, % — 4,37 % (розрахунковий — 4,41 %).

Речовина 1 з 1 % розчином заліза (III) хлориду утворює синьо-сіре забарвлення, з діазореактивом — світло-помаранчеве забарвлення і дає слабо-позитивну ціанідінову пробу.

При ПХ та ТШХ в системі хлороформ—етанол (9:1) при опроміненні в УФ-світлі речовина 1 проявляється у вигляді темної плями, яка практично не змінюється під дією 10 % розчину алюмінію хлориду та 5 % розчину калію гідроксиду. Ці властивості вказують на те, що речовина 1 належить до метоксильованих похідних поліфенолів. Спектр поглинання сполуки 1 в УФ-ділянці характеризується наявністю чотирьох інтенсивних смуг специфічного рисунка (табл. 1): найбільш інтенсивною є смуга короткохвильового максимуму при 230 нм, потім інтенсивність смуг поступово зменшується (при 261 нм і 276 нм), а найменш інтенсивним є довгохвильовий максимум при 358 нм. Такий рисунок спектра характерний для ксантонів.

Для встановлення локалізації гідроксильних груп проводили пряму УФ-спектроскопію із застосуванням іонізуючих та комплексоутворюючих реагентів. Одержані результати спектроскопії наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Спектральна характеристика речовини 1 в УФ-ділянці

Максимуми поглинання в 96 % етанолі, нм	Максимуми поглинання при застосуванні добавок, нм	
	натрію етилату	натрію ацетату
230	229	229
261	265	282
276	384	322
358	388	372

Як свідчать наведені в табл. 1 результати, додавання натрію етилату не призводить до зникнення максимумів, що свідчить про відсутність віцинально розташованих ОН-груп. Батохромний зсув на 16 нм довгохвильового максимуму при 358 нм у присутності натрію ацетату характерний для вільної ОН-групи в положеннях 3 або 6. Крім того, відсутність значного (20 нм) батохромного зсуву короткохвильового максимуму в ділянці 262 нм при додаванні алюмінію хлориду свідчить про відсутність ОН-групи в положеннях 1 та 8.

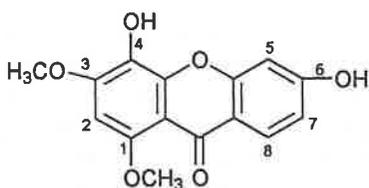
В ІЧ-спектрах речовини 1 виявлені коливання, які свідчать про наявність гідроксильних ( $3585\text{ см}^{-1}$ ) та карбонільної ( $1690\text{ см}^{-1}$ ) груп і подвійних зв'язків ( $1620\text{ см}^{-1}$ ,  $1513\text{ см}^{-1}$ ).

Остаточню встановити будову речовини 1 дозволили ПМР-спектри самої речовини та її ацетильного похідного, отриманого реакцією з оцтовим ангідридом у піридині. ПМР-спектр речовини 1 (3 % розчин в  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) має сигнали чотирьох ароматичних протонів:  $\delta=5,93$  м.д. (синглет) протона при С-2;  $\delta=6,49$  м.д. (дублет,  $J=2$  Гц) протона при С-5;  $\delta=6,55$  м.д. (квартет,  $J_1=2$  Гц,  $J_2=6,5$  Гц) протона при С-7;  $\delta=7,45$  м.д. (дублет,  $J=6,5$  Гц) протона при С-8. Спектр має сигнали двох гідроксильних ароматичних груп при  $\delta=11,42$  м.д. (гідроксигрупи при С-4 та С-6). Синглети двох метоксильних груп у положеннях 1 та 3 знаходяться при  $\delta=3,85$  м.д. та  $\delta=3,78$  м.д. відповідно.

Наведене віднесення сигналів підтверджується і ПМР-спектром речовини 1 (2 % розчин в  $(\text{CO}_3)_2\text{CO}$ ), який має такі сигнали:  $\delta=5,96$  м.д. (синглет) протона при С-2;  $\delta=6,49$  м.д. (дублет,  $J=2,5$  Гц) протона при С-5;  $\delta=6,60$  м.д. (квартет,  $J_1=2,5$  Гц,  $J_2=6,5$  Гц) протона при С-7;  $\delta=7,45$  м.д. (дублет,  $J=6,5$  Гц) протона при С-8. Трьохпротонні синглети двох метоксильних груп у положеннях 1 та 3 знаходяться при  $\delta=3,60$  м.д. та  $\delta=3,50$  м.д. При  $\delta=2,00$  м.д. та  $\delta=2,10$  м.д. дають сигнали ароматичні ацетильні групи в положеннях 4 та 6 відповідно.

На основі даних елементного аналізу, температури плавлення, величин Rf при хроматографуванні в різних системах розчинників та проявленні хроматограм відповідними реактивами, даних УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів речовина 1 має будову 4,6-дигідрокси-1,3-диметоксиксантону. Ця сполука вперше була виділена з надземної частини звіробую чашечкового.

Формула 1



4,6-Дигідрокси-1,3-диметоксиксантон  
(речовина 1)

Речовина 2 — 4,7-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон — являє собою яскраво-жовті голчасті кристали, нерозчинні у воді, погано розчинні у спирті, з температурою плавлення +180 °С.

У результаті визначення молекулярної маси речовини 2 виявлено, що псевдомолекулярний іон речовини 2  $[M+H]^+$  у своєму мас-спектрі показує співвідношення  $m/z$  318,3121 (розраховано формулу  $C_{16}H_{15}O_7$  і молекулярну масу 318,2834), що дозволяє припустити молекулярну формулу  $C_{16}H_{14}O_7$ .

При цьому встановлений експериментально вміст С, % дорівнює 60,36 % (розрахунковий — 60,38 %), відповідний вміст Н, % — 4,47 % (розрахунковий 4,43 %).

Речовина 2 з 1 % розчином заліза (III) хлориду та діазореактивом утворює забарвлення аналогічно речовині 1. При ПХ та ТШХ в системі хлороформ—етанол (9:1) при опроміненні в УФ-світлі речовина 2 проявляється у вигляді темної плями, яка практично не змінюється під дією 10 % розчину алюмінію хлориду та 5 % розчину калію гідроксиду. Ці властивості вказують на те, що речовина 2 належить до метоксильованих похідних поліфенолів.

УФ-спектр речовини 2 має три максимуми поглинання, які характерні для ксантонів: найінтенсивніший максимум при 225 нм, менш інтенсивна смуга поглинання при 280 нм, найменш інтенсивний максимум при 337 нм (табл. 2).

Таблиця 2

Спектральна характеристика речовини 2 в УФ-ділянці

Максимуми поглинання в 96 % етанолі, нм	Максимуми поглинання при застосуванні добавок, нм	
	натрію етилату	натрію ацетату
225	225	225
280	282	380
337	345	336

Пряма УФ-спектроскопія із застосуванням комплексоутворювальних та іонізуючих добавок (табл. 2) показала нижченаведене розміщення замісників.

Так, у присутності етилату натрію максимуми не зникають, що свідчить про відсутність віцінально розмішених гідроксигруп. При додаванні натрію ацетату батохромний зсув довгохвильового максимуму при 337 нм не спостерігається, що показує відсутність вільної гідроксигрупи в положеннях С-3 та С-6.

Відсутність значного батохромного зсуву короткохвильового максимуму при 225 нм при додаванні алюмінію хлориду (відзначено батохромний зсув на 1 нм) свідчить, що вільної гідроксильної групи при положенні С-1 або С-8 речовина 2 не має.

В ІЧ-спектрах речовини 2 виявлені коливання, які свідчать про наявність гідроксильних ( $3570\text{ см}^{-1}$ ) і карбонільної ( $1700\text{ см}^{-1}$ ) груп та подвійних зв'язків ( $1618\text{ см}^{-1}$ ,  $1525\text{ см}^{-1}$ ).

Остаточну будову речовини 2 встановлено на основі даних ПМР-спектроскопії. Так, у спектрі цієї речовини відзначаються сигнали трьох ароматичних протонів:  $\delta=6,73$  м.д. (дублет,  $J=8,4$  Гц) протона при С-1,  $\delta=6,39$  м.д. (дублет,  $J=8,2$  Гц), який характеризує протон при С-3,  $\delta=6,58$  м.д. (дублет,  $J=8$  Гц), який характеризує протон при С-8. Фенольному гідроксилу при С-4 відповідає розширений сигнал при  $\delta=6,02$  м.д., а гідроксильній групі при С-7 — пік

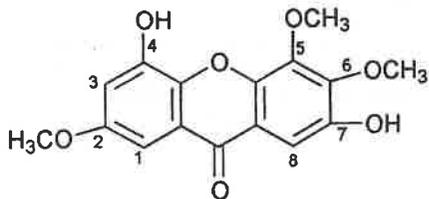
при  $\delta=6,11$  м.д. (вона зв'язана внутрішньомолекулярним водневим зв'язком з метоксильною групою при С-6). Метоксильні групи при положеннях С-2, С-5 та С-6 проявилися у вигляді трьох протонних синглетів при  $\delta=4,10-3,90$  м.д.

Аналіз характеру розщеплення сигналів ароматичних протонів визначає такий тип заміщення ксантонового ядра: дві гідроксильні групи в положеннях 4 та 7 і три метоксильні групи в положеннях 2, 5 та 6.

Отримані дані елементного аналізу, якісного хроматографічного аналізу, температури плавлення, результати УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів свідчать про те, що речовина 2 має структуру 4,7-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантону. Ця сполука була вперше виділена з надземної частини звіробою чашечкового.

Таким чином, з надземної частини звіробою чашечкового вперше виділені два нових ксантони — 4,6-дигідрокси-1,3-диметоксиксантон (речовина 1) та 4,7-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон (речовина 2), які, можливо, обумовлюють описану в літературі антидепресантну та антимікробну активність цього виду. Дослідження в даному напрямку тривають.

Формула 2



4,7-Дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон (речовина 2)

## Висновки

1. З надземної частини звіробою чашечкового (*Hupericum calycinum* L.) вперше виділено два нових ксантони.

2. Із застосуванням даних елементного аналізу, визначення молекулярної маси, температури плавлення, якісного хроматографічного аналізу, результатів УФ-, ІЧ- та ПМР-спектрів структуру виділених ксантонів встановлено як 4,6-дигідрокси-1,3-диметоксиксантон (речовина 1) та 4,7-дигідрокси-2,5,6-триметоксиксантон (речовина 2).

