*Тернопільський державний медичний університет*
*імені І. Я. Горбачевського*
*Національний фармацевтичний університет*

# *ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС*

Науково-практичний журнал

*1(21)/2012*

*Ternopil State Medical University*
*named after I. Ya. Horbachevsky*
*National Pharmaceutical University*

# *PHARMACEUTICAL REVIEW*

Scientific-practical journal

- **Синтез біологічно активних сполук**
- **Фітохімічні дослідження**
- **Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія**
- **Аналіз лікарських препаратів**
- **Інформаційні та інноваційні технології в фармації**
- **Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика**
- **Організація роботи аптечних підприємств**
- **Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств**
- **Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин**
- **Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів**
- **Фармакоекономіка**
- **Нутриціологія**
- **Фармацевтичне законодавство**
- **Ветеринарна фармація**
- **Фармацевтична освіта**
- **Історія фармації**
- **Хроніка подій**
- **Обмін досвідом**

- **Synthesis of biologically active compounds**
- **Phytochemical researches**
- **Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy**
- **Analysis of drugs**
- **Informational and innovational technologies in pharmacy**
- **Pharmaceutical management, marketing and logistics**
- **Organization of pharmaceutical structures' work**
- **Economics of pharmaceutical structures**
- **Pharmacological researches of biologically active substances**
- **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs**
- **Pharmacoeconomics**
- **Nutritiology**
- **Pharmaceutical legislation**
- **Veterinary pharmacy**
- **Pharmaceutical education**
- **History of pharmacy**
- **Chronics of events**
- **Exchange of experience**


## *ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW*

***Науково-практичний журнал***
***Scientific-practical journal***

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308–2192 П*
*Certificate of State Registration of printed mass media Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KB №13308–2192 П*
*Журнал "Фармацевтичний часопис" затверджений постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р. №1-05/5 (фармацевтичні науки)*
*Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків*
*Founders Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv*

***Передплатний індекс: 98601***
***Subscription index: 98601***

***Адреса редакції:***
Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
***Editorial office address:***
Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09
http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 9 від 28 лютого 2012 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 8 від 23 лютого 2012 р.).



Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2012
©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2012

## ЗМІСТ

## CONTENTS

### ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### PHYTOCHEMICAL RESEARCHES


М. І. Луканюк, С. М. Марчишин (Тернопіль)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ЛИСТКІВ ЛИПИ ПОВСТИСТОЇ — M. I. Lukanyuk, S. M. Marchyshyn (Ternopil) MORPHO-ANATOMICAL STRUCTURE OF THE SILVER LIME LEAVES — **6**

Л. М. Сіра, Г. С. Напраснікова, В. А. Георгіянц (Харків)
ВИВЧЕННЯ МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ LYTHRUM SALICARIA L. (LYTHRACEAE) — L. M. Sira, H. S. Naprasnikova, V. A. Heorhiyants (Kharkiv) STUDY OF MACRO- AND MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF HERBS LYTHRUM SALICARIA L. (LYTHRACEAE) — **10**

В. І. Волочай, В. М. Чушенко, В. М. Ковальов, Т. О. Краснікова (Харків)
ВИВЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННОГО ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ ТРАВИ ГАЛІНСОГИ ДРІБНОКВІТКОВОЇ — V. I. Volochay, V. M. Chushenko, V. M. Kovalyov, T. O. Krasnikova (Kharkiv) THE STUDY OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDE COMPLEX OF THE HERB OF GALINSOGA PARVIFLORA — **16**

І. І. Тернинко, У. Є. Онищенко (Луганськ)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ СИРОВИНИ MALVA SYLVESTRIS L. — I. I. Ternynko, U. Ye. Onyshchenko (Luhansk) RESEARCH OF LIPOPHILIC EXTRACTIONS OF RAW MATERIALS OF MALVA SYLVESTRIS L. — **20**


### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY


І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, О. Я. Коритнюк, С. С. Єрошенко (Київ)
ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК: ЛАБОРАТОРІЯ – АПТЕКА – КЛІНІКА — I. O. Vlasenko, I. L. Davtyan, O. Ya. Korytniuk, S. S. Yeroshenko (Kyiv) PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT AND INTRODUCTION OF MEDICINAL FILM: LABORATORY – THE CHEMIST'S SHOP – CLINIC — **24**

В. Ф. Мощиц, Д. І. Дмитрієвський, Н. А. Гербіна (Харків)
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ «ЕСТАН» ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ РІЗНОЇ КОНСИСТЕНЦІЇ — V. F. Moshchyts, D. I. Dmytriyevskyi, N. A. Herbina (Kharkiv) DEVELOPMENT OF MANUFACTURING TECHNOLOGY OF THE OINTMENT "ESTAN" WITH USING PLANT EXTRACTS OF DIFFERENT CONSISTENCY — **28**


### АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

### ANALYSIS OF DRUGS


Н. Ю. Бевз, Т. В. Звягінцева, Г. О. Сирова, В. А. Георгіянц, В. О. Грудько (Харків)
РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ДІЮЧИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ – ТАБЛЕТОК «МІГРЕПІН» — N. Yu. Bevz, T. V. Zvyahintseva, H. O. Syrova, V. A. Heorhiyants, V. O. Hrudko (Kharkiv) DEVELOPMENT OF TECHNIQUES FOR IDENTIFICATION OF THE ORIGINAL ACTIVE INGREDIENT COMBINED DRUG – TABLETS "MIGREPIN" — **32**

Н. М. Дармограй, І. Й. Галькевич (Львів)
ВИВЧЕННЯ УМОВ ЕКСТРАКЦІЇ МІРТАЗАПІНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ — N. M. Darmohrai, I. Y. Halkevych (Lviv) INVESTIGATION OF CONDITIONS OF EXTRACTION OF MIRTAZAPINE BY ORGANIC SOLVENTS FROM AQEOUS SOLUTIONS — **37**

І. Й. Галькевич, Н. В. Гончарук (Львів, Тернопіль)
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДИК ІЗОЛЮВАННЯ МІАНСЕРИНУ З КРОВІ — I. Y. Halkevych, N. V. Honcharuk (Lviv, Ternopil) COMPARATIVE ESTIMATION OF MIANSERINE ISOLATION EFFECTIVENESS FROM BLOOD — **40**

Ю. В. Левачкова, В. М. Чушенко, Т. Г. Ярних (Харків)
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ОЛІЇ ОБЛІПИХОВОЇ У ПЕСАРІЯХ «КЛІМЕДЕКС» — Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko, T. H. Yarnyh (Kharkiv) DEVELOPMENT OF METHODOLOGY FOR SEA-BUCKTHORN OIL ANALYSIS IN VAGINAL SUPPOSITORIES "KLIMEDEKS" — **43**

А. Ю. Мордінсон, О. А. Євтіфєєва, К. І. Проскуріна, В. А. Георгіянц (Харків)
ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ У СКЛАДІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ — A. Yu. Mordinson, O. A. Yevtifieyeva, K. I. Proskurina, V. A. Heorhiyants (Kharkiv) VALIDATION OF METHODS OF IDENTIFICATION OF CHLORAMPHENICOL IN THE EXTEMPORANEOUS DOSAGE FORMS — **47**

Н. І. Волянська, Л. В. Соколова, І. І. Бердей, О. Б. Поляк, О. І. Павх (Тернопіль)
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТАУРИНУ В РІЗНИХ РЕЦЕПТУРАХ ГЕЛІВ **50**

Л. В. Вронська (Тернопіль)
ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ НАСТОЙКИ ВАЛЕРІАНИ **53**

О. З. Барчук, Л. В. Вронська (Львів, Тернопіль)
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЕКСТРАКТАХ ЛИСТЯ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ **60**

**ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ**

А. І. Бойко (Львів)
СУЧАСНА ТЕНДЕНЦІЯ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМ І НЕІНФЕКЦІЙНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ОДНОЧАСНО: ФАРМАЦЕВТИЧНА СКЛАДОВА **64**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА**

О. Р. Левицька, Б. П. Громовик (Львів)
ОСОБЛИВОСТІ ФОРМАЛЬНОГО ТА ЕКСПЕРТНОГО VED-АНАЛІЗІВ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (НА ПРИКЛАДІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МОЗКУ) **69**

Н. А. Прилипко, І. Ю. Рев'яцький, Б. Л. Парновський (Львів)
ОПРАЦЮВАННЯ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ (НА ПРИКЛАДІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ) **74**

О. І. Онишків, М. М. Васенда (Тернопіль)
МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ **79**

А. І. Денис, М. Б. Демчук (Тернопіль)
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЇ **83**

М. В. Лелека, О. М. Заліська (Тернопіль, Львів)
АНАЛІЗ СЕГМЕНТА НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ І ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПІРАЦЕТАМУ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ **87**

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ**

А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, М. В. Подгайна (Харків)
МЕТОДИКА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ ТУБЕРКУЛІНОДІАГНОСТИКИ В СИСТЕМІ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я **92**

Л. О. Гала (Київ)
ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У САНІТАРНО-ПРОСВІТНИЦЬКІЙ РОБОТІ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ **97**

N. I. Volianska, L. V. Sokolova, I. I. Berdey, O. B. Polyak, O. I. Pavkh (Ternopil)
QUANTITATIVE DETERMINATION OF TAURINE IN DIFFERENT RECIPES OF GELS **50**

L. V. Vronska (Ternopil)
CHROMATOGRAPHIC METHODS APPLICATION FOR VALERIAN TINCTURE IDENTIFICATION **53**

O. Z. Barchuk (Lviv, Ternopil)
THE DETERMINATION OF THE CONTENT OF BIOLOGICALY ACTIVE SUBSTANCES IN VACCNIUM MYRTILLUS LEAVES EXTRACTS **60**

**INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY**

A. I. Boyko (Lviv)
MODERN TENDENCY TO PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH INFECTIOUS AND NONCOMMUNICABLE DISEASE: PHARMACEUTICAL CONSTITUENT **64**

**PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS**

O. R. Levytska, B. P. Hromovyk (Lviv)
PECULIARITIES OF FORMAL AND EXPERT VED – ANALYSIS OF USE OF DRUGS (ON THE BASIS OF PHARMACOTHERAPY OF ISCHEMIC STROKE) **69**

N. A. Prylypko, I. Yu. Revyatskyi, B. L. Parnovskyi (Lviv)
PROCESSING OF THE TECHNIQUE OF THE ANALYSIS OF CONSUMPTION OF DRUGS IN THE CONDITIONS OF THE HOSPITAL (ON THE EXAMPLE OF ANTITUBERCULAR PREPARATIONS) **74**

O. I. Onyshkiv, M. M. Vasenda (Ternopil)
MARKETING RESEARCH OF THE DOMESTIC MARKET OF GASTROENTEROLOGICAL DRUGS **79**

A. I. Denys, M. B. Demchuk (Ternopil)
MARKETING RESEARCHES OF PLANT MEDICINES, WHICH PERFORM DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES **83**

M. V. Leleka, O. M. Zaliska (Ternopil, Lviv)
ANALYSIS OF SEGMENT OF NOOTROPIC DRUGS AND FOUNDATION OF APPROPRIATE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS BASED ON PIRACETAM AND SUCCINIC ACID **87**

**ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK**

A. S. Nemchenko, K. L. Kosyachenko, M. V. Podhayna (Kharkiv)
METHODS OF PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF TUBERCULIN DIAGNOSTIC IN TECHNOLOGY ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTH **92**

L. O. Hala (Kyiv)
THE STUDY OF THE PHARMACY WORKER'S ROLE IN THE SANITARY-EDUCATIVE WORK AMONG THE POPULATION **97**

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН**

С. М. Дроговоз, С. М. Марчишин, К. Г. Щокіна, О. О. Баєв, М. І. Куліцька (Харків, Тернопіль)
ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ НАСТОЙКИ НАСТУРЦІЇ НА МОДЕЛІ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОЇ ЕРИТЕМИ У МУРЧАКІВ