1. Гельман Н.Э. Методы количественного органического элементного микроанализа. — М., 1987. — С. 56—119.
2. Иванов С.И. Рецепты природы: Применение лекарственных растений: В 2 кн. — 4-е изд., доп. — СПб.: ЛИО «Редактор», Глория ЛТД, Фолио, 1994. — Кн. 1. — 347 с.; Кн. 2. — 336 с.
3. Китанов Г.М. Сравнительное фитохимическое изучение видов рода *Hupericum* L., произрастающих в Болгарии. — Автореф. дис. ... канд. фармац. наук. — Л., 1981. — 21 с.
4. Китанов Г.М., Бачева К. // Фармация (София). — 1981. — Т. 31, № 1. — С. 21—25.
5. Маковецька О.Ю. // Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 47—52.
6. Протасеня Н.И., Василенко Ю.В. Лекарственные сборы. 600 рецептов лечения наиболее распространенных болезней. — Симферополь: Таврида, 1992. — 352 с.
7. Шакирова К.К. // Вопросы фармации и фармакологии. — Ташкент: Изд-во Таш.мед.ин-та, 1973. — С. 98—99.
8. Шакирова К.К., Хазанович Р.Л. // Материалы юбилейной науч. конф., посвященной 100-летию со дня рождения В.И.Ленина. — Ташкент: Изд-во Таш. фармац. ин-та, 1970. — С. 32—34.
9. Bennett G. J., Lee H.-K. // *Phytochemistry*. — 1989. — Vol. 28. — P. 967—998.
10. Bhattacharya S.K., Chakrabarti A., Chatterjee S.S. // *Pharmacopsychiatry*. — 1998. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 22—29.
11. Decosterd L.A., Hoffmann E., Kyburz R. et al. // *Planta Med.* — 1991. — Vol. 57, № 6. — P. 548—551.
12. Ignatushchenko M.V., Winter R.W., Riscoe M. // *Am. J. Trop. Med. Hygiene*. — 2000. — Vol. 62. — P. 77—81.
13. Ito S., Itoigawa M., Takakura T. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2003. — Vol. 66. — P. 200—205.
14. Klingauf P., Beuerle T., Mellenthin A. et al. // *Phytochemistry*. — 2005. — Vol. 66, № 2. — P. 139—145.
15. Oku H., Ueda Y., Iinuma M. et al. // *Planta Med.* — 2005. — Vol. 71. — P. 90—92.
16. Ozturk Y. // *Pharmacopsychiatry*. — 1997. — Vol. 30, Suppl. 2. — P. 125—128.
17. Rukachaisirikul V., Kamkaew M., Sukavisit D. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2003. — Vol. 66. — P. 1531—1535.
18. Rukachaisirikul V., Tadpetch K., Watthanaphanit A. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 68. — P. 1218—1221.
19. Sakagami Y., Iinuma M., Piyasena K.G.N.P. et al. // *Phytomedicine*. — 2005. — Vol. 12. — P. 203—208.
20. Sukpondma Y., Rukachaisirikul V., Phongpaichit C. // *J. Nat. Prod.* — 2005. — Vol. 68. — P. 1010—1017.
21. Zou J., Jin D., Chen W. et al. // *Ibid.* — 2005. — Vol. 68. — P. 1514—1518.

Надійшла до редакції 02.04.2007.

КСАНТОНЫ ЗВЕРБОЯ ЧАШЕЧКОВОГО (HYPERICUM CALYCINUM L.)

Два новых ксантона — 4,6-дигидрокси-1,3-диметоксиксантон (вещество 1) и 4,7-дигидрокси-2,5,6-триметоксиксантон (вещество 2) — выделены из надземной части звербоя чашечкового (*Hypericum calycinum* L.). Их структура установлена с применением элементного анализа, определения молекулярной массы, температуры плавления, качественного хроматографического анализа, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии.

O. Yu. Konovalova

XANTHONES FROM HYPERICUM CALYCINUM L.

SUMMARY

Two new xanthenes 4,6-dihydroxy-1,3-dimethoxyxanthone (substance 1) and 4,7-dihydroxy-2,5,6-trimethoxyxanthone (substance 2) from *Hypericum calycinum* L. have been isolated. Their structure is established by methods of element analysis, molecular mass and melting point determination, chromatographical analysis, UV-, IR- and PMR-spectroscopy.

УДК 615.322:581.14

А.Р. ГРИЦИК, канд. фармац. наук, доц.

Івано-Франківський державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ЗАПАСІВ СИРОВИНИ ВИДІВ РОДУ ЩАВЕЛЬ

**Ключові слова:** види щавлю, сировинні запаси

В Україні близько 50 % лікарських засобів виготовляється з рослинної сировини, зібраної у природних умовах. Частина цієї сировини становлять рідкісні та зникаючі види. Але існує ряд рослин, які офіційна медицина обминула своєю увагою або використовує неповністю і санкціонований збір яких не стане дестабілізуючим фактором для гомеостазу фітоценотичних угруповань. До таких рослин відносять види роду Щавель (*Rumex*) родини Гречкові (*Polygonaceae*).

В Євразії зустрічається близько 50 видів щавлю (щ.), з них 24 зростає на території України [1, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 15]. Це багаторічні трав'янисті рослини 50—100 см заввишки, з міцним кореневищем. Стебло пряме, прямостояче, листки прості, чергові, форма листової пластинки характерна для кожного виду [9]. Квіти дво-, рідше одностатеві. Оцвітину має майже шість вільних листочків, розмішених у два кола по три частки у кожному, при плодах внутрішні частки її розростаються і обгортають плід. Часто на спинці всіх внутрішніх листочків оцвітину або лише на одному з них є горбочок. Тичинок шість, стовпчиків три з пензликовидними приймочками. Квіти зібрані у волотевидне суцвіття. Плід — горішок. Види легко дають гібриди [9, 14]. Звичайними луковими рослинами є кислі щавлі (щ. кислий, щ. пірамідальний та ін.). Розповсюдження рослин роду Щавель досить широке [13, 14] і багато з них розповсюджені як бур'яни (наприклад щ. горобиний).

Фітохімічні дослідження видів щавлю дозволили запропонувати їх для використання в медичній практиці. За вмістом основних груп біологічно активних речовин сировина щавлю альпійського та щавлю карпатського є рівноцінною щавлю кінському і може використовуватись як додаткова рослинна сировина [3, 4].

Нами досліджені ресурси видів роду Щавель, які широко розповсюджені в західних областях України, з метою вивчення забезпеченості сировиною виробництва запропонованих фармакологічних засобів [2].

## Експериментальна частина

Протягом 2001—2005 рр. проведено дослідження з вивчення розповсюдження видів роду Щавель і визначення запасів сировини в Івано-Франківській, Львівській та Закарпатській областях. У процесі роботи використовувалися методичні матеріали І.Л. Крилової та А.И. Шретера з вивчення запасів дикорослих лікарських рослин [6].

У роботі були використані картографічні матеріали, дані геоботанічних описів та матеріали лісових господарств і прилад GARMIN GPS 12. На основі цього був проведений цілеспрямований пошук заростей видів роду Щавель.

Визначення запасів сировини досліджуваних видів проводили з використанням методу модельних екземплярів, який застосовується для визначення врожайності сировини дерев, кущів, великих трав'янистих рослин та підземних органів [11].

Визначення запасів підземних органів проводили на початку вегетації або під час відмирання надземної частини, листки заготовляли в період масової вегетації рослин, плоди — під час стиглого плодоношення. Сировину зважували у стані природної вологості. Для перерахунку на повітряно-суху сировину використовували визначений експериментально коефіцієнт усушки. Визначення врожайності проводили на відрізках маршрутних ходів розміром 30—45 м<sup>2</sup>, підраховували чисельність екземплярів, відбирали 1—2 екземпляри на кожному відрізку, зважували сировинну масу одного екземпляра, а потім визначали середню масу одного модельного екземпляра. Урожайність обчислювали як добуток середньої кількості екземплярів на відрізку на середню масу одного модельного екземпляра.

Експлуатаційний запас визначали як добуток середньої врожайності на площу зарості, біологічний — як загальну кількість сировини, яка може бути зібрана від особин різного вікового періоду рослини на даній території. Обсяг можливих щорічних заготівель підземних органів приймали в розмірі 1/10 експлуатаційного запасу сировини, плодів та листків — в розмірі 1/4 [6].

Роботу проводили протягом 2002—2005 років в угрупованнях, серед яких були:

### Львівська область

*Яворівський район*, околиці села Рокитно — галявини у лісовій зоні. Розповсюджені види рослин: щавель кінський, щ. кислий, щ. кучерявий, щ. вузьколистий, звіробій звичайний, полин гіркий, ялина звичайна, ліщина звичайна, гадючник в'язолистий, чорниця звичайні, малина звичайна, папороть жіноча та ін.

*Сколівський район*, околиці села Гребенів — галявини у лісовій зоні на висоті 700 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: тирлич ваточниковидний, щавель кінський, щ. кислий, ялина звичайна, кремена гібридна, суховершки, папороть чоловіча та ін.

### Івано-Франківська область

*Околиці міста Надвірна* — галявини у лісовій зоні на висоті 300 м н.р.м. Площа зарості — 0,7 га. Розповсюджені види рослин: щавель кінський, тирлич ваточниковидний, т. звичайний, ялина звичайна, ліщина звичайна, гадючник в'язолистий, чорниця звичайні, малина звичайна, папороть жіноча та ін.

*Верховинський район*, гора Писаний Камінь, південний схил, гірські луки на висоті 1400 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: щавель кислий, тирлич ваточниковидний, т. карпатський, тонконіг однорічний, скорзонера, звіробій плямистий, чебрець повзучий, манжетка звичайна, перстач прямостоячий та ін.

*Надвірнянський район*, Черногірський хребет — західний схил — лугова зона на висоті 1200—1600 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: щавель альпійський, щ. карпатський, тирлич крапчастий, т. ваточниковидний, т. весняний, звіробій плямистий, конюшина лугова, відкасник безстебельний, папороть жіноча, волошка карпатська, чебрець повзучий, види зозулинців, перестріч гайовий, деревій звичайний, осока парвська, підмаренник справжній та ін.

*Надвірнянський район*, полонина Пожижевська — східний схил—лугова зона на висоті 900—1000 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: щавель альпійський, щ. карпатський, звіробій плямистий, конюшина лугова, відкасник безстебельний, тирлич крапчастий, т. ваточниковидний, т. весняний, папороть жіноча, волошка карпатська, чебрець повзучий, види зозулинців, перестріч гайовий, деревій звичайний, осока парвська, підмаренник справжній та ін.

*Надвірнянський район*, околиці міста Ворохти — лісова і лугова зони на висоті 700 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: щавель кінський, щ. кислий, ялина звичайна, малина лісова, ожина звичайна, береза бородавчата, бук звичайний, ялиця європейська, граб звичайний, осика, барвінок малий, осока парвська, перстач прямоствячий та ін.

*Околиці міста Івано-Франківська* — зона вирубки, в якій залишені старі смереки. Розповсюджені види рослин: щавель кінський, щ. кучерявий, папороть жіноча, чорниці звичайні, сухоцвіт багновий, звіробій звичайний, живокіст лікарський та ін.

*Надвірнянський район*, околиці озера Несамовите — північно-східний схил — субальпійські луки на висоті 1600 м н.р.м. Розповсюджені види рослин: щавель карпатський, щ. альпійський, сосна альпійська, тирлич крапчастий, т. ваточниковидний, т. крапчастий, т. весняний, сфагновий мох, пухівка піхвова, тонконіг однорічний, скорзонера пурпурова. Грунт — бурозем гірсько-лісовий.

### **Закарпатська область**

*Рахівський район*, гора Шешул — лугова зона. Розповсюджені види рослин: щавель альпійський, щ. карпатський, тирлич крапчастий, т. жовтий, звіробій плямистий, конюшина лугова, відкасник безстебельний, папороть жіноча, волошка карпатська, чебрець повзучий, види зозулинців, перестріч гайовий, деревій звичайний, осока парвська, підмаренник справжній та ін.

У Львівській, Івано-Франківській та Закарпатській областях види роду щавель утворюють зарості, які мають промислове значення. Дані про запаси сировини видів роду Щавель наведені в таблиці.