Л. В. Савченкова, М. С. Акімова (Луганськ)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ МЕХАНІЗМІВ СТРЕСПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КРІОАКТИВОВАНОГО ПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО СТРЕСУ

Ю. С. Прокопенко, О. І. Набока, В. А. Георгіянц, В. А. Рибак (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ РУТКИ

Н. В. Челін, С. М. Марчишин, С. І . Климнюк (Тернопіль)
АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО

Д. В. Дем'яненко, Є. М. Бабич, Н. І. Скляр (Харків)
МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗРІДЖЕНОГАЗОВИХ І НАДКРИТИЧНОГО ЕКСТРАКТІВ СУЦВІТЬ ЛИПИ

**ФАРМАКОЕКОНОМІКА**

Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, А. І. Якимів, В. П. Попович, П. В. Глуховський (Львів, Харків, США)
МОНІТОРИНГ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ ТОКСИКО-АЛІМЕНТАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Н. І. Горішна, І. М. Кліщ, І. М. Марків, В. Ф. Тюріна (Тернопіль)
КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОЇ ВАРТОСТІ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

**ОГЛЯДИ**

Н. М. Белей, В. П. Марценюк, В. В. Підгірний, Т. А. Грошовий (Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

**PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

S. M. Drohovoz, S. M. Marchyshyn, K. H. Shchokina, O. O. Bayev, M. I. Kulitska (Kharkiv, Ternopil)
***102*** ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF GARDEN NASTURTIUM TINCTURE ON A MODEL OF ULTRAVIOLET ERYTHEMA IN GUINEA-PIGS

L. V. Savchenkova, M. S. Akimova (Luhansk)
***106*** EXPERIMENTAL RESEARCH OF POSSIBLE MECHANISMS OF STRESSPROTECTION ACTION OF CRYOSCOPIC POWDER OF ARONIA MELANOCARPA IN THE CONDITIONS OF HIPOKINETIC STRESS

Yu. S. Prokopenko, O. I. Naboka, P. V. Glukhovskiy, V. A. Rybak (Kharkiv)
***112*** RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICNESS OF THE FUMARIA EXTRACTS

N. V. Chelin, S. M. Marchyshyn, S. I. Klymnyuk (Ternopil)
***116*** ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF LOVAGE EXTRACTS

D. V. Demyanenko, Ye. M. Babych, N. I. Sklyar (Kharkiv)
***119*** MICROBIOLOGICAL STUDY OF LIQUEFIED GAS AND SUPERCRITICAL EXTRACTS FROM LIME FLOWERS

**PHARMACOECONOMICS**

B. P. Hromovyk, B. L. Parnovskyi, A. I.Yakymiv, V. P. Popovych, P. V. Glukhovskiy (Lviv, Kharkiv, USA)
***124*** MONITORING OF PHARMACOTHERAPY OF INPATIENTS WITH TOXIC ALIMENTARY HEPATITIS

N. I. Horishna, I. M. Klishch, I. M. Markiv, V. F. Tyurina (Ternopil)
***130*** CLINICAL-ECONOMIC ANALYSIS OF TOTAL COST OF HOSPITAL TREATMENT OF CHOLELITHIASIS

**REVIEWS**

N. M. Beley, V. P. Martsenyuk, V. V. Pidhirnyi, T. A. Hroshovyi (Ternopil)
***135*** CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим*

УДК 581.84+582.79:615.32

# МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ЛИСТКІВ ЛИПИ ПОВСТИСТОЇ

**©М. І. Луканюк, С. М. Марчишин**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** вивчено морфолого-анатомічну будову листків липи повстистої. Для ідентифікації даної сировини встановлено її основні морфологічні та анатомічні ознаки.

**Ключові слова:** морфолого-анатомічна будова, листки, липа повстиста.

**Вступ.** Липа повстиста або липа сріблясta (Tilia tomentosa Moench**.,** Tilia argentea Mill.) поширилася в Європі з другої половини XVII ст. [4]. Липа повстиста – дерево до 30 м заввишки. Кора темно-сіра. Крона густа, широкопірамідальна. Пагони та бруньки з густим, сріблясто-білим опушенням. Листки майже округлі, зверху зелені, знизу з білим повстистим опушенням. Черешок товстий, з повстистим опушенням. Квіти жовто-білі, зібрані по 7–10 шт., духмяні, розпускаються у липні-серпні. Горішок яйцеподібний, ледь ребристий, з повстистим опушенням, товстостінний. Теплолюбна, тіневитривала, незимостійка, середньовибаглива до родючості грунту, декоративна рослина. Ареали поширення липи повстистої: Балкани, Західна Україна, Молдова, Мала Азія.

З усіх трьох основних видів лип: Tilia tomentosa Moench., T. cordata Mill. і T. platyphyllos Scop. збирають квітки, які під назвою «липовий цвіт» використовують у медичній практиці як потогінний засіб.

У наукових джерелах літератури інформація про дослідження даного виду родини Липові відсутня, тому мета наших досліджень – вивчити морфолого-анатомічну будову листків липи повстистої і встановити їх діагностичні ознаки.

**Методи досліджень.** Для анатомічних досліджень використовували свіжу і фіксовану у суміші гліцерин-спирт-вода (1:1:1) рослинну сировину. Дослідження проводили за загальновідомими методами [1, 2, 3] з використанням мікроскопів МБУ-6 та люмінісцентного. Мікрофотознімки зроблено фотокамерою D-580 ZOOM / C-460 ZOOM/ X-400.

**Результати й обговорення.** ***Макроскопічний аналіз.*** Листки прості, почергові, черешкові, серцеподібні, без прилистків, кулясті, до 12 см, зверху темно-зелені, зісподу біло-повстисті, на опушених черешках, по краю нерівномірногостропилчасті.

Опушення листків – знизу листки густо опушені білими зірчастими волосками (рис. 1).

***Рис. 1.*** Листки липи повстистої.

***Мікроскопічний аналіз. Листкова пластинка*** тонка, дорсовентральна, гіпостоматична. Стовпчастий мезофіл 1–2-шаровий, губчастий – 2–3-шаровий. Жилки супроводжують кристалоносні обкладки з поодиноких призматичних кристалів кальцію оксалату (рис. 2).

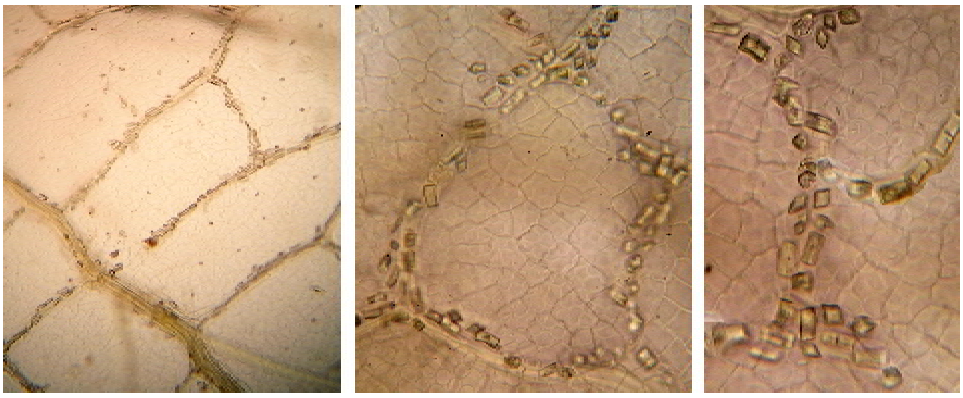


***Рис. 2.*** Препарати з поверхні освітленої листкової пластинки.

**Епідерма верхньої сторони** (рис. 3, А) без продихів. Базисні клітини кутинізовані, 4–8-кутні або лопатеві, з тонкими, прямими або злегка хвилястими стінками. В епідермі над жилками зрідка зустрічаються дещо піднесені над поверхнею головчасті трихоми (рис. 4). Їх ніжка нечітко виражена, пряма або зігнута. Голівка безбарвна, овально-циліндрична, на верхівці опукла, найчастіше схилена донизу. Кінцева клітина здебільшого непарна, під нею одна над одною розміщені 4–5 або 6–10 клітин у 3 чи 4 яруси двома рядами (рис. 4).

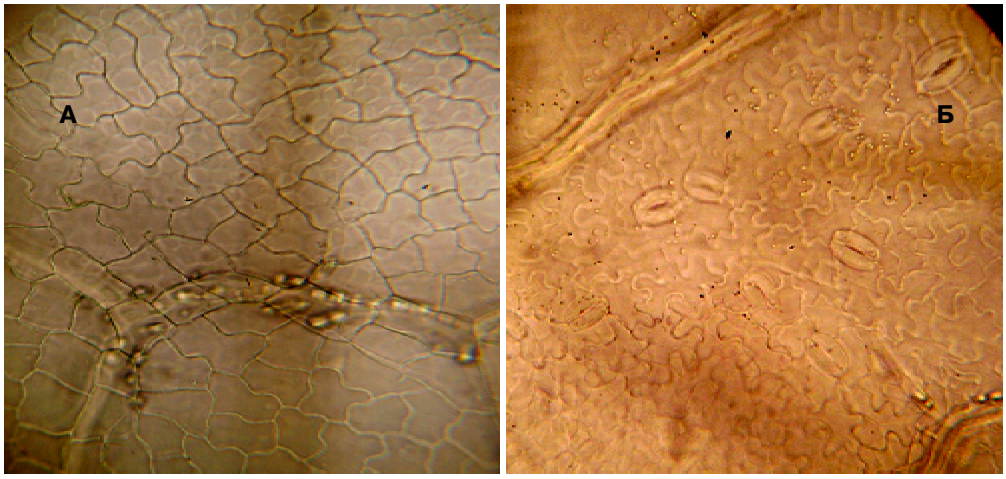



***Рис. 3.*** Епідерма з поверхні верхньої (А) і нижньої (Б) сторін.

***Рис. 4.*** Залозисті та прості одноклітинні трихоми епідерми.

**Епідерма нижньої сторони** (рис. 3, Б). У зонах між жилками базисні клітини зі звивистими, тонкими антиклінальними стінками. Продихи зустрічаються рідко, аномоцитного типу, оболонки замикаючих і оточуючих клітин потовщені. Епідерма, що вкриває жилки, із видовжених тонкостінних клітин, з простими та залозистими трихомами. Прості волоски густо скупчені у кутах бічних розгалужень головної жилки.

Прості одноклітинні волоски (рис. 5) поступово загострені, з потовщеною оболонкою і дрібношипуватою кутикулою. Основа волосків округла, більш потовщена, здерев'яніла, занурена у трохи підведену багатоклітинну підставку. Рідше, ніж одноклітинні трапляються 2–4-кінцеві розпростерті волоски (рис. 5), що виглядають як зрослі основами прості волоски.

**Головна жилка** куполоподібно виступає з нижньої сторони, містить кутову коленхіму. Під верхньою епідермою – 2–4 шари коленхіми. Провідні пучки колатеральні, зі склеренхімною обкладкою. Флоема багатошарова, дрібноклітинна, має у паренхімі слизові клітини та кристали щавлевокислого кальцію. Ксилема променista, членики судин з простими перфораціями та почерговими бічними порами. Центральна частина виповнена щільною, дрібноклітинною основною тканиною. В паренхімі усіх частин головної жилки багато друз та великих слизових порожнин.