Результати ресурсознавчих досліджень показали, що обсяги можливих щорічних заготівель сировини досліджуваних видів на встановлених заростях для кореневищ з коренями, листків та плодів щ. альпійського становлять 14,12, 9,98 та 0,90 т відповідно; кореневищ з коренями та листків щ. карпатського — 1,01 та 0,63 т відповідно; коренів, листків та плодів щ. кінського — 1,69, 1,33 та 0,11 т відповідно; кореневищ з коренями та листків щ. кислого — 0,70 і 0,59 т відповідно для забезпечення потреб розроблених фармакологічних засобів. Одержані результати (табл.) свідчать, що запаси сировини щавлів альпійського, карпатського, кінського та кислого достатні для промислової заготівлі як можливої лікарської рослинної сировини.

*Результати вивчення запасу сировини видів роду Щавель на досліджуваних заростях*

Вид рослини	Вид сировини	Площа експлуатаційних запасів, га	Запас сировини		Обсяг можливої щорічної заготівлі, т
			біологічний, т	експлуатаційний, т	
Щавель альпійський	Кореневища з коренями	75,3	157,31	141,22	14,12
	Листки		42,70	39,90	9,98
	Плоди		3,61	3,61	0,90
Щавель карпатський	Кореневища з коренями	50,1	10,46	10,12	1,01
	Листки	50,1	2,81	2,53	0,63
Щавель кінський	Корені	41,2	19,66	16,93	1,69
	Листки		5,67	5,31	1,33
	Плоди		0,45	0,45	0,11
Щавель кислий	Кореневища з коренями	34,2	7,85	7,01	0,70
	Листки		2,80	2,34	0,59

## Висновки

1. Встановлені місця зростання видів роду Щавель на території Львівської, Івано-Франківської та Закарпатської областей.

2. Вивчені запаси сировини щавлів альпійського, карпатського, кінського та кислого, які є достатніми для промислової заготівлі як можливої лікарської рослинної сировини.

1. Ареалы лекарственных и родственных им растений СССР / Под ред. С.М.Шмидта. — Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1983. — С. 34—37.
2. Грицик А.Р., Бензель Л.В., Царик Й.В. Поширення та раціональне використання шавлю альпійського в Карпатах: Метод. рекомендації. — Львів, 1996. — 19 с.
3. Грицик А.Р., Грицик Л.М. // Укр. вісн. психоневрології. — 2006. — Т. 14, Вип. 2 (47), додаток. — С. 196.
4. Грицик А.Р., Цвеюк Н.П., Лейбенко Н.М. и др. // Запорож. мед. журн. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 99—100.
5. Державний реєстр сортів рослин, придатних для поширення в Україні у 2006 р. — К.: АЛЕФА, 2006. — 229 с.
6. Крылова И.Л., Шретер А.И. Методические указания по изучению запасов дикорастущих лекарственных растений. — М.: Изд. ВИЛР, 1971. — С. 22.
7. Лавренова Г.В., Лавренов В.К. Энциклопедия лекарственных растений. — Донецк: Изд-во «Донецчина», 1997. — Т. 1. — 656 с.
8. Лебеда А.П. Инвентаризація флори України (Лікарські рослини — носії антраценпохідних). — К.: Академперіодика, 2003. — 56 с.
9. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. — К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. — 544 с.
10. Малиновський К.А. Рослинність високогір'я Українських Карпат — К.: Наук. думка, 1980. — С. 249—251.
11. Методика определения запасов лекарственных растений. Госкомитет СССР по лесному хозяйству и Минмедбиопрот. — М., 1986. — С. 51.
12. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть I — Семейства Lycopodiaceae — Eriophoraceae, часть II — Дополнения к 1—7-му томам. — СПб.: Мир и семья — 95, 1996. — 571 с.
13. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Magnoliaceae — Liliaceae. — Л.: Наука, 1984. — 460 с.
14. Флора УРСР. — К.: АН УРСР, 1952. — Т. 4. — С. 233—257.
15. Чопик В.І. Високогірна флора Українських Карпат. — К.: Наук. думка, 1976. — С. 44.

Надійшла до редакції 09.06.2007.

*А.Р.Грицик*

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАПАСОВ СЫРЬЯ ВИДОВ РОДА ЩАВЕЛЬ

**Ключевые слова:** виды щавля, сырьевые запасы

Описаны результаты исследования мест произрастания видов рода Щавель и запасы сырья на территории Ивано-Франковской, Закарпатской и Львовской областей.

Объемы возможных ежегодных заготовок для исследуемых видов сырья на установленных зарослях достаточные для промышленной заготовки как возможного лекарственного растительного сырья.

*A.R.Grytsyk*

## THE STUDY OF THE RAW MATERIAL STORAGE OF THE RUMEX FAMILY SPECIES

**Key words:** Rumex species, raw reserves

## SUMMARY

The article shows the results of the research of the growing places of the Rumex family species and the raw material storage on the territory of Ivano-Frankivsk, Post-Carpathian and Lviv region.

The volume of the possible annual gathering of the investigated raw material species on the established territories are enough for the industrial gathering as of the possible medical plant material.

### **ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ («ЛІПОФЛАВОНУ») НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМУ ГЕПАТИТІ**

**Ключові слова:** експериментальний токсичний гепатит, перекисне окиснення ліпідів, мікро- та макроелементи

Медикаментозні ураження печінки є одними з найчастіших проявів побічних реакцій на лікарські засоби, що пояснюється активною участю цього органа у біотрансформації ксенобіотиків [11]. За характером токсичної дії виділяють дійсні гепатотоксини, що викликають облігатні (прямі) реакції, і гепатотоксини з факультативними реакціями, зумовленими ідіосинкразією [9]. Облігатна гепатотоксична дія характерна для таких препаратів, як парацетамол, тетрациклін, рифампіцин, анаболічні та контрацептивні стероїди, антиметаболіти, препарати для пероральної холецистографії та ін. Зміни з боку печінки при цьому визначаються дозою і тривалістю приймання препаратів. Токсичність виникає при прийманні речовин в кількості, що перевищує місткість систем біотрансформації (передозування, дефіцит ферментів кон'югації та коферментів, необхідних для детоксикації) [3, 10, 14]. Механізми пошкодження печінкової тканини реалізуються через пряму токсичну дію препаратів або їх метаболітів на морфологічні структури з подальшою зміною функціонального стану. Прикладом лікарського препарату, який викликає пряму токсичну реакцію, є парацетамол. При хронічному алкоголізмі вживання парацетамолу з приводу головного болю в кількості, що перевищує 4 г/добу, призводить до розвитку прямої токсичної дії за рахунок індукції ферментів, вираженого посилення вільнорадикального окиснення і зниження рівня глутатіону [13, 15]. Прогноз даного варіанту ураження печінки несприятливий.

Беручи до уваги важливу роль перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран у патогенезі лікарських гепатопатій, доцільним є застосування препаратів, що володіють антиоксидантною активністю (флавоноїди, аскорбінова кислота, токоферол) та гепатопротективним ефектом (есенціальні фосфоліпіди, ліпін, силібор, тіотриазолін) [8, 13, 15].

Виходячи з вищевикладеного, метою нашої роботи було вивчення впливу ліпосомального кверцетину (ЛК) при дозуванні 1 і 2 мг/кг (за кверцетином) на активність процесів ПОЛ, систему антиоксидантного захисту (АОЗ) та вміст окремих мікро- і макроелементів порівняно з референс-препаратами.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Досліди проведено на 70 білих щурах лінії Вістар масою 185—220 г. Парацетамоловий гепатит моделювали за [5]. ЛК та препарати порівняння вводили за описаною у цьому джерелі схемою. Препаратами порівняння у відповідних дозах були обрані ліпосомальний засіб «Ліпін» та кверцетин. Усіх тварин було

поділено на п'ять груп: перша група — інтактні; друга — контрольні, що отримували парацетамол; третя — парацетамол і ЛК в дозі 1, 2 мг/кг; четверта — парацетамол та ліпін у кількості 30 мг/кг; п'ята — парацетамол і кверцетин з розрахунку 5 мг/кг. ЛК і ліпін вводили внутрішньоочеревинно, кверцетин — внутрішньошлунково; всі препарати вводили двічі на добу. Протягом експерименту спостерігали за загальним станом тварин та їх летальністю. Евтаназію тварин проводили під ефірним наркозом згідно з термінами експерименту, брали кров і печінку для біохімічних досліджень [12]. Вміст мікроелементів у тканинах печінки визначали за [1]. У досліді використано ін'єкційні форми ЛК («Ліпофлакону») і ліпіну у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі («Біолік», Україна); «Силібор» у таблетках, вкритих оболонкою, по 0,04 г («Здоров'я», Україна); кверцетин у гранулах — по 2 г у пакетах («Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Ст'юдента. Оскільки у попередніх дослідженнях ми вивчали вплив ЛК в кількості 5 мг/кг та ліпіну в кількості 10 мг/кг і встановили, що таке дозування ЛК має лікувальний ефект і не виявляє прооксидантного впливу, а доза ліпіну в той же час була менш ефективною, то в даній роботі ми проводили визначення ефективності ЛК і ліпіну при введенні відповідних доз обох препаратів.

### Результати дослідження та їх обговорення

Введення тваринам парацетамолу у шлунок протягом двох днів викликало гостре токсичне ураження печінки. У групі нелікованих тварин спостерігали різке погіршення загального стану тварин вже на 1-у добу експерименту. Летальність тварин у цій групі була досить високою і становила 30 %, а втрата маси тіла, в середньому, — 7 %.

Розвиток токсичного парацетамолового гепатиту супроводжувався суттєвими порушеннями з боку показників вільнорадикального окиснення (ВРО) та АОЗ, процесів цитолізу гепатоцитів, холестази, синтезуючої та детоксуючої функцій печінки. Зміни активності процесів ліпопероксидації були досліджені нами шляхом визначення вмісту тіобарбітурової кислоти — активних продуктів (ТБК-АП) у сироватці крові та гомогенаті печінки і дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові.

Вміст ДК у сироватці крові щурів з медикаментозним гепатитом (МГ), викликаним парацетамолом, зріс на 42 % порівняно з інтактними тваринами, що було достовірно вище, ніж в усіх інших експериментальних групах ( $p < 0,05$ ; табл.). Кількість ТБК-АП теж зростала як у сироватці крові (24 %), так і в гомогенаті печінки (53 %), а оскільки ці продукти утворюються у процесі пероксидації фосфоліпідів та жирних кислот [4], зрозуміло, що їх накопичення може свідчити про пошкодження мембран гепатоцитів і є ознакою ураження печінки.