**Черешок** (рис. 6) в обрисі округлий, опушений. Епідермальні клітини вузькі, видовжені, з кутикулою. Корова коленхіма пластинчасто-кутова, 8–10-шарова, серед корової паренхіми з друзами, а інколи і в коленхімі, розвинені великі слизові

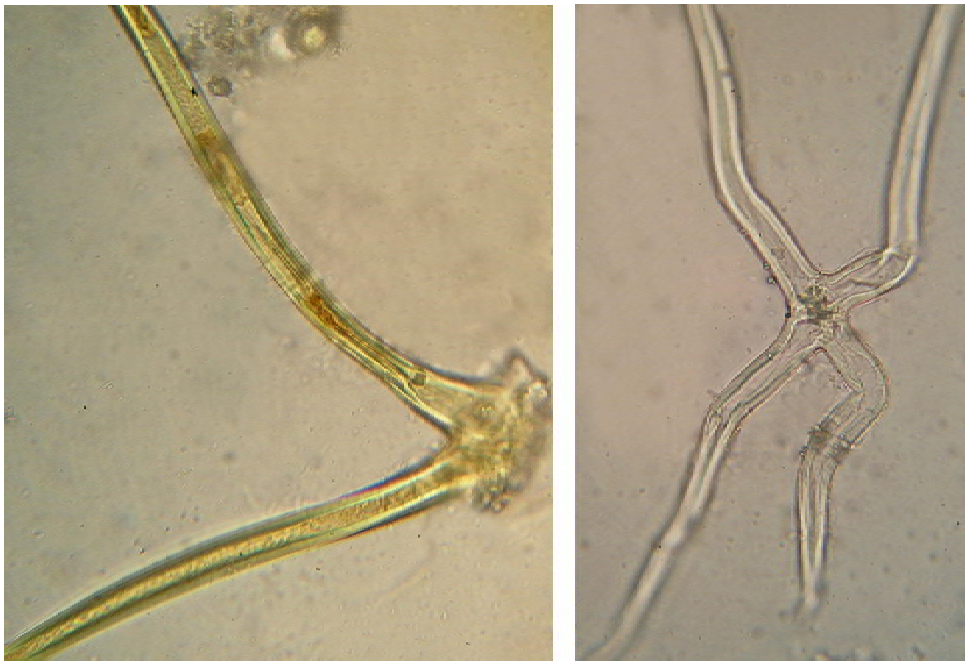
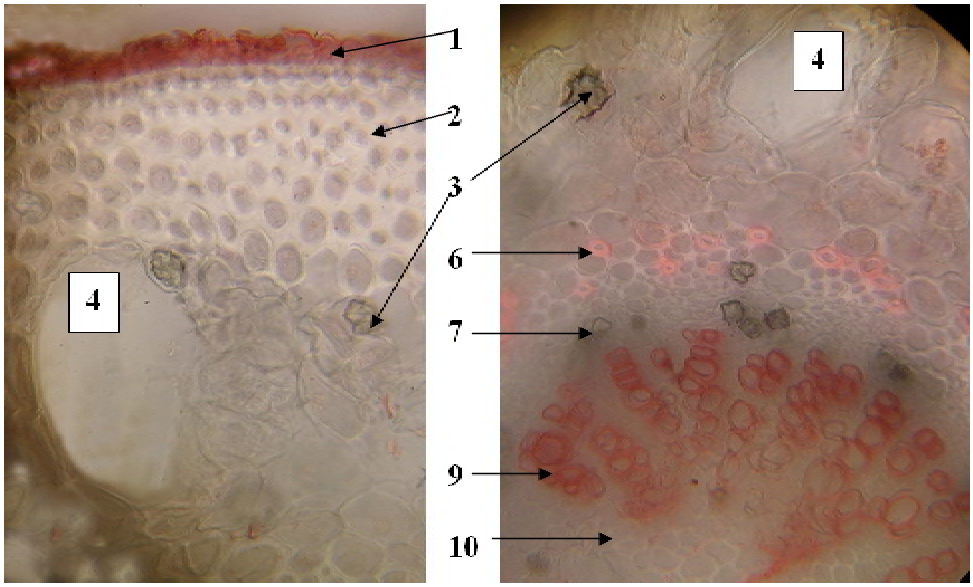


***Рис. 5.*** Дво–чотирикінцеві пельтатні волоски епідерми.



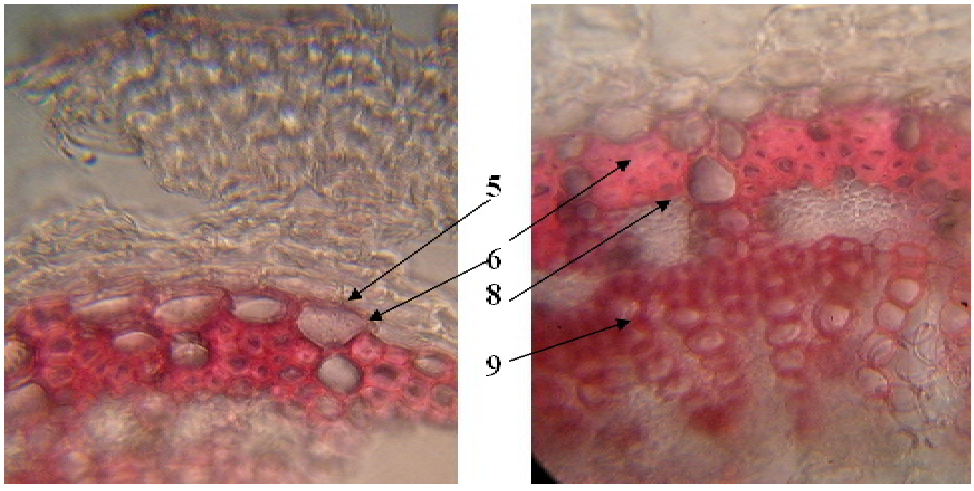




***Рис. 6.*** Поперечні зрізи черешка:
1 – епідерма,
2 – коленхіма,
3 – паренхіма з друзами,
4 – слизові вмістища,
5 – ендодерма,
6 – флоемні волокна,
7 – флоемна паренхіма з друзами, 8 – ситоподібні трубки, 9 – судини ксилеми, 10 – серцеподібна паренхіма

вмістища. Добре розвинена ендодерма, клітини якої з потовщеними пористими оболонками. Провідна система майже кільцева чи із трьох-чотирьох більш чи менш зближених сегментів. На периферії центрального циліндра по колу розміщені поодинокі або згруповані флоемні волокна, паренхіма флоеми з друзами. Ситоподібні трубки флоеми дрібноклітинні, утворюють щільні ділянки або суцільне кільце. Серцевинна паренхіма губчаста, з великими порожнинами.

**Висновок.** На основі макро- і мікроскопічного аналізу встановлено основні діагностичні морфологічні та анатомічні ознаки листків липи повстистої, які можна буде використати при складанні проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову лікарську сировину «Липи листки».

**Література**

1. Бавтутто Г. А. Практикум по анатомии растений: учеб. пособие / Г. А. Бавтуто, Л. М. Ерей. – Мн. : Новое издание, 2002. – 464 с.
2. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / [Р. П. Барикина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятовит и др.]. – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
3. Фурст Г. П. Методы анатомо-гистохимического исследования растительных тканей / Г. П. Фурст. – М.: Наука, 1979. – 154 с.
4. Eurotree. net [Електронний ресурс] // Tilia tomentosa. – Режим доступу до інф.: http://eurotree.net/lipovie/100-lipa-vojlochnaya-tilia-tomentosa.html.
5. Лекарственные растения [Электронный ресурс] // Tilia L. – Липа. – Режим доступа к инф.: http://www.officinalis-plants.com/ua/tilia.html

## МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ЛИСТЬЕВ ЛИПЫ ПОВСТИСТОЙ

**М. И. Луканюк, С. М. Марчишин**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** изучено морфолого-анатомическое строение листьев липы повстистой. Для идентификации данного сырья установлены основные морфологические и анатомические признаки.

**Ключевые слова:** морфолого-анатомическое строение, листья, липа повстистая.

## MORPHO-ANATOMICAL STRUCTURE OF THE SILVER LIME LEAVES

**M. I. Lukanyuk, S. M. Marchyshyn**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** morpho-anatomical structure of silver lime leaves was studied. Main anatomical and morphological features were set for identification of raw material.

**Key words:** morpho-anatomical structure, leaves, silver lime.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин*
УДК 615.072:615.322:582.872

# ВИВЧЕННЯ МАКРО- ТА МІКРОСКОПІЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ LYTHRUM SALICARIA L. (LYTHRACEAE)

**©Л. М. Сіра, Г. С. Напраснікова, В. А. Георгіянц**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проведено дослідження макро- та мікроскопічних ознак трави плакуна іволистого. Для ідентифікації даної сировини встановлені основні анатомічні ознаки. Отримані результати відповідали вимогам Європейської Фармакопеї статті «Loosestrife» та були використані при розробці вітчизняної монографії «Плакуна іволистого трава».

**Ключові слова***:* стандартизація, Lythrum salicaria L., макро- та мікроскопічний аналіз.

**Вступ.** Рід Lythrum включає 30 видів рослин, які ростуть у всіх частинах світу. Всі представники даного роду – багаторічні трав'янисті рослини. Типовим представником є плакун іволистий (родина Lythraceae) – Lythrum salicaria L. – багаторічна трав'яниста рослина, яка поширена у європейській частині Росії, Україні, на території Західного та Східного Сибіру, Далекого Сходу, Середньої Азії та має достатню сировинну базу [2–5].

Рослину використовують у народній та традиційній медицині Східної Азії, Європи, Росії, Тибету, Китаю, Японії та Північної Африки. Показаннями для застосування є захворювання сечостатевої системи, верхніх дихальних шляхів, шкіри та ін. [6].

Відомо, що трава плакуна іволистого входить до Європейської Фармакопеї 6.0 (ЄФ), що містить монографію «Loosestrife» [7]. Гармонізація вимог Державної Фармакопеї України до ЄФ дозволяє використовувати дану монографію при розробці вітчизняної статті на сировину.

Одним з перших етапів стандартизації сировини та встановлення її відповідності до вимог діючої нормативної документації є проведення макро- та мікроскопічного аналізу, що й було обрано за мету в даній роботі.

Дослідження проводили на базі кафедри ботаніки НФаУ під керівництвом проф. А. Г. Сербіна. Досліди проводили за загальноприйнятими методиками [1], використовуючи мікроскоп МС 10 з використанням окулярів Х5, Х10 та об'єктивів Х10, Х40 та фотокамеру Samsung PL50.

**Методи дослідження.** Об'єкт дослідження – трава плакуна іволистого, заготовлена в період масового цвітіння в різних регіонах України в 2009–2010 рр. Експеримент проводили на 7 серіях сировини. Для дослідження використовували цільну траву та подрібнену на порошок (355) [7]. Мікропрепарати готували з сухого порошку з використанням хлоральгідрату Р та з сировини, фіксованої у суміші спирт – гліцерин – вода (1:1:1). Анатомічну будову органів та їх частин аналізували на поперечних зрізах та препаратах з поверхні.

**Результати й обговорення.** *Макроскопічні ознаки* трави плакуна іволистого. Стебло 30–120 см заввишки, жовтувато-зелене, шорстко-волосисте, на верхівці чотиригранне, в середній та нижній частинах циліндричне, із кількома поздовжніми рельєфними ребрами й центральною порожниною. Листки 15–100 мм завдовжки, 10–25 мм завширшки, сидячі, ланцетні або видовжено-еліптичні, світло-зелені або сіруваті. Головна жилка світла, чітко виступає з нижньої сторони, бічні жилки дугоподібні, краєбіжні у кількості 3–4 пар. Верхні листки почергові, нижні – супротивні або по 3-4 у мутовках. Квітки сидять на дуже коротких квітконіжках (1–2 мм) в пазухах верхніх приквіткових листків й утворюють вузьку, густу колосоподібну волоть. Оцвітина правильна, подвійна. Чашечка трубчаста або трубчасто-дзвоникувата (6–8 мм завдовжки, 2,5–4 мм завширшки), опушена, з 6 широко трикутними і 6 лінійно-шилоподібними частками. Віночок з шістьма вільними, пурпуровими, рідше рожевими або білими пелюстками. Вони видовжено-овальні (8–14 мм завдовжки), клиноподібні при основі. Андроцей із 12 тичинок, 6-сильний. Гінецей ценокарпний, приймочка головчаста, зав'язь верхня, стовпчик довший чи коротший за всі тичинки, або ж довший за короткі тичинки, але коротший за довгі тичинки. Плід – видовжено-овальна коробочка (3–5 мм завдовжки, 2 мм завширшки).