*Результати вивчення впливу ЛК та препаратів порівняння на показники ліпопероксидації у щурів з медикаментозним гепатитом ( $M \pm t$ ,  $n=7-10$ )*

Групи тварин	ДК сироватки крові, нмоль/л	ТБК-АП сироватки крові, мкмоль/л	ТБК-АП в гомогенаті печінки, нмоль · г <sup>-1</sup>
Інтактні	0,505±0,005	0,348±0,013	40,4±1,9
Контроль	0,716±0,01 <sup>1</sup>	0,432±0,01 <sup>1</sup>	61,7±2,2 <sup>1</sup>
ЛК 1 мг/кг	0,576±0,015 <sup>1,2</sup>	0,378±0,007 <sup>1,2</sup>	44,2±2,0 <sup>1,2</sup>
ЛК 2 мг/кг	0,57±0,01 <sup>1,2</sup>	0,382±0,006 <sup>1,2</sup>	44,5±1,3 <sup>1,2</sup>
Ліпін 30 мг/кг	0,614±0,018 <sup>1,2,3,4</sup>	0,401±0,011 <sup>1,2,3,4</sup>	46,7±2,8 <sup>1,2,3,4</sup>
Силібор 25 мг/кг	0,593±0,014 <sup>1,2,3,4</sup>	0,406±0,008 <sup>1,2,3,4</sup>	47,6±2,9 <sup>1,2,3,4</sup>
Кверцетин 5 мг/кг	0,671±0,02 <sup>1,2,3,4</sup>	0,445±0,02 <sup>1,3,4</sup>	53±2,6 <sup>1,2,3,4</sup>

Примітка. <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  порівняно з інтактними; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  порівняно з контролем;

<sup>3</sup> —  $p < 0,05$  порівняно з ЛК по 1 мг; <sup>4</sup> —  $p < 0,05$  порівняно з ЛК по 2 мг.

При введенні тваринам ЛК по 1 і по 2 мг спостерігали позитивні зміни, що характеризувалися виразним пригніченням активності ВРО (табл.). Так, кількість ДК у сироватці крові, хоч і відрізнялась від такої в інтактних тварин ( $p < 0,05$ ), але була меншою порівняно з показником контрольної групи на 29 % ( $p < 0,05$ ). Вміст кінцевих ТБК — активних продуктів у сироватці крові знижувався на 15 % порівняно з контролем, а у гомогенаті печінки цей показник був на 44 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Застосування еталонного гепатопротектора силібору також спричинило виразне пригнічення процесів ліпопероксидації і зменшення вмісту ДК та ТБК-АП і в сироватці крові, і в печінці. Вплив кверцетину на розвиток і перебіг токсичного парацетамолового гепатиту був незначний. Вживаність тварин, що отримували цей препарат порівняння, становила 70 %, достовірна втрата ваги за період експерименту дорівнювала 9 %. Ефективність кверцетину у гранулах щодо впливу на ВРО була найнижчою і за деякими показниками (ТБК-АП сироватки) не відрізнялась від даних контрольної групи нелікованих тварин.

Одночасно із зростанням активності ВРО при МГ відмічали і зміни в системі АОЗ. Так, активність каталази гомогенату печінки зменшилась при відтворенні МГ удвічі ( $p < 0,05$ ; рис. 1). Відмічене також зростання активності церулоплазміну (ЦП) на 40 % ( $p < 0,05$ ; рис. 2). Введення ЛК сприяло нормалізації стану системи антиоксидантних ферментів. Зокрема, активність каталази, яка була різко пригнічена у нелікованих тварин, зросла на 85 % при введенні 1 мг/кг ЛК і на 80 % при дозі 2 мг/кг ( $p < 0,05$ ). Активність ЦП зменшувалась на 17 % при введенні 1 мг/кг ЛК і на 18 % при введенні 2 мг/кг ( $p < 0,05$ ).

Лікування гострого токсичного некрозу печінки ліпіном теж сприяло поліпшенню стану системи АОЗ. Активність каталази збільшилась на 32 %, а ЦП зменшилась на 14 % порівняно з контрольними показниками ( $p < 0,05$ ; рис. 1, 2). Застосування силібору в даній серії експериментів мало позитивний вплив на показники АОЗ, який прирівнювався до ефекту ліпіну, але поступався ЛК при обох дозуваннях за дією на активність каталази ( $p < 0,05$ ; рис. 1).

Для вивчення впливу ЛК на вміст окремих мікро- і макроелементів, які беруть участь в активації та перебігу ВРО або входять до складу ферментів системи АОЗ, ми також дослідили вміст деяких із них у печінці щурів з парацетамоловим МГ. Оскільки у вищеописаних дослідях була встановлена лікувальна ефективність ЛК в кількості 1 мг/кг, то саме печінки тварин цієї групи були взяті для дослідження.

Так як церулоплазмін є основним мідьвмісним ферментом сироватки, зв'язує 95 % загальної її кількості у сироватці крові і синтезується в гепатоцитах [6], а при гострому МГ спостерігається порушення синтезу металовмісних білків-ферментів, то збільшення вмісту міді може бути пов'язане із зростанням кількості вільних іонів металів. У тварин з МГ вміст міді у печінці був у 2,2 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у інтактних щурів. Кількість цинку збільшувалась

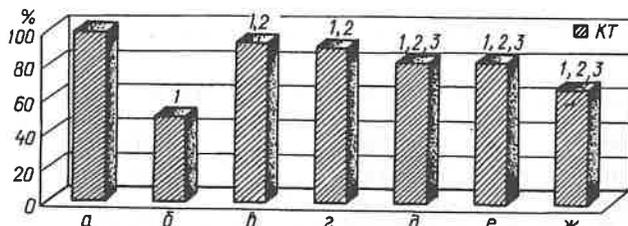


Рис. 1. Діаграма впливу ЛК і препаратів порівняння на активність каталази гомогенату печінки при МГ (активність у інтактних тварин прийнята за 100 %):

1 —  $p < 0,05$  порівняно з інтактними; 2 —  $p < 0,05$  порівняно з контролем; 3 —  $p < 0,05$  порівняно з тваринами, лікованими ЛК при обох дозуваннях; а — інтактні, б — контроль, в — ЛК 1 мг, г — ЛК 2 мг, д — ліпін, е — силібор, ж — кверцетин

на 72 % ( $p < 0,05$ ), що корелює із підвищенням рівня цинкзалежного ферменту лужної фосфатази на 43 % ( $p < 0,05$ ) [2]. Як видно з рис. 3, вміст міді у печінці тварин, лікованих ЛК в дозі 1 мг/кг, зменшувався на 122 % ( $p < 0,05$ ), а кількість цинку була достовірно вищою, ніж у інтактних і незначно відрізнялась від показників контрольних тварин (рис. 4), хоч зменшення ак-

тивності лужної фосфатази у тварин цієї групи було достовірним порівняно з контролем (на 19 %;  $p < 0,05$ ).

За рахунок зниження білковосинтезуючої функції кількість іонів магнію в печінці збільшилась на 80 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про порушення полісомного апарату гепатоцитів [7]. Вміст магнію у печінці щурів, лікованих ЛК та силібором, був достовірно меншим, ніж у контролі, — відповідно на 61 та 78 %.

Що ж до кількості заліза, то його показник був у контрольній групі в 3,6 раза вищий, ніж у нормі ( $p < 0,05$ ; рис. 5). Зростання вмісту заліза у тканині печінки, очевидно, пов'язане з пригніченням активності каталази та зниженням рівня гемоглобіну в периферичній крові. Поряд з цим спостерігалось збільшення вмісту заліза у печінці тварин, лікованих ЛК і силібором, хоча воно було достовірно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у нелікованих щурів.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці рекомендацій для клінічного вивчення ЛК в умовах медикаментозного парацетамолового гепатиту.

## Висновки

1. ЛК («Ліпофлавіон») у дозі 1 і 2 мг/кг спричиняє виражену антиоксидантну дію в умовах експериментального парацетамолового МГ, що проявляється у пригніченні активності процесів ПОЛ у сироватці крові та печінці і зменшенні летальності, та полегшує перебіг модельної патології.

2. ЛК сприяє відновленню активності ферментативної системи АОЗ та синтезуючої функції, прискорює репаративні процеси у печінці.

3. При введенні ЛК в кількості 1 мг/кг зменшується вміст вільних іонів прооксидантних мікро- і макроелементів у тканинах печінки, що можна пояснити антиоксидантною дією, прискоренням репаративних процесів та відновленням білковосинтезуючої функції.

4. Ефективність ЛК в кількості 1 мг/кг може бути прирівняна до еталонних референс-препаратів, а за деякими показниками переважає їх вплив.

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. — К.: Здоров'я, 1968. — 137 с.
2. Башкірова Л., Руденко А. // Ліки України. — 2004. — № 10. — С. 59—65.
3. Буевєров А.О. // Клініч. перспективи гастроентерології, гепатології. — 2002. — № 4. — С. 16—21.

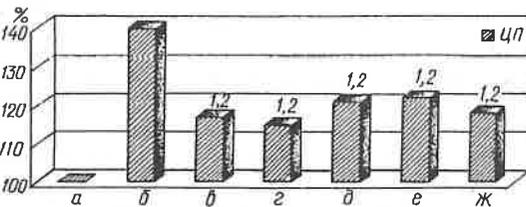


Рис. 2. Діаграма впливу ЛК і препаратів порівняння на активність ЦП при МГ (активність у інтактних тварин прийнята за 100 %):

1 —  $p < 0,05$  порівняно з інтактними; 2 —  $p < 0,05$  порівняно з контролем; а — інтактні, б — контроль, г — ЛК 1 мг, д — ЛК 2 мг, е — силібор, ж — кверцетин

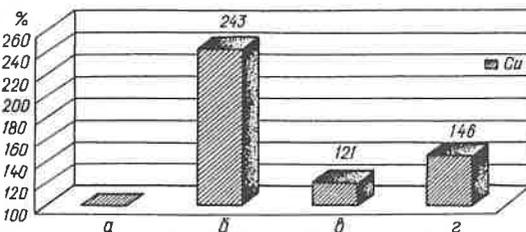


Рис. 3. Діаграма вмісту міді у печінці тварин з МГ та при застосуванні ЛК і силібору (показники інтактних тварин прийняті за 100 %):

а — інтактні, б — контроль, г — ЛК 1 мг, д — силібор

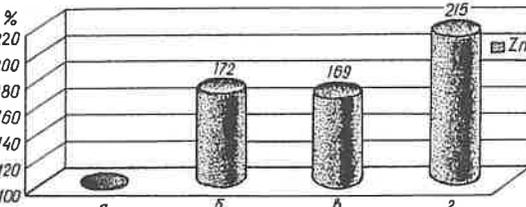


Рис. 4. Діаграма вмісту цинку у печінці тварин з МГ та при застосуванні ЛК і силібору (показники інтактних тварин прийняті за 100 %):

а — інтактні, б — контроль, г — ЛК 1 мг, д — силібор

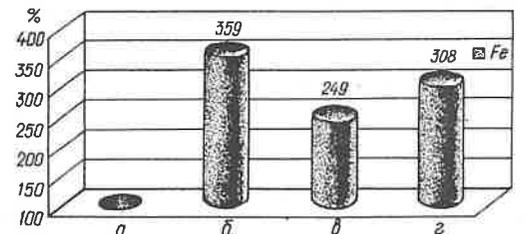


Рис. 5. Діаграма вмісту заліза у печінці тварин з МГ та при застосуванні ЛК і силібору (показники інтактних тварин прийняті за 100 %):

а — інтактні, б — контроль, г — ЛК 1 мг, д — силібор

4. Буеверов А.О. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 21—25.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 321—333.
6. Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю. // Клин. лаборатор. диагностика. — 2006. — № 5. — С. 13—19.
7. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. — М.: Из-во КМК, 2000. — 537 с.
8. Лопаткина Т., Буревич Э. // Врач. — 2003. — № 12. — С. 18—20.
9. Никитин И.Г., Сторжаков Г.И. // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Издат. дом. М-Вести, 2002. — С. 122—131.
10. Полунина Т.Е. // Терапевт. арх. — 1999. — Т. 71, № 12. — С. 46—49.
11. Радченко В.Г. // Новые Санкт-Петербург. лечеб. ведомости. — 2004. — № 4. — С. 25—29.
12. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С. 63—64, 66—68.
13. Шманько В.В. Функционально-биохимическая характеристика поражений печени парацетамолом и изониазидом и их экспериментальная фармакотерапия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1986. — 23 с.
14. Andreo P.H., Retoldini T., Nagio F. et al. // Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 329. — P. 862—872.
15. Lewis J.H. // Cur. Pract. Med. — 1999. — № 2. — P. 49—58.