*Мікроскопічні ознаки. Стебло.* Вузли однолакунні, меживузля безпучкової будови (рис.1), за формою у поперечному січенні округло-гранчасті, з хвилястою поверхнею та декількома поздовжніми ребрами, що на поперечному зрізі мають вигляд вушкоподібних виростів (рис.1).

**Фото мікропрепаратів**

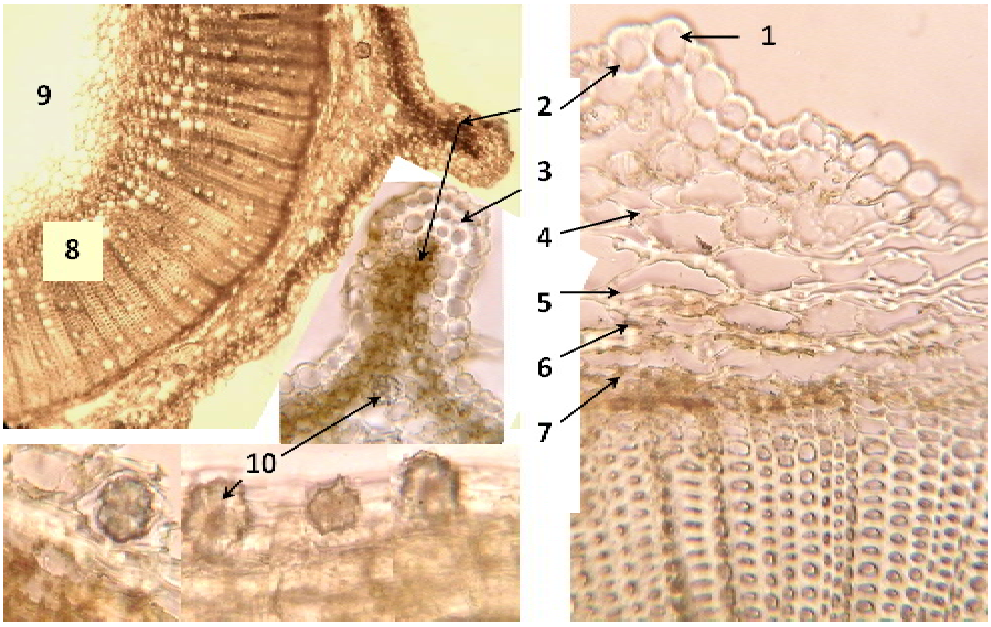



***Рис. 1.*** Поперечні зрізи стебла:
1 – епідерма,
2 – хлоренхіма,
3 – коленхіма,
4 – коленхіматозна запасаюча паренхіма,
5 – склеренхімні волокна, 6 – тонкостінна флоема, 7 – камбій,
8 – ксилема,
9 – серцевина,
10 – друзи.

Епідерма на поперечних розрізах великопросвітна, вкрита шаруватою, зубчастою з поверхні кутикулою (рис.1).

З поверхні клітини епідерми вузькі, видовжені, з прямими, тонкими бічними стінками і помітною поздовжньо-складчатою кутикулою (рис. 2). Продихи трапляються зрідка, овальні, з 4–5-ма біляпродиховими клітинами, що коротші за епідермальні та мають більш потовщені стінки. Відносно до поверхні продихи підведені, з виразними дзьбоподібними виступами кутикули над продиховою щілиною (рис. 2).

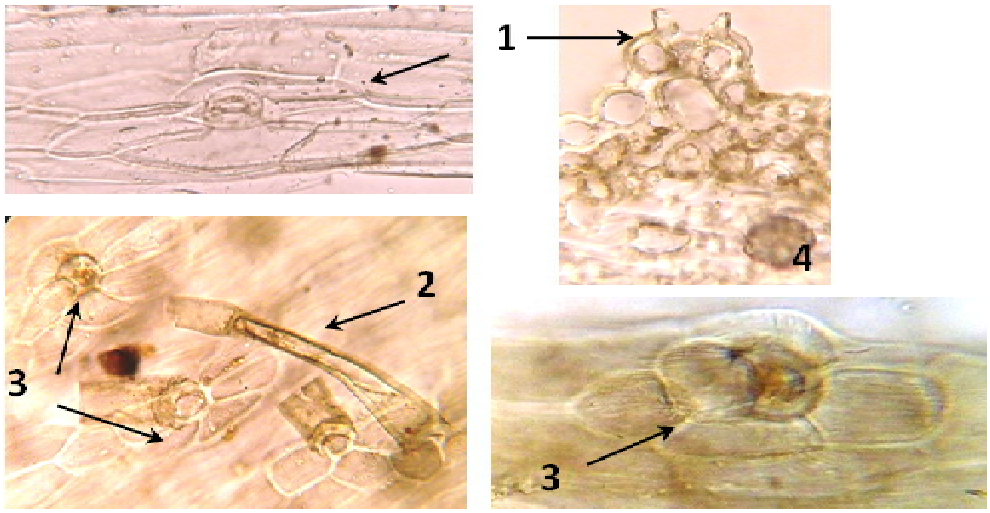



***Рис. 2.*** Препарати стебла:
1 – епідерма з продихом з поверхні та на поперечному зрізі,
2 – прості волоски,
3 – базисний валик волоска та розетка,
4 – друзи в паренхімі кори.

Трихоми зустрічаються часто. Вони живі, прості, одно-триклітинні, широко- чи вузькоконічні, або циліндрично-конічні, загострені. В основі волосків – стовщений валик і підведена розетка із 5–6 більш дрібних, овальних клітин з товстими стінками і радіальними складочками кутикули (рис. 2). Оболонки клітин тіла також стовщені, целюлозні, вкриті дрібнобородавчастою кутикулою.

До складу первинної кори стебел входить: 1–3-шарова хлоренхіма, 1–5-шарова пухка коленхіматозна паренхіма із друзами та звивиста, нерівномірно чітко виражена ендодерма. На периферії центрального циліндра – перериваче кільце склеренхімних перегородчастих волокон з дещо потовщеними і частково лігніфікованими, інколи спалими оболонками.

Кільце променистої ксилеми широке, судини пористі та спіральні з вузькими просвітами, простою перфорацією, майже однакові за діаметром. Паренхіма центральної частини серцевини неспеціалізована, частково руйнується. У молодій частині пагона площа паренхіми первинної кори та серцевини помітно перевищує площу волокнисто-провідного кільця. В нижній

частині пагона площа провідних елементів стебла збільшується і перевищує первинну кору, але ступінь паренхіматизації органа залишається високою.

*Листок* (рис. 3–5). Були досліджені поверхневі мікропрепарати різних частин листової пластинки, епідерма з поверхні, поперечні зрізи листової пластинки та головної жилки.

Листкова пластинка тонка, дорсовентральна, амфістоматична, густо опушена. Стовпчастий мезофіл одношаровий, клітини видовжені, вузькі. Губчастий мезофіл 2–3-шаровий, з великими порожнинами та ідіобластами, що містять друзи. Головна жилка з нижньої сторони пластинки виступає напівкуляcто, з верхньої має уложовину.

Провідні елементи розташовані у центрі півмісячним масивом, часто супроводжуються обкладковими клітинами з друзами. Дужка ксилеми промениста, у найширшій частині промені

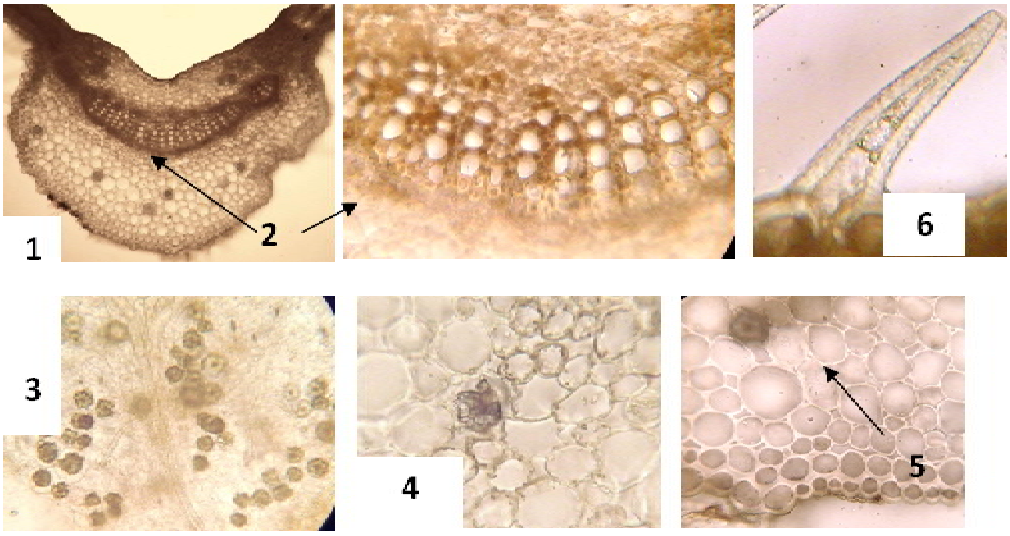



***Рис. 3.*** Препарати головної жилки листа: 1 – загальний вигляд головної жилки на поперечному зрізі, 2 – центральний провідний пучок жилки, 3 – фрагмент просвітленої листової пластинки з друзами з поверхні, 4 – паренхіма жилки з друзами, 5 – пластинчасто-кутова коленхіма, 6 – прості волоски.

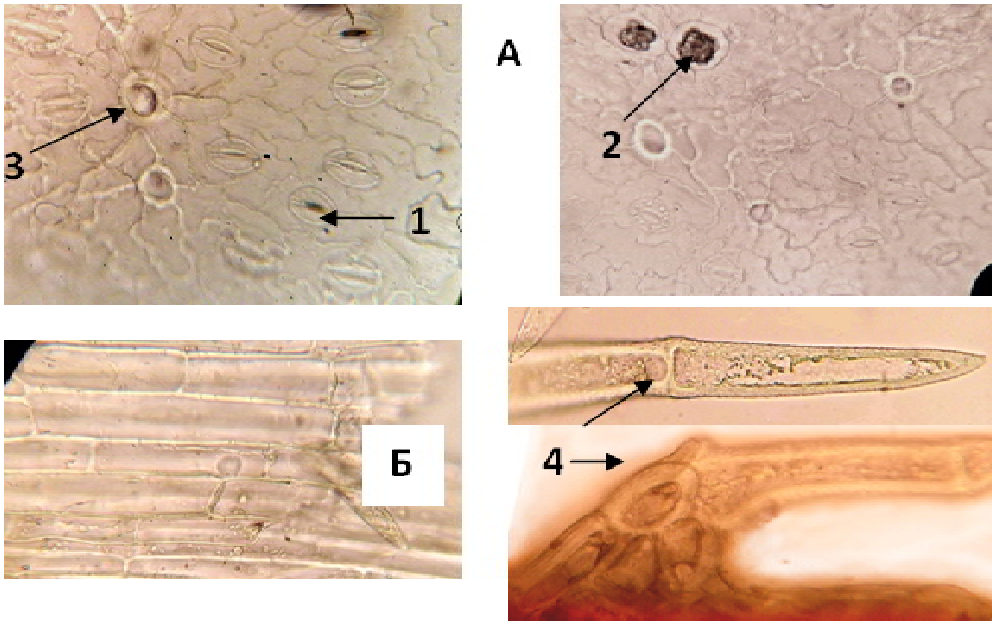



***Рис. 4.*** Нижня сторона листкової пластинки: А – між жилок, Б – над жилкою. 1 – продихи, 2 – ідіобласти мезофілу з друзами, 3 – розетка клітин підставки волоска і потовщений валик у центрі, 4 – верхівкові клітини волоска.