Надійшла до редакції 04.06.2007.

*Л.Н.Шеремета*

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНА («ЛИПОФЛАВОНА») НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРАЦЕТАМОЛОВОМ ГЕПАТИТЕ

**Ключевые слова:** экспериментальный токсический гепатит, перекисное окисление липидов, микро- и макроэлементы

Исследования проведены на белых крысах линии Вистар обоих полов массой 185—220 г. Острый токсический медикаментозный гепатит вызывали парацетамолом по общепринятой методике. Лечение моделированной патологии проводили введением липосомального кверцетина внутривенно (в/в) и препаратами сравнения: липином (в/в), силибором (в желудок) и кверцетином в гранулах (в желудок). Исследовали показатели периферической крови, активность процессов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты и активно реагирующие с тиобарбитуровой кислотой продукты), системы антиоксидантной защиты (церулоплазмин, каталаза) в сыворотке крови, содержание некоторых микро- и макроэлементов в ткани печени. Анализ полученных результатов показал выраженное положительное влияние липосомального кверцетина на течение медикаментозного гепатита, в частности, угнетение процессов перекисного окисления липидов, восстановление активности ферментов системы антиоксидантной защиты и определенные изменения содержания микро- и макроэлементов в ткани печени. Дозировка липосомального кверцетина в количестве 1 мг/кг (по кверцетину) дает лечебный эффект, приравнивается к препаратам сравнения, а по некоторым показателям превосходит их.

*L.M.Sheremeta*

THE STUDY OF LIPOSOMAL QUERCETIN INFLUENCE (LIPOFLAVON) ON LIPID PEROXIDATION ACTIVITY AND THE ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM STATE AT THE EXPERIMENTAL HEPATITIS, INDUCED BY PARACETAMOL

**Key words:** an experimental toxic hepatitis, lipid peroxidation, trace elements

SUMMARY

An acute toxic paracetamol-induced hepatitis was performed on Vistar' white rats, weighing 185-220 g after the generally accepted method. The medical treatments of designed pathology conducted by introduction of LQ intraperitoneally in comparison with Lipin, Silibor and Quercetin in granules. Explored the indexes of peripheral blood, activity of lipid peroxidation processes, some of the antioxidant systems enzymes (ceruloplasmin and catalase) in the blood serum, maintenance some trace elements in the liver tissues. The analysis of the results showed the expressed LQ influence on the hepatitis flow, particularly, decreasing of lipid peroxidation, renewal of AO system enzymes activity and definite changes of maintenance of some trace elements in the liver tissues.

**ВПЛИВ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ  
НА РАЦІОНАЛЬНІСТЬ ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

**Ключові слова:** фармакокінетичні параметри, раціональна фармакотерапія, цукровий діабет 2 типу, комплаєнс

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т) належить до групи так званих хвороб цивілізації і є однією з найпоширеніших ендокринопатій. Чинників, які спричиняють його виникнення, є безліч, серед основних — гіподинамія, ожиріння, спадковість та стрес. Щороку у світі зростає кількість хворих і, на думку експертів ВООЗ, до 2030 року вона перевищить 366 млн. [6, 10]. Статистичні дані надзвичайно тривожні, адже зазвичай ця хвороба загрожує особам працездатного віку, тобто ЦД2Т діагностують в осіб віком 35—40 років. З огляду на це не важко передбачити, що стрімке зростання захворюваності відобразиться на економічних показниках багатьох країн. Це пов'язано з передчасною втратою працездатності та інвалідизацією хворих на ЦД2Т, збільшенням витрат на медичну та фармацевтичну допомогу внаслідок як самого захворювання, так і його ускладнень.

Цукровий діабет 2 типу — це хронічне захворювання, яке вимагає пожиттєвої комплексної терапії із залученням до цього процесу як самого хворого, так і всієї медичної команди, у т.ч. клінічного провізора. Основна мета лікування ЦД2Т — компенсація захворювання, що визначається досягненням рекомендованих Американською асоціацією цукрового діабету (ADA) показників рівня глікозильованого гемоглобіну ( $HbA1c \geq 7,0\%$ ), артеріального тиску (130/85 мм рт. ст.) та ліпідного профілю (ліпопротеїнів низької щільності  $> 2,6$  ммоль/л, тригліцеридів  $> 1,7$  ммоль/л та ліпопротеїнів високої щільності  $< 1,0$  ммоль/л) [12]. Для їх досягнення обов'язковою є комплексна терапія, яка включає два напрямки: немедикаментозні заходи та фармакотерапію (ФТ).

Немедикаментозні заходи є такими ж важливими, як застосування лікарських засобів (ЛЗ). До них належать дотримання дієти, зміна способу життя, зокрема виконання дозованих фізичних навантажень та відмова від шкідливих звичок, передусім — куріння, оскільки, крім інших шкідливих впливів на організм, нікотин може змінювати кінетику ліків [1]. Зазначені заходи належать до обов'язкових і застосування ЛЗ не виключає їх необхідності. Ще одним важливим аспектом лікування є навчання хворих [5, 9]. Оскільки від моменту встановлення діагнозу ЦД2Т стає пожиттєвим станом, хворий повинен навчитися ним управляти таким чином, щоб захворювання у мінімальний спосіб впливало на якість його життя. Активна участь хворого у лікуванні ЦД2Т на сьогодні вважається запорукою ефективності терапії.

Другим напрямком лікування ЦД2Т є ФТ. Насамперед вона скерована на корекцію вуглеводного обміну і передбачає застосування пероральних цукрознижувальних ЛЗ або препаратів інсуліну. Останні використовуються у випадку, коли за допомогою комбінованої терапії пероральними засобами не вдається досягти цілей лікування. Крім того, як уже зазначалося вище, хворі повинні

контролювати не лише рівень глікемії, що однозначно є першочерговим, але і показники артеріального тиску (АТ) та обміну ліпідів. З цією метою передбачається застосування гіпотензивних ЛЗ з одночасним нефропротекторним ефектом (інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II) та статинів [13]. В останні рекомендації щодо лікування ЦД2Т ADA включено як обов'язковий елемент ФТ та застосування ацетилсаліцилової кислоти з метою профілактики тромбозів [12]. Отже, для базової терапії ЦД2Т хворий отримує відразу ЛЗ з чотирьох груп.

Важливо пам'ятати, що чим більше ліків пацієнт застосовує, тим більша ймовірність того, що він робитиме це некоректно. Вагомий вплив на комплаєнс виявляє не лише кількість ЛЗ, але і кратність їх застосування, тому якщо кратність дозування більша, ніж один раз на добу, то пацієнт може допускати помилки у рекомендаціях лікаря [3, 4]. Звідси постає важливість урахування фармакокінетичних параметрів ЛЗ при їх виборі для здійснення раціональної ФТ ЦД2Т, оскільки це значною мірою визначає комплаєнс, а отже, якість та ефективність лікування.

Вибір ЛЗ для пацієнта має бути індивідуалізований, однак він повинен враховувати ризик виникнення лікозалежних проблем. З-поміж фармакокінетичних параметрів ЛЗ найістотніший вплив на комплаєнс матимуть біодоступність, час досягнення максимальної концентрації та період напіввиведення. Від цих параметрів залежить кратність дозування, терапевтична ефективність та безпека ЛЗ — визначальні чинники комплаєнсу. Опосередковане значення матимуть такі параметри, як об'єм дистрибуції (розподілу), який визначає, наскільки безпечним є ЛЗ, тобто його здатність до кумуляції в організмі, а також особливості метаболізму та елімінації. Останні важливо враховувати у хворих на ЦД2Т із супутніми патологіями печінки і нирок, оскільки в такій ситуації дія ЛЗ може змінюватися і проявлятися побічною дією внаслідок неповного метаболізму або кумуляції діючої речовини в організмі. У результаті всі зазначені чинники призводитимуть до погіршення комплаєнсу. Результати порівняння фармакокінетичних параметрів чотирьох основних груп ЛЗ, які використовують у ФТ ЦД2Т (пероральні цукрознижувальні, гіпотензивні ЛЗ, статини й ацетилсаліцилова кислота), наведено в табл. 1, 2 [2, 7, 8].

Раціональний вибір ЛЗ також ґрунтується на врахуванні таких фармакокінетичних особливостей, як початок і тривалість дії. У випадку пероральних цукрознижувальних ЛЗ бажаними є швидке настання (0,5—1 год) ефекту та цілодобова (24 год) дія. Більшість зазначених засобів відповідають першій вимозі (табл. 1), однак лише деякі ЛЗ з групи похідних сульфонілсечовини та тіазолідиндіонів, а саме: гліклазид MR, глімепірид, піоглітазон та розіглітазон — відповідають також другому критерію. Завдяки зазначеним властивостям їх можна застосовувати лише один раз на добу, що, очевидно, значно підвищує комплаєнс.

Окремої уваги заслуговують ЛЗ з групи меглітинідів. Їх фармакокінетичною особливістю є швидке настання та завершення терапевтичного ефекту. Завдяки цій властивості вони є препаратами вибору для пацієнтів з високими постпрандіальними показниками глікемії, а також для тих, хто не дотримується регулярних інтервалів між прийманням їжі. У разі коли пацієнт не вживає їжу, він відповідно пропускає приймання ЛЗ. Це дозволяє попередити розвиток небезпечного побічного ефекту, характерного для всіх цукрознижувальних ЛЗ, — гіпоглікемії, що позитивно впливає на ставлення до лікування.