із 4–6 судин. Флоемні елементи, що розміщені над ксилемою, дрібні, тонкостінні, утворюють вузькі, слабо диференційовані шари. До складу флоеми, що під ксилемою, входять лігніфіковані елементи. Паренхімна і склеренхімна обкладки пучка відсутні. На межі із крилами пластинки, по боках від центрального провідного пучка зазвичай вирізняється по одному маленькому пучечку, які більш чи менш зближені з головним. Гіподермальна коленхіма пластинчасто-кутова, 2–4-шарова, паренхіма жилки крупноклітинна, з невеликими міжклітинниками і частими, великими друзами.

Епідерма з поверхні нижньої й верхньої сторін пластинки дещо відрізняється. Базисні клітини нижньої епідерми (рис. 4) лопатеві, оболонки

звивисті, тонкі, лише місцями дещо потовщені, пористі. Епідерма основи листкової пластинки із чітко вираженими складочками кутикули. Продиховий апарат аномоцитного типу, замикаючі клітини найчастіше оточені 4–6 епідермальними клітинами. Епідерма над жилками без продихів, із більш щільним розташуванням простих волосків, що спрямовані до верхівки пластинки.

За будовою трихоми листа і стебла аналогічні: 1–3-клітинні, тонкі, загострені, з потовщеною оболонкою і бородавчастою кутикулою. У волосках, а особливо у разі обламування їх тіла, добре вирізняється базальний стовщений валик та підставка із 4–6-ти розеткових клітин, розміщених радіально. Під нижньою епідермою найчастіше помітні кристолоносні ідіобласти мезофілу з друзами.

Для верхньої епідерми (рис. 5) характерно: базисні клітини багатокутні, оболонки прямі або ледь звивисті, пористі, продихи нечисленні, трихоми менш рясні.

*Мікроскопічні ознаки порошку*. Сировину подрібнювали на порошок (355) (*2.9.12*) [7]. Отримали порошок жовто-зеленого кольору, який переглядали під мікроскопом, використовуючи *розчин хлоральгідрату Р.* У порошку були виявлені:

· фрагменти листкової пластинки з друзами у мезофілі й трахеїдами жилок (6.1) та головної жилки з простими волосками епідерми (6.2), субепідермальною коленхімою, кристалоносною обкладкою із друз та центральним провідним пучком (6.3) (рис. 6);

· фрагменти епідерми нижньої (1), верхньої (2) сторін листка між жилками та над жилкою (3) з продихами аномоцитного типу, що мають 4–6 побічних епідермальних клітини, та 1–4-клітинні живі, загострені волоски з потовщеною оболонкою, бородавчастою кутикулою, базальним стовщеним валиком та підведеною підставкою із 4–6 розеткових товстостінних клітин (4) (рис.7);

· окремі цілісні волоски чи їх уламки, основи волосків – стовщений базисний валик і 4–6 клітинна розетка, окремі друзи (рис. 8);

· фрагменти поверхні стебла із вузькоклітинною епідермою, волосками чи їх залишками;

· фрагменти різних частин стебла: паренхіми з друзами (1), гіподермальної коленхіми (2), корової частини (3), ксилеми (4) (рис. 9).

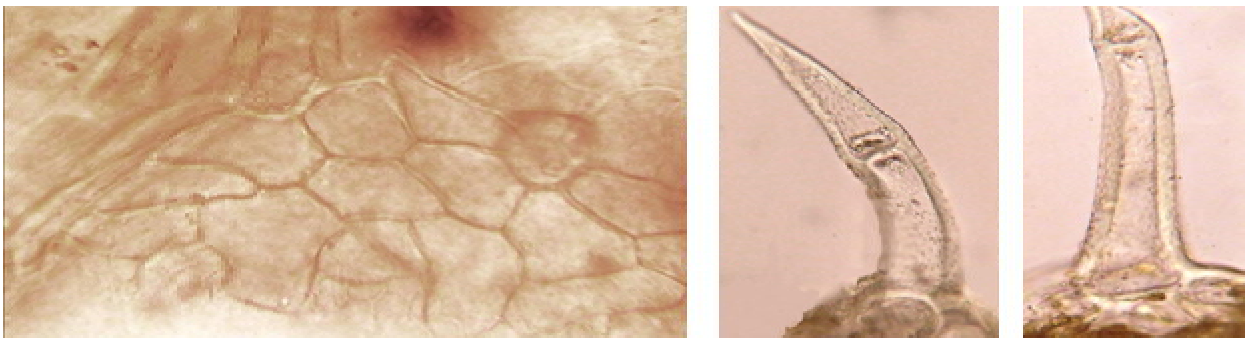


***Рис. 5.*** Фрагменти верхньої епідерми листкової пластинки.

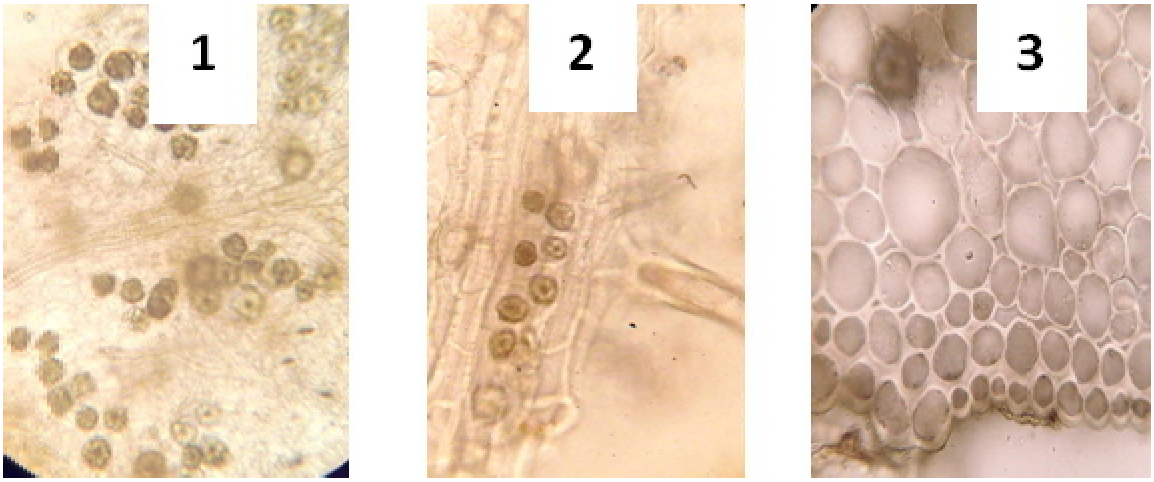



***Рис. 6.*** Фрагменти листкової пластинки: 1 – друзи у мезофілі та трахеїди жилок, 2 – головна жилка з простими волосками епідерми, 3 – субепідермальна коленхіма, кристалоносною обкладкою із друз та центральним провідним пучком.

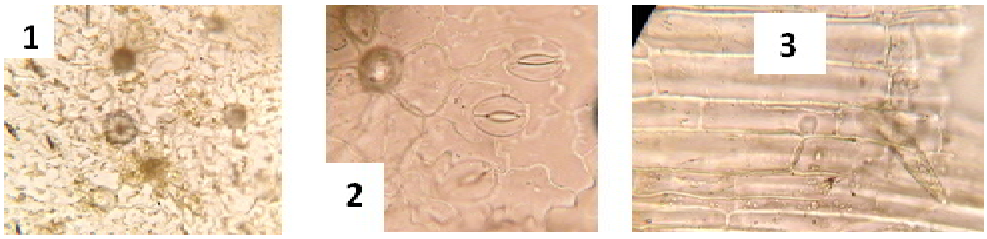



***Рис. 7.*** Фрагменти епідерми нижньої (1), верхньої (2) сторін листка між жилками та над жилкою (3) з продихами аномоцитного типу, та 1–4-клітинні живі, загострені волоски з потовщеною оболонкою (4).

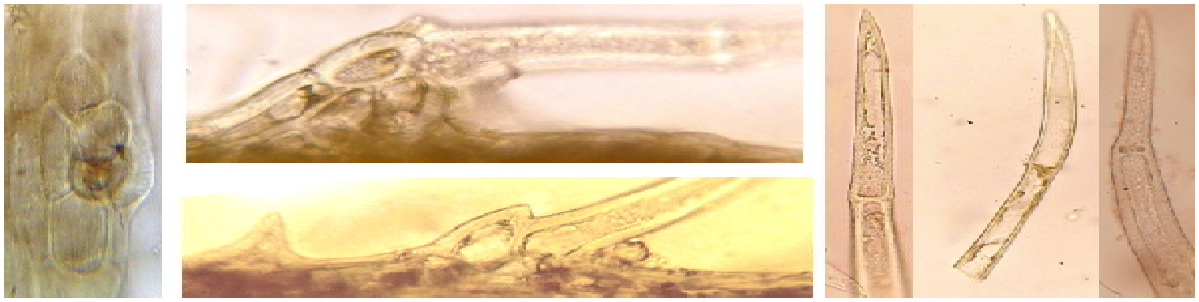


***Рис. 8.*** Окремі цілісні волоски чи їх уламки.

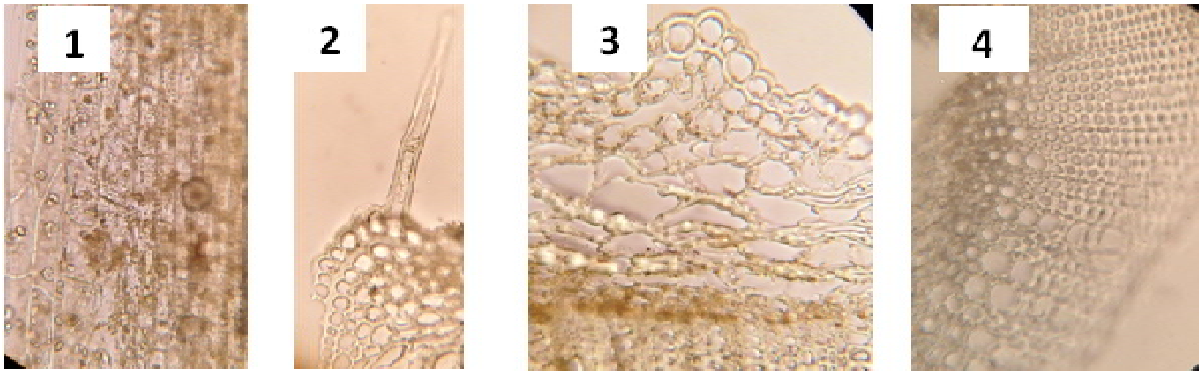



***Рис. 9.*** Фрагменти різних частин стебла: 1 – паренхіма з друзами, 2 – гіподермальна коленхіма, 3 – корова частина, 4 – ксилема.

**Висновки. 1.** Проведено вивчення макро- та мікроскопічних ознак трави плакуна іволистого та встановлені такі діагностичні ознаки:

· листова пластинка тонка, густо опушена, головна жилка з нижньої сторони пластинки виступає напівкулясто, з верхньої має улоговину;

· провідні елементи розташовані у центрі півмісячним масивом, часто супроводжуються обкладковими клітинами з друзами;

· епідерма нижньої і верхньої сторін сегментів пластинки листа відрізняється за кількома ознаками, а саме, для нижньої епідерми характерно: базисні клітини лопатеві, оболонки звивисті, тонкі, лише місцями дещо потовщені, пористі, продиховий апарат аномоцитного типу. Епідерма над жилками без продихів. У волосках, а особливо у разі обламування їх тіла, добре вирізняється базальний стовщений валик та підставка із 4–6-ти розеткових клітин, розміщених радіально. Під нижньою епідермою найчастіше помітні кристолоносні ідіобласти мезофілу з друзами. Для верхньої епідерми характерно: базисні клітини багатокутні, оболонки прямі або ледь звивисті, пористі, продихи нечисленні, трихоми менш рясні;

· в епідермі є трихоми – живі, прості, одноклітинні, широко- чи вузькоконічні, або циліндрично-конічні, загострені;

· фрагменти мезофілу листа з великими порожнинами та ідіобластами, що містять друзи.

2. Отримані результати були використані для розробки вітчизняної нормативної документації на сировину трави плакуна іволистого – «Плакуна іволистого трава».

**Література**

1. Атлас по анатомии растений / Сербин А. Г., Карамазова Л. С., Руденко В. П., Гонтовая Т. Н. – Х. : Колорит, 2006. – 86 с.
2. Красноборов И. М. Новинки во флоре Новосибирской области / И. М. Красноборов, Е. И. Вибе // Turczaninowia. – 2003. – N. 6(2). – P. 92-96.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование, Семейства Hydrangeaceae – Haloragaceae. – Л. : Наука, 1987. – С. 326.
4. Фитохимическое исследование биологически активного поли фенольного комплекса из травы дербенника иволистного (Lythrum salicaria L.) / П.Ю. Тютяев, А.В. Бурякина, Л.С. Теслов, Е.Л. Авенирова // Химия и технология пищевых продуктов. – 2005. – № 24. – С. 525-529.
5. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом. – М.: Махаон, 2000. – 656 с.
6. Brian Bush. Uptake of polychlorobiphenyl congeners by Purple Loosestrife (Lythrum salicaria) on the Banks of the Hudson River / Brian Bush, Lana A. Shane, Lloyd R. Wilson / Archives of Environmental Contamination and Toxicology. – 1986. –N. 15. – P. 285–290.
7. European Pharmacopeia. – 6.0th ed. – Strasbourg, Council of Europe, 2008.

## ИЗУЧЕНИЕ МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ТРАВЫ LYTHRUM SALICARIA L. (LYTHRACEAE)

**Л. М. Серая, А. С. Напрасникова, В. А. Георгиянц**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведено исследование макро- и микроскопических признаков травы дербенника иволистого. Для идентификации данного сырья установлены основные анатомические признаки. Полученные результаты соответствуют требованиям Европейской Фармакопеи статье «Loosestrife» и были использованы при разработке отечественной монографии «Дербенника иволистого трава».

**Ключевые слова:** стандартизация, Lythrum salicaria L., макро- и микроскопический анализ.

## STUDY OF MACRO- AND MICROSCOPIC CHARACTERISTICS OF HERBS LYTHRUM SALICARIA L. (LYTHRACEAE)

**L. M. Sira, H. S. Naprasnikova, V. A. Heorhiyants**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the research of macro- and microscopic signs of herbs Loosestrife was carried out. To identify the given raw material basic anatomic features were established. The obtained results comply with the requirements of European Pharmacopoeia article «Loosestrife» and were used to develop the national monographs «Loosestrifae herbae».

**Key words:** standardization, Lythrum salicaria L., macro- and microscopic analysis.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф С. М. Марчишин*
УДК 54.06:577.114:582.998

# ВИВЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННОГО ПОЛІСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСУ ТРАВИ ГАЛІНСОГИ ДРІБНОКВІТКОВОЇ

**©В. І. Волочай, В. М. Чушенко, В. М. Ковальов, Т. О. Краснікова**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проведено виділення та дослідження водорозчинного полісахаридного комплексу трави галінсоги дрібноквіткової. Методом паперової хроматографії у складі полісахаридів ідентифіковано галактозу, глюкозу, арабінозу, рамнозу, галактуронову кислоту. Вивчено кінетику гідролізу водорозчинних полісахаридів. У комплексі визначено кількісний вміст відновлювальних та кислих моносахаридів. Методом Т. П. Афанасьєвої та Г. Н. Зайцевої розраховано співвідношення ідентифікованих моносахаридів у виділених полісахаридах. Встановлено вміст амінокислот та мінеральних речовин у полісахаридному комплексі.

**Ключові слова:** полісахариди, галінсога дрібноквіткова, арабіногалактани.

**Вступ.** Стандартизація лікарської рослинної сировини (ЛРС) передбачає визначення переважаючого класу біологічно активних речовин (БАР), який зумовлює основний фармакологічний ефект. Одним з класів БАР, за вмістом яких можна вести стандартизацію, є полісахариди. Зважаючи на традиційний фітохімічний скринінг, полісахариди вилучають з рослинної сировини водою з подальшим їх висадженням та очищенням, проте разом з ними у цій фракції можуть міститися білкові сполуки та інші речовини [1–4]. Таким чином, сумарний фармакологічний ефект полісахаридної фракції може бути пов'язаний з вмістом супутніх речовин. За літературними даними полісахаридні фракції виявляють широкий спектр активності: відхаркувальну, протизапальну, противиразкову, ентеросорбційну, імунотропну, противірусну, антимікробну, гемостатичну, ранозагоювальну, гепатопротекторну та інші [1–3, 5–7].

Галінсога дрібноквіткова (*Galinsoga parviflora* Cav.) – поширена в Україні рослина. В країнах Південної Америки, Європи, Африки настої з її трави використовують при цинзі, асциті, токсичному зобі, застуді, болю в спині, маткових кровотечах, ранах та інших патологіях [8, 9].

Полісахариди галінсоги дрібноквіткової мало вивчені. В літературі є повідомлення, що надземна частина цієї рослини містить 10,7 % інуліну [8].

Мета нашого дослідження – виділення водорозчинного полісахаридного комплексу з трави галінсоги дрібноквіткової, вивчення його моносахаридного складу, встановлення кількісного вмісту суми відновлювальних, суми кислих та окремих моносахаридів, дослідження амінокислотного та мінерального складу одержаного комплексу.

**Методи дослідження.** Об'єкт дослідження трава галінсоги дрібноквіткової, заготовлена на початку цвітіння в червні 2010 року в Полтавській області.

Для виділення полісахаридного комплексу подрібнену сировину тричі екстрагували водою (1:10) на водяній бані протягом години. Витяги об'єднували та концентрували під вакуумом до 1/10 початкового об'єму. Отриманий розчин поміщали у центрифужну пробірку, додавали 96 % етанол у співвідношені 1:4, перемішували, нагрівали на водяній бані при температурі 60 °С протягом 5 хв і центрифугували зі швидкістю 5000 об./хв протягом 30 хв. Надосадову рідину фільтрували під вакуумом за залишкового тиску від 13 кПа до 16 кПа крізь скляний фільтр ПОР16. Осад переносили на фільтр за допомогою суміші вода–96% етанол (1:2) і послідовно промивали 96 % етанолом, ацетоном, етилацетатом. Фільтр із осадом сушили на повітрі, потім до постійної маси при температурі від 100 до 105 °С. Кількісний вихід комплексу розраховували гравіметричним методом [10].

Для попередньої оцінки природи полісахаридів та присутності домішок проводили якісні реакції їх водного розчину з розчином Люголя; 1% розчином заліза хлориду; 10% розчином купруму сульфату та натрію гідроксиду.

Якісний склад моносахаридів вивчали методом паперової хроматографії на папері FN-1(ПХ) після 0,5, 1, 2 та 3-годиного гідролізу 10% сульфатною кислотою при температурі 100–105°С [3,11].

Кінетику часткового кислотного гідролізу вивчали за виходом суми нейтральних відновлювальних моносахаридів (СНВМ) спектрофотометричним методом за реакцією з пікриновою кис-

лотою в перерахунку на арабінозу. Гідроліз полісахаридів проводили хлороводневою кислотою, розведеною при температурі 100–105 °С, проби контролювали через 0,5, 1, 2 та 3 год [3,11].

Вміст суми кислих моносахаридів розраховували спектрофотометричним методом за кольоровою реакцією з карбазолом в кислому середовищі в перерахунку на галактуронову кислоту [3,11].

Співвідношення моносахаридів в полісахаридному комплекі визначали методом Т. П. Афанасьєвої та Г. Н. Зайцевої після кислотного гідролізу в описаних вище умовах та розділенні суміші нейтральних моносахаридів в тонкому шарі сорбенту [11].

Кількісий вміст білка в полісахаридах визначали за методом Лоурі [12].

Якісний склад та кількісний вміст амінокислот у досліджуваному комплексі визначали за допомогою автоматичного аналізатора амінокислот Т 339 після гідролізу 6М кислотою хлористоводневою, при 130 °С протягом 20 год [12].

Вивчення елементного складу виділеного комплексу проводили методом атомно-емісійної спектрофотометрії за методикою, описаною раніше [12].

**Результати й обговорення.** Одержаний водорозчинний полісахаридний комплекс г. дрібноквіткової являє собою аморфний порошок світло-сірого кольору, розчинний у воді та нерозчинний в органічних розчинниках. Його вихід складає 12,7 % в перахунку на абсолютно суху сировину, загальна зола – 39,42 % [10].

За результатами якісних реакцій встановлено наявність домішок пептидів у досліджуваному комплексі та відсутність крохмалю і фенольних сполук.

Методом ПХ порівняно з вірогідними зразками моносахаридів після 0,5, 1, 2, 3-годинного гідролізу в полісахаридах були ідентифіковані галактоза, глюкоза, арабіноза, рамноза, галактуронова кислота та нейтральний моносахарид, природу якого не вдалося встановити. За співвідношенням розміру та інтенсивності забарвлення плям на хроматограмах було зроблено висновок, що переважаючим моносахаридом комплексу є арабіноза, тому в подальшому всі розрахунки проводили в перерахуноку на цю речовину.

Метод часткового розщеплення полімерного ланцюга на блоки – універсальний прийом для встановлення будови будь-якого полімеру. В ході часткового кислотного гідролізу разом з окремими моносахаридами в розчині залишаються олігосахаридні фрагменти. Різна стійкість глікозидних зв'язків до гідролізу призводить до переважного розщеплення зв'язків, лабільних до кислот і накопичення фрагментів з міцнішими зв'язками [3, 4, 11]. У ході вивчення кінетики часткового кислотного гідролізу встановлено, що одержані полісахариди дуже чутливі до кислот, бо максимальна концентрація моносахаридів в гідролізаті спостерігається через 0,5 год (рис. 1). Подальше проведення гідролізу призводить до їх деструкції [3,11].

Згідно з отриманими даними вміст суми нейтральних відновлювальних моносахаридів в полісахаридному комплексі в перерахунку на арабінозу складає 51,25±1,53, вміст суми кислих моносахаридів в перерахунку на галактуронову кислоту – (2,1±0,64) %.

Співвідношення моносахаридів у досліджуваному комплексі, визначене за методом Т. П. Афанасьєвої та Г. Н. Зайцевої, представлено в таблиці 1. За отриманими результатами можна зробити висновок, що полісахариди, виділені з галінсоги дрібноквіткової, є сумішшю фітополісахаридів і належить до класу галактанів – арабіногалактанів [1–4, 6]. Цей хемотип зв'язаних резервних полісахаридів формує первинні клітинні стінки у вищих рослин та характеризується високою розгалудженістю молекули [1, 3, 4, 6]. Зважаючи на високу чутливість до кислот, характерну для глікозидних зв'язків фураноз, можна припустити, що приблизно дві третини залишків L-арабінофуранози утворюють бокові ланцюги, а основний скелет молекули формує

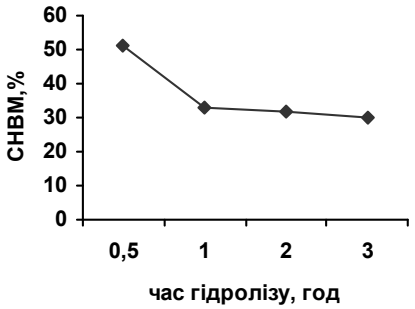



***Рис. 1.*** Кінетика кислотного гідролізу полісахаридного комплексу галінсоги дрібноквіткової.

***Таблиця 1.*** Вміст моносахаридів у полісахаридному комплексі трави галінсоги дрібноквіткової

| № за/п | Назва моносахариду | Вміст моносахариду, % |
|---|---|---|
| 1 | Галактоза | 10,54±0,51 |
| 2 | Глюкоза | 3,80±0,07 |
| 3 | Арабіноза | 35,19±0,47 |
| 4 | Рамноза | 0,85±0,01 |

D-галактоза, інші моносахариди складають окремі фрагменти молекули [1, 3, 6, 13].