Основна вимога, пов'язана з особливостями фармакокінетики, яка ставиться до гіпотензивного засобу, — 24-годинний контроль рівня АТ. Усі сучасні засоби групи інгібіторів АПФ (крім каптоприлу) та антагоністів рецепторів ангіотензину II їй відповідають і можуть використовуватися для зниження АТ

Таблиця 1

## Порівняльні дані щодо фармакокінетичних параметрів цукрознижувальних ЛЗ

Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Фармакокінетичні параметри							шлях елімінації
	біологічна доступність (F), %	час досягнення $t_{max}^1$ , год	період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ), год	початок дії, год	тривалість дії, год	метаболіти		
<b>Похідні сульфонілсечовини</b>								
«Глібенкламід»	90	2–5	10 (6–12)	1–1,5	понад 12	Два малоактивних	50 % нирками 50 % з жовчю	
«Гліквідон»	90	2–3	4,5	1–1,5	8–18	Неактивні	5 % нирками 95 % з жовчю	
«Гліклазид»	90	2–6	8–12	1–1,5	12		60–70 % нирками 10–20 % з жовчю	
«Гліклазид MR»	97	6–12	16	до 6 <sup>2</sup>	18–24			
«Гліметіпрід»	100	2–3	5–8	1		M1 — активний M2 — неактивний	60 % нирками 40 % з жовчю	
<b>Меглітиніди</b>								
«Репалглід»	62,5	1–1,5	1,7	0,25–0,3	3–4	Неактивні	8 % нирками 92 % з жовчю	
«Нагелглід»	73	1	1,5	—	—	—	83 % нирками 10 % з жовчю	
<b>Бігуаніди</b>								
«Метформін»	50–60	2–4	2,2–3,1	1	6–8	Не метаболізує	80–100 % нирками	
<b>Тіазоліндіони</b>								
«Розіглітазон»	99	1	3–4 130	—	24	Неактивні	66 % нирками 25 % з жовчю	
«Піоглітазон»	—	2	3–7, 16–24 <sup>3</sup>	0,5	24	Активні	15–30 % нирками 70–85 % з жовчю	
<b>Інгібітори <math>\alpha</math>-глюкозидази</b>								
«Акарбоза»	1–2	1–2, 14–24 <sup>4</sup>	3–4 <sup>5</sup> 10	—	96	Активні	1,7 % нирками 51 % з жовчю	

<sup>1</sup> $t_{max}$  — час досягнення максимальної концентрації у плазмі.<sup>2</sup> — стільки часу триває досягнення плато концентрації діючої речовини у плазмі крові.<sup>3</sup> — період напіввиведення активних метаболітів,<sup>4</sup> — внаслідок абсорбції метаболітів з кишечника.<sup>5</sup> — у фазі розподілу, а далі у фазі виведення.

Таблиця 2

Порівняльні дані щодо фармакокінетичних параметрів ЛЗ, які використовуються в комплексній ФТ ЦДЗТ

Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Фармакокінетичні параметри							шлях елімінації
	біологічна доступність (F), %	час досягнення $t_{max}^1$ , год	період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ), год	початок дії, год	тривалість дії, год	метаболізм		
<i>Інгібітори АЛФ</i>								
«Каптоприл»	75	0,5–1,5	3	0,25–1	6–12	У печінці	95 % нирками 5 % з жовчю	
«Еналаприл»	50–70	3–4	11 35 <sup>2</sup>	1	24	Ефект першого проходження	Переважно нирками	
«Периндоприл»	65–70	<sup>1</sup> 3–4 <sup>3</sup>	25	–	24	Один активний і 5 неактивних метаболітів	Нирками	
«Моексиприл»	22	1,5	1,3 9,8	–	24	У печінці	7 % нирками 52 % з жовчю	
«Фозиноприл»	–	3	11,5	1	24	У слизовій оболонці ШКТ, частково в печінці	Нирками і з жовчю	
«Беназеприл»	–	2–4	–	1	24		Нирками і з жовчю	
«Раміприл»	45	2–4	14–17	1,5	24	У печінці	60 % нирками 40 % з жовчю	
«Хінаприл»	–	2–4	3	1	24		Переважно нирками	
«Лізиноприл»	–	7	12,6	1–2	24	Не метаболізує	Переважно нирками	
<i>Антагоністи рецепторів ангіотензину II</i>								
«Лосартан»	33	<sup>1</sup> 3–4 <sup>4</sup>	2 6–9	–	24		35 % нирками 58 % з жовчю	
«Епрос артан»	13	1–2	5–9	–	24		50 % нирками 50 % з жовчю	
«Телмісартан»	50	0,5–1	20	3	24 до 48		99 % з жовчю	
«Ірбесартан»	60–80	1,5–2	11–15	–	24	У печінці	20 % нирками 78 % з жовчю	
«Кандесартан»	15	3–4	9	2	24		33 % нирками 67 % з жовчю	
«Вальсартан»	23	4–6 <sup>4</sup>	9	2	24		13 % нирками 83 % з жовчю	

Міжнародна непатентована назва ЛЗ	Фармакокінетичні параметри							шлях елімінації
	біологічна доступність (F), %	час досягнення $t_{max}^1$ , год	період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ), год	початок дії, год	тривалість дії, год	метаболізм		
<b>Статини<sup>2</sup></b>								
«Ловастатин»	5	1–2	2	—	24	Ефект першого проходження	10 % нирками 83 % з жовчю	
«Симвастатин»	5	1,3–2,4	2	—	24	Те ж	13 % нирками 60 % з жовчю	
«Аторвастатин»	14	1–2	14 (20–30)	—	24	У печінці	2 % нирками 46 % з жовчю	
«Правастатин»	17	1–1,5	1,5–2	—	24	Ефект першого проходження	20 % нирками 70 % з жовчю	
<b>Антиагреганти</b>								
«Ацетилсаліцилова кислота»	49–70	0,17–0,33	2–3	—	24	Ефект першого проходження	80 % нирками 20 % екстраренально	

<sup>1</sup>  $t_{max}$  — час досягнення максимальної концентрації у плазмі.

<sup>2</sup> — період напіввиведення активного метаболіту — еналаприлату.

<sup>3</sup> — період напіввиведення активного метаболіту — периндоприлату.

<sup>4</sup> — час досягнення максимальної концентрації активного метаболіту.

<sup>5</sup> — показник початку дії для статинів не вказаний, оскільки клінічну ефективність цих ЛЗ оцінюють через місяць від початку застосування.

та профілактики нефропатії (табл. 2). Однак варто пам'ятати, що серед частих ускладнень ЦД2Т є діабетична нефропатія. Цей чинник необхідно обов'язково враховувати при індивідуальному виборі ЛЗ.

Кумуляція діючої речовини в організмі, особливо коли основним шляхом її елімінації є нирки, підвищує ризик прояву токсичного ефекту ЛЗ. Більшість інгібіторів АПФ, крім моєксиприлу, елімують нирками, тоді як майже всі антагоністи рецепторів ангіотензину II — іншим шляхом, тому для хворих з нирковою недостатністю вони повинні бути препаратами вибору.

Додатковою мотивацією для хворого є суб'єктивні відчуття, пов'язані з дією ЛЗ. Пацієнт може описати дію цукрознижувального або гіпотензивного ЛЗ на свій організм, однак не може оцінити зміну стану організму при застосуванні гіполіпемічних засобів (статинів). Це ще один чинник, який, на нашу думку, виявляє вплив на комплаєнс. Проте відсутність суб'єктивної оцінки дії статинів не усуває необхідності їх застосування з метою профілактики макросудинних ускладнень ЦД2Т [11]. Для того щоб поліпшити комплаєнс, пацієнт повинен знати, що терапевтичний ефект цих ЛЗ оцінюється за лабораторними показниками зниження рівня ліпідів після певного, відносно тривалого періоду застосування: 4–6 тижнів, залежно від ЛЗ.

Отже, врахування фармакокінетичних особливостей сучасних ЛЗ, які використовуються для комплексної

ФТ ЦД2Т, дозволяє, по-перше, обрати найвідповідніший ЛЗ у конкретній клінічній ситуації, по-друге, попередити виникнення лікозалежних проблем, по-третє, підвищити комплаєнс, а відповідно досягти цілей лікування, сповільнити прогресування ускладнень та підвищити якість життя пацієнта.

## Висновки

1. Показано роль фармакокінетичних параметрів у раціональному виборі ЛЗ для комплексної ФТ ЦД2Т, зокрема пероральних цукрознижувальних ЛЗ, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II, статинів та ацетилсаліцилової кислоти.

2. З усіх фармакокінетичних чинників комплаєнсу найважливішими при індивідуалізованій раціональній ФТ є параметри біологічної доступності, часу досягнення максимальної концентрації та періоду напіввиведення, оскільки вони визначають якість, ефективність та безпеку ЛЗ.

3. Визначено, що при виборі пероральних цукрознижувальних засобів важливо враховувати параметри настання дії ЛЗ та її тривалості. Хронічність перебігу ЦД2Т, яка зумовлює виникнення ускладнень, вимагає оцінки особливостей метаболізму та елімінації усіх ЛЗ, які призначаються хворому.

1. *Зіменковський А.Б., Пономаренко В.М.* // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. — 2006. — № 1. — С. 50—52.
2. Компендиум — лекарственные препараты 2006 (CD-версия).
3. *Bezie Y., Molina M., Hernandez N. et al.* // *Diabetes Metab.* — 2006. — Vol. 32, № 6. — P. 611—616.
4. Compliance — key to improving metabolic control in type 2 diabetes. <http://www.servier.com/pro/diabetologie/diabetographia/news/06.asp>
5. *Gallegos E.C., Ovalle-Berumen F., Gomez-Meza M.V.* // *J. Nurs Scholarsh.* — 2006. — Vol. 38, № 4. — P. 344—351.
6. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. <http://www.who.int>
7. <http://www.medscape.com/druginfo/> (Enalapril Maleate Oral)
8. <http://www.pharmindex.pl/baza/>
9. *Mshelia D.S., Akinosun O.M., Abbiyesuku F.M.* // *Singapore Med. J.* — 2007. — Vol. 48, № 1. — P. 74—79.
10. *Pupek-Musialik D., Kujawska-Juczak M.* // *Świat medycyny i farmacji.* — 2005. — Vol. 3. — S. 16—24.
11. *Putzer G., Roetzhelm R., Ramirez A. M. et al.* // *JABFP.* — 2004. — Vol. 17, № 2. — P. 101—107.
12. Standards of Medical Care in Diabetes — 2007. American Diabetes Association. Position Statement // *Diabetes care.* — 2007. — Vol. 30, Supl. 1. — P. 4—41.
13. *Thomas M.C., Atkins R.C.* // *Drugs.* — 2006. — Vol. 66, № 17. — P. 2213—2234.

Надійшла до редакції 04.06.2007.

*О.Ю.Грем, Т.Г.Калинюк*

## ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

**Ключевые слова:** фармакокинетические параметры, рациональная фармакотерапия, сахарный диабет 2 типа, комплаєнс

Показана роль фармакокинетических параметров в рациональном выборе лекарственных средств (ЛС), предназначенных для современной комплексной фармакотерапии (ФТ) сахарного диабета 2 типа (СД2Т): пероральных сахароснижающих ЛС, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов и ацетилсалициловой кислоты.

Среди всех фармакокинетических факторов комплаєнса самыми важными в индивидуализированной рациональной ФТ являются параметры биологической доступности, времени достижения максимальной концентрации и периода полувыведения, поскольку они определяют качество, эффективность и безопасность ЛС.

Установлено, что при выборе пероральных сахароснижающих средств важно учитывать параметры, характеризующие начало действия ЛС и его длительность. Хроническое течение СД2Т, которое вызывает развитие осложнений, требует оценки особенностей метаболизма и элиминации всех ЛС, которые назначаются больному. Важность значения фармакокинетических параметров для индивидуализированной ФТ СД2Т оказывает положительное влияние на процесс управления заболеванием и комплаєнс.

INFLUENCE OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS PHARMACOTHERAPY

**Key words:** pharmacokinetic parameters, rational pharmacotherapy, type 2 diabetes mellitus, compliance

SUMMARY

The role of pharmacokinetic parameters in rational choice of medicines used for treatment of type 2 Diabetes Mellitus such as oral hypoglycemic drugs, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, statines and acetylsalicylic acid was shown. Among all pharmacokinetic parameters influencing compliance the most important for individualized rational pharmacotherapy are bioavailability, time to reach maximal concentration and half-life period as they determine quality, effectiveness and safety of medicines.