За результатами попередніх реакцій встановлено присутність пептидів в полісахаридному комплексі, тому було встановлено їх кількісний вміст та амінокислотний склад. Кількісний вміст білка в комплексі, визначений за методом Лоурі, склав (4,92±0,41) %. У результаті вивчення якісного та кількісного складу амінокислот ідентифіковано 17 речовин, серед яких переважають глутамінова кислота, лізин, тирозин, фенілаланін (табл. 2).

***Таблиця 2.*** Вміст амінокислот у полісахаридному комплексі трави галінсоги дрібноквіткової

| № за/п | Назва амінокислоти | Вміст амінокислоти, мг/100мг |
|---|---|---|
| 1 | Глутамінова кислота | 0,45 |
| 2 | Лізин | 0,36 |
| 3 | Тирозин | 0,36 |
| 4 | Фенілаланін | 0,3 |
| 5 | Лейцин | 0,2 |
| 6 | Аспарагінова кислота | 0,2 |
| 7 | Гліцин | 0,185 |
| 8 | Валін | 0,17 |
| 9 | Аргінін | 0,17 |
| 10 | Ізолейцин | 0,165 |
| 11 | Серин | 0,165 |
| 12 | Гістидин | 0,155 |
| 13 | Треонін | 0,150 |
| 14 | Пролін | 0,145 |
| 15 | Аланін | 0,125 |
| 16 | Метіонін | 0,06 |
| 17 | Цистин | Сліди |

Більшість арабіногалактанів вищих рослин є імуномодуляторами, тому перспективним є дослідження полісахаридного комплексу галінсоги дрібноквіткової на цей вид активності. За літературними даними ці сполуки активують ретикулоендотеліальну систему (РЕС), збільшують фагоцитарний індекс [1, 2, 6, 7]. Біологічна активність цих полісахаридів залежить від особливостей тонкої структури макромолекул, тобто від будови усіх бокових ланцюгів, їх розташування вздовж головного ланцюга, конформації макромолекули, механізму утворення агрегатів [1, 6, 7, 13].

**Висновки.** 1. Вперше з трави галінсоги дрібноквіткової виділено водорозчинний полісахаридний комплекс та розрахований його вихід –12,7 %.

2. Методом паперової хроматографії після кислотного гідролізу полісахаридів ідентифіковано галактозу, глюкозу, арабінозу, рамнозу, галактуронову кислоту.

Полісахаридний комплекс має високий показник загальної золи, тому в ході дослідження визначали якісний та кількісний вміст мінеральних речовин (табл. 3). У результаті аналізу встановлено, що комплекс містить значну кількість калію, кальцію та магнію.

**Таблиця 3.** Вміст мінеральних речовин у полісахариному комплексі трави галінсоги дрібноквіткової

| № за/п | Назва елемента | Вміст елемента, мг/100мг |
|---|---|---|
| 1 | K | 12 |
| 2 | Ca | 6,4 |
| 3 | Mg | 2,4 |
| 4 | P | 0,68 |
| 5 | Si | 0,64 |
| 6 | Na | 0,4 |
| 7 | Mn | 0,08 |
| 8 | Fe | 0,04 |
| 9 | Al | 0,032 |
| 10 | Sr | 0,012 |
| 11 | Zn | 0,004 |
| 12 | Cu | 0,001 |

3. Співвідношення моносахаридів у полісахаридному комплексі, визначене за методом Т. П. Афанасьєвої та Г. Н. Зайцевої, дає змогу віднести виділені полісахариди до арабіногалактанів.

4. Вміст суми нейтральних відновлювальних моносахаридів у комплексі в перерахунку на арабінозу склав 51,25±1,53, вміст суми кислих моносахаридів в перерахунку на галактуронову кислоту – (2,1±0,64) %.

5. Кількісний вміст білка в комплексі склав (4,92±0,41)%. У ході вивчення його амінокислотного складу індентифіковано 17 кислот, серед яких переважають глутамінова кислота, лізин, тирозин, фенілаланін.

6. У результаті вивчення мінерального складу комплексу встановлено, що він містить значну кількість калію, кальцію та магнію.

7. Результати досліджень полісахаридного комплексу галінсоги дрібноквіткової можуть бути викоистані при розробці МКЯ лікарської сировини та дають змогу прогнозувати імуномодулювальну активність виділеного комплексу.

**Література**

1. Государственный научный центр лекарственных средств. Технология и стандартизация лекарств: сборник научных трудов. – Харьков: ИГ «РИРЕГ», 2000 – Т.2. – 784с.

2. Оводов Ю. С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность / Ю. С. Оводов // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 7. – С. 483-501

3. Химия углеводов / [Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А. В и др.]. – М.: «Химия»». – 672 с.
4. Derek Horton. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry / D. Horton. – Academic Press, 2003. – 472p.
5. Криштанова Н. А. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств /Н. А. Криштанова, М. Ю. Сафонова, В. Ц. Болотова [и др.] // Вестник ВГУ. – 2005. – № 1. – С. 212–221.
6. Арифходжаев А. О. Галактаны и галактансодержащие полисахариды высших растений / А. О. Арифходжаев // Химия природных соединений. – 2000. – № 3. – С. 185–197.
7. Арабиногалактан лиственницы при коррекции фагоцитоза / Медведева С. А., Александрова Г. П., Тюкавкина Н. А. [и др.] // Тез. докл. Всеросс. конф. "Химия и технология растительных веществ" 25-30 сент. 2000. – Сыктывкар, 2000. – С. 103.
8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство *Asteraceae*. – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
9. H. M. Burkill The useful plants of West Tropical Africa: Volume 1. / H. M. Burkill – Kew Publishing, 1985. – 976p.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
11. Соболева В. А. Выделение комплекса полисахаридов каштана конского и изучение его химического состава / В. А. Соболева, В. Н. Чушенко, А. А. Коломиец [и др.] // Провизор. – 2009. – № 16. – С. 23–24.
12. Кошовий О. М. Амінокислотний та мінеральний склад екстрактів із листя евкаліпту/ О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 57-61.
12. R. Volk Characterization of an arabinogalactan protein from the pressed juice of Echinacea purpurea: investigations into the type of linkage between the protein and polysaccharide moieties / Rainer-B. Volk, Wolfgang Blaschek, Birgit Classen // Journal of National Medicine. – 2007. – Vol. 61. – P. 397 – 401.

## ИЗУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ТРАВЫ ГАЛИНСОГИ МЕЛКОЦВЕТКОВОЙ

**В. И. Волочай, В. Н. Чушенко, В. Н. Ковальов, Т. А. Красникова**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведено выделение и исследование водорастворимого комплекса травы галинсоги мелкоцветковой. Методом бумажной хроматографии в составе полисахаридов идентифицированы галактоза, глюкоза, арабиноза, рамноза, галактуроновая кислота. Изучена кинетика гидролиза водорастворимых полисахаридов. В комплексе определено количественное содержание востанавливающих и кислых моносахаридов. Методом Т. П. Афанасьевой и Г. Н. Зайцевой рассчитано соотношение идентифицированных моносахаридов в выделенных полисахаридах. Установлено содержание аминокислот и минеральных веществ в полисахаридном комплексе.

**Ключевые слова:** полисахариды, галинсога мелкоцветковая, арабиногалактаны.

## THE STUDY OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDE COMPLEX OF THE HERB OF GALINSOGA PARVIFLORA

**V. I. Volochay, V. M. Chushenko, V. M. Kovalyov, T. O. Krasnikova**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** there was conducted the excretion and investigation of water-soluble polysaccharide complex of the herb of Galinsoga parviflora. Using the method of paper chromatography there were identified galactose, glucose, arabinose, rhamnose, galacturonic acid within polysaccharides. Kinetics of hydrolysis of water-soluble polysaccharides was studied. There was determined the quantitative value of regenerative and acidic polysaccharides in the complex. Also there was calculated the content of identified monosaccharides in conducted polysaccharides by the method of T. P. Afanasieva and H. N. Zaytseva, and was determined the content of amino acids and minerals in the polysaccharide complex.

**Key words:** polysaccharides, Galinsoga parviflora, arabinogalactans.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин*
УДК 582.796.001.53

# ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ ЕКСТРАКТІВ СИРОВИНИ MALVA SYLVESTRIS L.

**©І. І. Тернинко, У. Є. Онищенко**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Резюме:** досліджено ліпофільні екстракти з сировини мальви лісової, отримані методом вичерпного екстрагування хлороформом в апараті «Сокслета». Визначено кількісний вміст суми хлорофілів та каротиноїдів. Отримано та вивчено тривимірні спектри поглинання і флуоресценції ліпофільних комплексів.

**Ключові слова:** мальва лісова, ліпофільні екстракти, тривимірні спектри, каротиноїди, хлорофіли.

**Вступ.** Відомо, що ліпофільні екстракти рослин містять різноманітний комплекс біологічно активних сполук, зокрема хлорофіли, жиророзчинні вітаміни, жирні кислоти та ін. [1]. Залежно від складу, кількості та структури сполук ці речовини здатні виявляти біологічну активність різної спрямованості дії. Так, хлорофіл підсилює процес кровотворення, має антимікробну та антиканцерогенну активність, посилює обмін речовин [5, 6]. Каротиноїди сприяють нормальному обміну речовин, росту та розвитку організму, виявляють антиоксидантну дію, захищають тканини та клітини організму від дії вільних радикалів, підвищують опір організму до інфекційних захворювань [5, 6, 10]. Тому фітохімічне вивчення ліпофільних екстрактів рослин є одним із завдань сучасних фармакогностичних досліджень, адже надає можливість прогнозувати створення фітопрепаратів на їх основі та, як наслідок, збільшувати асортимент рослинних лікарських засобів.

Однією з рослин із достатніми сировинними запасами є мальва лісова (Malva sylvestris L.) – одно- або дворічна рослина з родини Мальвових (Malvaceae), що має значний досвід застосування у народній медицині, але використання її в офіційній медицині обмежено в зв'язку з недостатнім вивченням [3].

Раніше, у попередніх публікаціях [8, 9], ми повідомляли про якісний та жирнокислотний склад ліпофільних комплексів, отриманих з сировини мальви лісової. Встановлено наявність терпенів, хлорофілу, кумаринів, а також 17 жирних кислот в усіх об'єктах дослідження, серед яких у листах та квітках переважають насичені, а у коренях – ненасичені жирні кислоти.

Мета роботи – подальше детальне вивчення ліпофільних комплексів на предмет їх якісного складу та кількісного вмісту хлорофілів та каротиноїдів.

**Методи досліджень.** Як об'єкт дослідження було обрано квітки, плоди, листи та корені мальви лісової, які були заготовлені на території Луганської області у липні – вересні 2010 року.

Для дослідження використовували ліпофільні фракції, які отримували вичерпним екстрагуванням сировини хлороформом в апараті «Сокслета» за загальновідомою методикою [4, 7].

Визначення кількісного вмісту суми каротиноїдів та суми хлорофілів проводили спектрофотометричним методом на приладі Hitachi U3210 шляхом деконволюції спектрів поглинання на складові смуги. Отримані ліпофільні фракції спектрофотометрували в інтервалі від 250 нм (гранично допустима довжина хвилі для хлороформу) до 750–800 нм. Розчин розбавляли додатковою кількістю розчинника доки оптична густина у максимумах смуг поглинання в спектрі екстракту не зменшиться до величини 0,2–0,3.