It was estimated that while choosing oral hypoglycemic drug it is important to consider such parameters as start and duration of pharmacologic effect. Chronic duration of type 2 Diabetes Mellitus due to complications, requires assessment of ways of metabolism and elimination of all medications prescribed to patient. Importance of pharmacokinetic parameters for individualized pharmacotherapy of type 2 Diabetes Mellitus has positive effect on disease management and compliance.

УДК 611.018.4:616.006.6:616.441:616-085

*О. В. ТЕПЛА, лікар-ендокринолог*

*Науковий центр радіаційної медицини АМН України*

**СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ  
У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ  
З ЧИСЛА ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС  
НА ТЛІ ДОВГОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ L-ТИРОКСИНОМ**

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісткової тканини, диференційований рак щитовидної залози, остеопенічний синдром, L-тироксин

Хворі на диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ) отримують замісну терапію L-тироксином протягом усього життя та для пригнічення рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Вважається, що ТТГ-супресивна терапія важлива для зменшення ризику рецидиву ДРЩЗ. Рівень супресії залежить від стадії захворювання. Рекомендований рівень ТТГ для хворих з високим ризиком рецидиву або персистенцією захворювання — менше 0,01 МОд/л [7]. На сьогодні існують сумніви щодо ступеня зниження рівня ТТГ і тривалості утримання цього показника на низькому рівні [9]. У хворих із сприятливим прогнозом за відсутності ознак продовження захворювання допускається коливання рівня ТТГ в межах 0,1—0,5 МОд/л [4]. Але в дійсності у багатьох випадках лікування L-тироксином проводиться на рівні замісної терапії. Це зумовлено, насамперед, як супутньою серцево-судинною патологією, так і небажанням хворих приймати великі дози тироксину через декілька років після первинного лікування за відсутності рецидиву захворювання. Існує думка, що приймання тиреоїдних гормонів навіть у дозах, що не викликають клінічний гіпертиреоз, призводить до ризику прискореної втрати кісткової маси [3]. За протоколом хворі на ДРЩЗ мають отримувати супрафізіологічні дози L-тироксину (в середньому 2,5 мкг/кг), внаслідок чого часто виникає субклінічний гіпертиреоз. Надлишок тиреоїдних гормонів викликає прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини з одночасним

підвищенням як швидкості резорбції, так і швидкості кісткоутворення [1]. При цьому процеси кісткової резорбції переважають над кісткоутворенням, що спричиняє негативний кальцієвий баланс та зниження маси кістки. Однією з причин зниження рівня кісткової маси у хворих, яким видалили шитовидну залозу (ЩЗ) з приводу ДРЩЗ, може бути дефіцит кальцитоніну, оскільки єдиним місцем його утворення в нормі є С-клітини ЩЗ.

Метою проведеного дослідження було визначення рівня мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою ультразвукової денситометрії у хворих на ДРЩЗ, які після оперативного лікування отримували довготривалу терапію L-тироксином (L-T<sub>4</sub>).

### Матеріали та методи дослідження

У 177 хворих на ДРЩЗ була обстежена МЩКТ на тлі терапії L-T<sub>4</sub>. Папілярний рак діагностований у 150, фолікулярний — у 27 обстежених. Середній вік пацієнтів — 42,5±1,2 років (мінімальний — 17 років, максимальний — 72 роки). Тривалість періоду спостереження становила від 2-х до 20-ти років (у середньому 7,1±0,3 роки). У 71,2 % випадків (126 хворих) період спостереження був п'ять років та більше. В обстеженій групі було 112 жінок і 65 чоловіків, мешканців забруднених радіонуклідами територій — 76 осіб, ліквідаторів «йодного» періоду — 42, ліквідаторів «нейодного» періоду — 21, евакуйованих з Прип'яті та 30-кілометрової зони — 38. Проведено аналіз впливу на МЩКТ рівня ТТГ, тривалості терапії L-T<sub>4</sub>, індексу маси тіла (ІМТ), статі, віку, а для жінок — віку менархе, тривалості менопаузи, кількості пологів.

МЩКТ п'яткової кістки вивчалася за допомогою ультразвукової денситометрії на апараті «Achilles+» («Lunar», США) з визначенням показника T, який відображає відхилення МЩКТ від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей молодого віку (20—40 років). Остеопороз діагностували за умов рівня показника T ≤ 2,5; остеопенію — у разі відхилення показника T в межах від -1 до -2,49.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою, рекомендованою ВООЗ:  $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{довжина тіла}^2 (\text{м}^2)$ .

Рівень ТТГ визначали за допомогою імунорадіометричного аналізу (IRMA), фірма «Immunotech» (Чехія). Нормальні значення для ТТГ у периферичній крові становили 0,17 — 4,05 МОд/л, чутливість набору — 0,020 МОд/л.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Результати наводили як середня ± стандартна похибка (M ± m). Для оцінки достовірності різниці результатів вимірювань використовували двовибірковий t-критерій Стьюдента. Оцінку ступеня взаємозв'язку між змінними проводили за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). У пацієнтів усієї групи моделювання впливу різних факторів на стан МЩКТ проведено за допомогою коваріаційного аналізу (модуль ANCOVA), а у представників різної статі роздільно — методом множинної регресії. Статистичні гіпотези вважали достовірними при критичному рівні значущості p ≤ 0,05. Статистичні показники, що наведені в тексті та на рисунках, мають такі значення: R — коефіцієнт множинної кореляції, R<sup>2</sup> — коефіцієнт множинної детермінації, F — критерій Фішера, n — кількість спостережень.

### Результати дослідження та їх обговорення

Остеопенічний синдром виявлено у 55-и хворих (31,1 %), остеопороз — у 2-х (1,1 %). Зменшення МЩКТ достовірно частіше зустрічалося у жінок (42,9 % від загальної кількості жінок), ніж у чоловіків (13,8 % від загальної кількості чоловіків, p < 0,001). Середнє значення T-критерію (рис. 1) у групі з 65 чоловіків становило 0,220 ± 0,114, а серед 112 жінок — -0,628 ± 0,092 (p < 0,001), тобто можна говорити про достовірну різницю в МЩКТ у представників різної статі.

Серед 30 хворих з рівнем ТТГ  $\leq 0,1$  МОд/л зниження МЩКТ встановлено у 12 осіб (40 %), з 67 пацієнтів з рівнем  $0,1 < \text{ТТГ} \leq 0,5$  МОд/л — у 28 осіб (41,8 %), а у 80 хворих з рівнем ТТГ  $> 0,5$  МОд/л — у 17 осіб (21,3 %). Достовірна різниця в частоті зниження МЩКТ ( $p < 0,01$ ) відмічається між групою хворих з рівнем  $0,1 < \text{ТТГ} \leq 0,5$  МОд/л та групою з рівнем ТТГ, більшим  $0,5$  МОд/л. Зважаючи на ці дані, зроблено припущення, що відсутність достовірної різниці між групами хворих з найнижчим та найвищим рівнем ТТГ, ймовірно, може бути обумовлена невеликою кількістю хворих, які протягом тривалого часу приймали супрафізіологічні дози L-тироксину, щоб мати рівень ТТГ  $\leq 0,1$  МОд/л. Другою причиною потенційно могли бути інші чинники, зокрема вік, ІМТ і тривалість лікування L- $T_4$ . Останні показники та рівень ТТГ у групах хворих з нормальною МЩКТ, остеопенічним синдромом та остеопорозом наведені в таблиці.

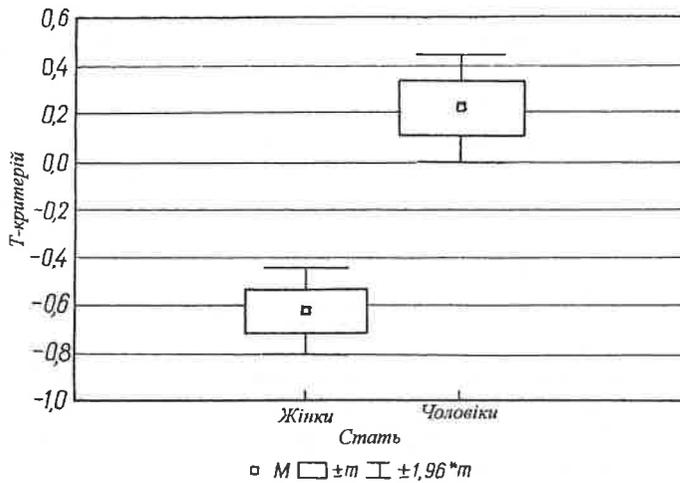


Рис. 1. Середні значення Т-критерію залежно від статі

Середні показники рівнів ТТГ, віку, ІМТ і тривалості лікування L- $T_4$  у групах хворих з нормальною МЩКТ, остеопенічним синдромом та остеопорозом,  $M \pm t$

Середні показники рівнів ТТГ, віку, ІМТ і тривалості лікування L- $T_4$  у групах хворих з нормальною МЩКТ, остеопенічним синдромом та остеопорозом,  $M \pm t$

Показники	Групи хворих			$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	1 нормальна МЩКТ (n=120)	2 остеопенічний синдром (n=55)	3 остеопороз (n=2)			
ТТГ, МОд/л	1,7±0,4	1,2±0,5	0,4±0,2	>0,1	<0,001	>0,1
Вік, роки	45,9±1,4	46,7±2,5	61,0±3,0	>0,1	<0,001	<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,0±0,5	24,4±0,7	26,4±4,9	<0,01	>0,1	>0,1
Тривалість терапії L- $T_4$ , роки	6,6±0,3	7,9±0,5	9,0±1,0	<0,05	<0,05	>0,1

Виявлена достовірна різниця між рівнем ТТГ у групі хворих з нормальною МЩКТ та остеопорозом. Другим значущим чинником у цих двох групах виявився вік. ІМТ відрізнявся серед хворих з нормальною МЩКТ та остеопенічним синдромом. Тривалість терапії L- $T_4$  у хворих з остеопенічним синдромом та остеопорозом була довшою, ніж у хворих на ДРЩЗ з нормальною МЩКТ.

При кореляційному аналізі виявлено слабкий позитивний взаємозв'язок між Т-критерієм та ІМТ ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,0003$ ) і слабкий негативний — між Т-критерієм і тривалістю терапії L- $T_4$  ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,005$ ). У той же час не виявлено кореляції між Т-критерієм та віком і рівнем ТТГ.

Для вивчення одночасного впливу перелічених вище чинників на значення Т-критерію здійснено однофакторний коваріаційний аналіз. Останній поєднує в собі ознаки дисперсійного та регресійного аналізів. Значущими факторами, що впливали на МЩКТ, були стать, вік, ІМТ і тривалість терапії L-тироксином (рис. 2). Найбільший вплив на МЩКТ мала стать хворих (рис. 3).

Використання в коваріаційній моделі фактора «стать» і параметрів «вік», «ІМТ» і «тривалість терапії L-тироксином» дозволило отримати коефіцієнт множинної кореляції  $R = 0,533$  і коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,284$  ( $p < 0,01$ ).

Оскільки на МЩКТ найбільший вплив має стать, за допомогою множинного регресійного аналізу проведено вивчення сумісного впливу різних факторів на Т-критерій окремо у чоловіків та жінок.

У групі чоловіків із показників, що вивчалися, на МЩКТ впливав лише ІМТ. Рівняння множинної регресії має такий вигляд:  $T\text{-критерій} = -1,549 + 0,064 \times (\text{ІМТ})$ ; ( $F = 5,202$ ;  $R = 0,379$ ;  $R^2 = 0,144$ ;  $p < 0,008$ ).

У жінок з вищезазначених показників на МЩКТ впливають тривалість терапії  $L\text{-}T_4$ , вік та ІМТ. Регресійне рівняння має вигляд:  $T\text{-критерій} = -1,001 - 0,053 \times (L\text{-}T_4) - 0,025 \times (\text{вік}) + 0,074 \times (\text{ІМТ})$ ; ( $F = 9,293$ ;  $R = 0,453$ ;  $R^2 = 0,205$ ;  $p < 0,00002$ ). Оскільки у жінок на стан МЩКТ, крім вищенаведених показників, можуть впливати також менархе, кількість пологів і тривалість менопаузи, ми включили їх до множинного регресійного аналізу. При цьому отримано рівняння множинної регресії:  $T\text{-критерій} = 0,105 - 0,064 \times (\text{тривалість менопаузи}) + 0,061 \times (\text{ІМТ}) - 0,120 \times (\text{менархе}) - 0,049 \times (\text{тривалість } L\text{-}T_4)$ ; ( $F = 14,197$ ;  $R = 0,589$ ;  $R^2 = 0,347$ ;  $p < 0,001$ ), тобто не виявлено впливу на МЩКТ віку, рівня ТТГ і кількості вагітностей. При розгляді всієї групи вік був значущим показником за рахунок хворих жіночої статі. Але коли до статистичної моделі були включені такі показники, як менархе, кількість вагітностей і тривалість менопаузи, вік втратив значущість, можливо, через наявність сильної лінійної кореляції ( $r = 0,817$ ;  $p < 0,001$ ) між ним і тривалістю менопаузи (рис. 4)

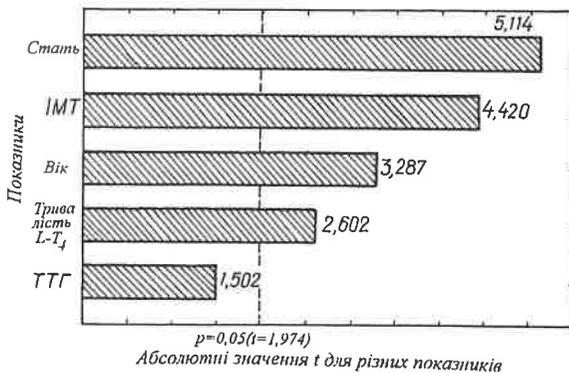


Рис. 2. Графік Pareto значень t для різних показників

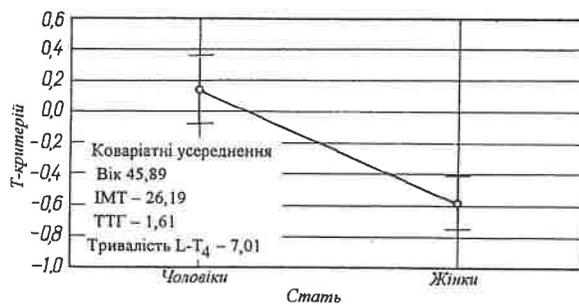


Рис. 3. Передбачені середні значення T-критерію залежно від статі

Примітка.  $F = 26,153$ ;  $p < 0,001$  (розраховані при середньому значенні коваріат). Вертикальні лінії вказують на 95 % довірчий інтервал.

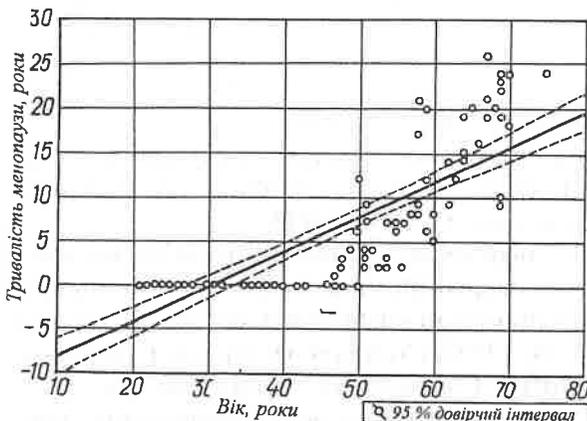


Рис. 4. Графічне відображення взаємозв'язку між тривалістю менопаузи та віком

Отримані дані збігаються з результатами інших досліджень, які вказують на недостатність доказів про негативний вплив лікування  $L\text{-}$ тироксिनном на МЩКТ серед хворих на ДРЩЗ [6, 2]. В обстеженій групі хворих визначено вплив статі, ІМТ і тривалості лікування  $L\text{-}T_4$  у процесах ремоделювання кісткової тканини. Тривалість терапії  $L\text{-}T_4$  дорівнює часу після первинного лікування. Тому неможливо однозначно вирішити, що є чинником змін МЩКТ: тривалий прийом  $L\text{-}T_4$  чи термін після видалення ЩЗ. Пояснення може бути двояким: 1) накопичення дії екзогенного  $L\text{-}$ тироксину

ну; 2) тривалість періоду гіпокальцитоніемії. Слід зазначити, що немає єдиної точки зору щодо вмісту кальцитоніну у хворих після видалення ЩЗ. Одні автори доповідають про суттєве зниження у крові цього гормону [5], за даними інших авторів, в післяопераційний період не відбувається зменшення його концентрації [8]. Тому це питання потребує подальшого вивчення. Таким чином, за відсутності значення рівня ТТГ, який зворотно пропорційно залежить від дози L-T<sub>4</sub>, саме тривалість лікування L-T<sub>4</sub> або термін післяопераційного періоду можна вважати суттєвим чинником, який робить певний внесок у формування МЩКТ. Додатковими факторами, які впливали на МЩКТ жінок, були менархе і тривалість менопаузи.

## Висновки

1. У хворих на ДРЩЗ на тлі довготривалої терапії L-тироксином остеопенічний синдром виявлено у 31,1 %, остеопороз — у 1,1 % пацієнтів.

2. Зниження МЩКТ достовірно частіше діагностовано у жінок, ніж у чоловіків ( $p < 0,001$ ), середнє значення Т-критерію у жінок достовірно нижче, ніж у чоловіків ( $p < 0,001$ ).

3. Кореляційний аналіз показав, що існує слабкий позитивний взаємозв'язок між Т-критерієм та ІМТ і слабкий негативний взаємозв'язок між Т-критерієм і тривалістю терапії L-T<sub>4</sub>. Не виявлено кореляції між Т-критерієм та віком і рівнем ТТГ.

4. При вивченні одночасного впливу на МЩКТ розглянутих факторів виявлена її залежність від статі, віку, ІМТ, тривалості терапії L-T<sub>4</sub> (терміну після видалення ЩЗ). Не отримано даних про те, що рівень ТТГ у пацієнтів обстеженої групи обумовлював зміни МЩКТ.

5. У групі чоловіків на рівень Т-критерію впливав лише ІМТ.

6. МЩКТ у жінок, крім ІМТ, залежала від тривалості менопаузи, менархе, тривалості терапії L-T<sub>4</sub> (терміну після видалення ЩЗ).

1. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринная система. — М., 1989. — С. 653.
2. *Bauer M., Fairbanks L., Berghofer A. et al.* // *J. Affect. Disord.* — 2004. — Vol. 83, № 2—3. — P. 183—190.
3. *Riggs B.L., Melton L.J.* Osteoporosis. — Philadelphia — New York: Lippincott-Raven, 1995. — 187 p.
4. *Schlumberger M., Pacini F.* Thyroid tumors. — Paris: Editions Nucleon, 1999. — 198 p.
5. *Schneider P., Berger P., Krusc K. et al.* // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — Vol. 14, № 11. — P. 935—942.
6. *Schneider R., Reiners C.* // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2003. — Vol. 111, № 8. — P. 455—470.
7. *Spencer C.A.* // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13, № 1. — P. 33—44.
8. *Sugino K., Kure Y., Iwasaki H. et al.* // *Int Surg.* — 1992. — Vol. 77, № 3. — P. 178—180.
9. *Toubert M.E.* // *Ann. Endocrinol. (Paris).* — 2003. — Vol. 64, № 1. — P. 68—71.

Надійшла до редакції 18.01.2007.

*Е.В. Теплая*

## СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИЗ ЧИСЛА ПОСТРАДАВШИХ ВСЛЕДСТВИЕ АВАРИИ НА ЧАЭС НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ L-ТИРОКСИНОМ

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, дифференцированный рак щитовидной железы, остеопенический синдром, L-тироксин

Приведены результаты исследования минеральной плотности костной ткани при помощи ультразвуковой денситометрии (Т-критерий) у 177 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы на фоне длительной терапии L-тироксином. Остеопенический синдром выявлен у 31,1 % обследованных, остеопороз — у 1,1 %. Снижение минеральной плотности костной ткани достоверно чаще диагностировано у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,001$ ). Среднее значение Т-критерия у женщин достоверно ниже, чем у мужчин ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ установил слабую положительную взаимосвязь между Т-критерием и индексом массы тела

(ИМТ) и слабую отрицательную взаимосвязь между Т-критерием и длительностью терапии L-тироксина (сроком после удаления щитовидной железы). При проведении однофакторного ковариационного анализа установлена зависимость между уровнем Т-критерия и полом, возрастом, ИМТ, длительностью терапии L-тироксина (сроком после удаления щитовидной железы). При использовании указанных статистических методов не получено данных о негативном влиянии уровня ТТГ, обратно пропорционально зависящем от дозы L-тироксина, на минеральную плотность костной ткани. Учитывая зависимость минеральной плотности от пола, группы мужчин и женщин были рассмотрены отдельно. Минеральная плотность костной ткани мужчин из рассмотренных показателей зависела только от ИМТ. Факторами, определяющими минеральную плотность костной ткани женщин, были длительность менопаузы, менархе и длительность терапии L-тироксина (срок после удаления щитовидной железы).

*O. V. Tepla*

BONE TISSUE MINERAL DENSITY IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS SURVIVED AFTER THE CHERNOBYL ACCIDENT RECEIVING THE LONG-TERM L-THYROXIN THERAPY

**Key words:** bone mineral density, differentiated thyroid cancer, osteopenia, L-thyroxin

#### SUMMARY

The results of determination of bone mineral density by ultrasound densitometry (T-criterion) in 177 patients with differentiated thyroid cancer receiving the long-term l-thyroxin therapy were presented. Osteopenia was found in 31,1 % patients, osteoporosis — in 1,1 %. Deterioration of bone mineral density was observed more frequently in women than in men ( $p < 0,001$ ). The mean level of T-criterion in women was significantly lower than in men ( $p < 0,001$ ). It was found the low positive correlation between T-criterion and body mass index and low negative correlation between T-criterion and duration of L-thyroxin therapy (period after thyroidectomy).

The *analysis of covariance* revealed dependence between T-criterion and sex, age, body mass index, duration of L-thyroxin therapy (period after thyroidectomy). This study failed to demonstrate negative influence of TSH level, that inversely dependent from the dose of L-thyroxin, on bone mineral density. The latter depended only from body mass index in men. In women it was observed the relationship between T-criterion and duration of menopause, menarche and duration of L-thyroxin therapy (period after thyroidectomy).



## **ШАНОВНІ ДРУЗІ!**

**Передплату на «ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ»**

**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*