Для більш детального вивчення ліпофльних сполук досліджуваних рослин ми одержали тривимірні спектри флуоресценції методом тривимірної скануючої спектрофлуориметрії (3 DF-спектроскопії), який є багатофакторним методом для якісного аналізу сумішей, що вміщують флуоресціюючі компоненти. 3 DF-спектри, що мають вигляд поверхні, яка характеризується функцією I=f ($\lambda_{exc,}$ $\lambda_{fl}$), реєстрували в ультрафіолетовому та видимому діапазонах спектра за допомогою спектрофлуориметра Hitachi F4010. Вимірювання проводили в інтервалі довжин хвиль збудження – 220–750 нм та довжин хвиль флуоресценції 220–800 нм (крок сканування – 10 нм; щілини – збудження/флуоресценції – 5/5 нм; розчинник – хлороформ). Подальшу обробку записів з побудовою тривимірних графіків виконували за допомогою програмованого пакета Spektra Data Lab, розробленого в НДІ хімії ХНУ ім. М. Каразіна [2, 5].

**Результати й обговорення.** Аналіз тривимірних спектрів флуоресценції досліджуваних ліпофільних екстрактів дозволяє зробити додаткові висновки про якісний склад об'єктів, що вивчалися. Результати експерименту наведено на рис. 1–4.

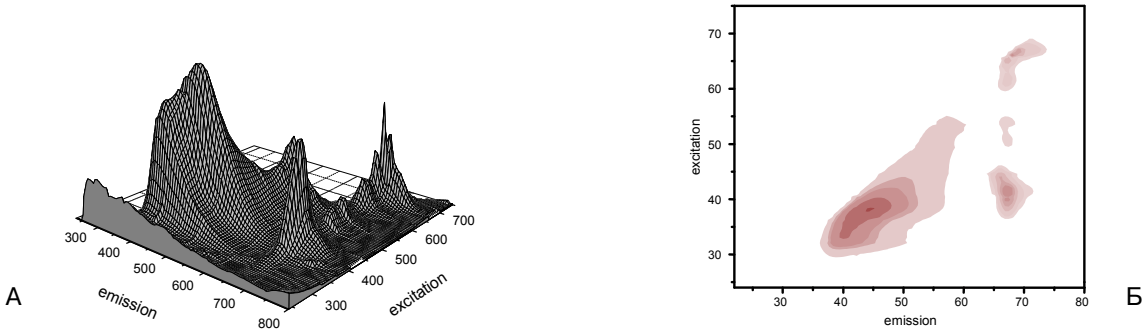



***Рис. 1.*** Тривимірний спектр флуоресценції (А) та його логарифмічна проекція на площину (Б) ліпофільної фракції з квіток мальви лісової.

Як видно на рисунку 1 (3 DF-спектри ліпофільної фракції з квіток мальви лісової), в ділянці збудження ($\lambda_{exc}$) 320 – 360 нм та емісії ($\lambda_{em}$) 400 – 430 нм спостерігалася серія піків, яка притаманна простим поліфенолам. У ділянці $\lambda_{exc}$ 360 – 420 нм та $\lambda_{em}$ 430–460 нм відзначали піки, характерні для флавонолових агліконів, а серія піків у ділянці $\lambda_{exc}$ 250 – 450, 470–550, 570–680 нм та $\lambda_{em}$ 650–750 нм – діапазон флуоресценції хлорофілів.

Як видно на рисунку 2 (3 DF-спектри ліпофільної фракції плодів мальви лісової), серія піків у ділянці збудження $\lambda_{exc}$ 340-400 нм та випромінення $\lambda_{em}$ 420 – 500 нм відповідає агліконам флавонолів. У ділянці $\lambda_{exc}$ 400 – 460 нм та $\lambda_{em}$ 470 – 520 нм відзначали пік, що відповідає жовтим флюоресціюючим пігментам, а серія піків у ділянці $\lambda_{exc}$ 250 – 450, 470–550, 570–680 нм та $\lambda_{em}$ 650–750 нм – діапазон флуоресценції хлорофілів.

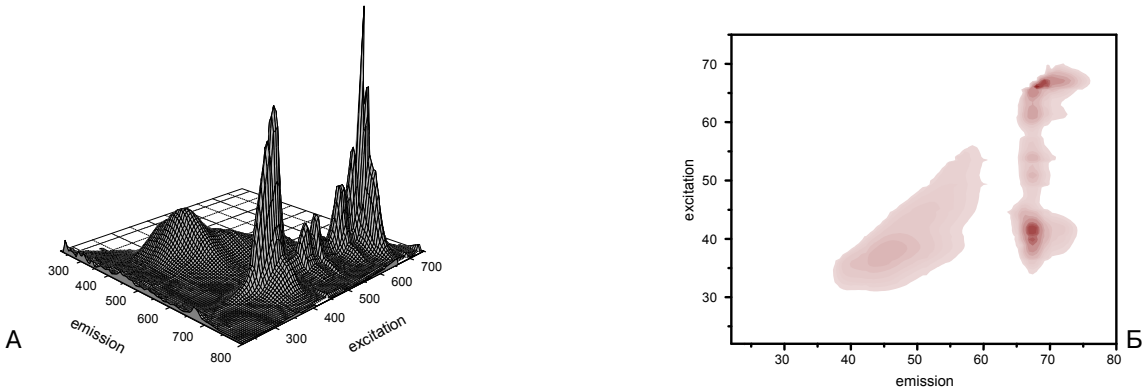



***Рис. 2.*** Тривимірний спектр флуоресценції (А) та його логарифмічна проекція на площину (Б) ліпофільної фракції з плодів мальви лісової.

Ліпофільній фракції листя мальви лісової (рис. 3) притаманні незначні піки в ділянці збудження $\lambda_{exc}$ 320 – 360 нм та емісії $\lambda_{em}$ 380 – 420 нм, які характерні для простих поліфенолів. У ділянці $\lambda_{exc}$ 320 – 380 нм та $\lambda_{em}$ 420 480 нм проявлялися піки насичених флавоноїдних агліконів. У

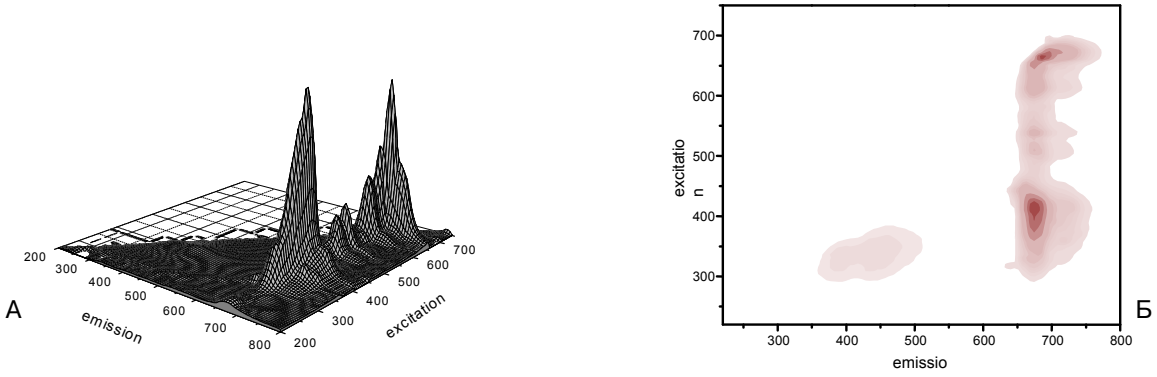



***Рис. 3.*** Тривимірний спектр флуоресценції (А) та його логарифмічна проекція на площину (Б) ліпофільної фракції з листа мальви лісової.

ділянці збудження $\lambda_{exc}$ 300 – 450, 470–550, 570–700 нм та емісії $\lambda_{em}$ 650–760 нм відзначали піки, які відповідають хлорофілам.

Ліпофільні комплекси коренів мальви лісової (рис. 4) мають серію піків у ділянці збудження $\lambda_{exc}$ 360 – 460 нм та емісії $\lambda_{em}$ 390–550 нм, що відповідають флавоноловим агліконам. У ділянці збудження $\lambda_{exc}$ 540 – 570 нм та емісії $\lambda_{em}$ 550 – 590 нм відзначали піки, які відповідають червоно-жовтогарячому пігменту. Незначні піки в ділянці $\lambda_{exc}$ 340–450, 470–550, 570–700 нм та $\lambda_{em}$ 650–740 нм зона флуоресценції хлорофілів.

Кількісний вміст суми каротиноїдів та хлорофілів в об'єктах дослідження наведено в таблиці 1. Так, як видно з даних таблиці 1, значним вмістом досліджуваних пігментів відрізняються

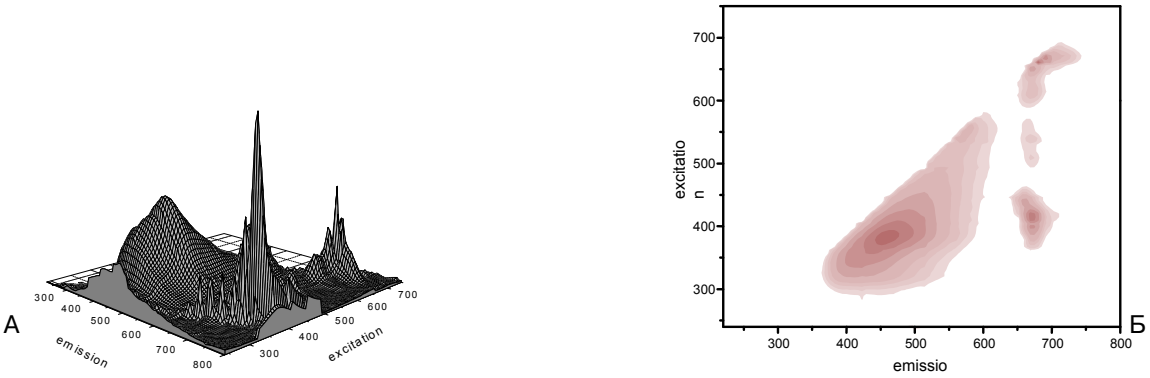



***Рис. 4.*** Тривимірний спектр флуоресценції (А) та його логарифмічна проекція на площину (Б) ліпофільної фракції з коріння мальви лісової.

**Таблиця 1.** Результати кількісного визначення пігментів у ліпофільних фракціях сировини мальви лісової

| Об'єкт дослідження | Каротиноїди, мг/г | Хлорофіли, мг/г |
|---|---|---|
| Квітки мальви лісової | 6,11 | 7,14 |
| Плоди мальви лісової | 8,75 | 12,63 |
| Листи мальви лісової | 150,54 | 252,60 |
| Корені мальви лісової | сліди | сліди |

листи мальви лісової (252,60 мг/г хлорофілу та 150,54 мг/г каротиноїдів). Загальний вміст пігментів (у %) складає: 41,5 % у листах мальви, 2,1 % у плодах та 1,3% у квітках мальви лісової. Корені мальви містять слідові кількості пігментів.

**Висновки.** 1. Методом тривимірної флуоресцентної спектроскопії вивчено якісний склад ліпофільних екстрактів з сировини мальви лісової. Визначено вміст у них каротиноїдів та хлорофілів.

2. Тривимірні спектри флуоресценції ліпофільних фракцій досліджуваних рослин дали можливість виявити наявність агліконів флавоноїдів, хлорофілів та простих поліфенольних сполук.

3. Встановлено, що листя мальви лісової містить значну кількість рослинних пігментів (41,5 %).

4. Результати дослідження свідчать про перспективність подальшого вивчення та використання надземної сировини мальви лісової як джерела жиророзчинних сполук (зокрема пігментів) з метою подальшого створення на їх основі нових лікарських засобів.

**Література**

1. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон. – М. : Мир, 1986. – 422 с.
2. Визначення видового походження рослинних олій / В. А. Параніч [та ін.] // Фармац. журнал. – 2000. – № 5.– С. 86–90.
3. Гродзинський А. М. Лікарські рослини / А. М. Гродзинський. – К. : Вид-во «Українська радянська енциклопедія», 1992. – 542 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е видання. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Дослідження ліпофільної фракції трави хамерію вузьколистого / С. М. Марчишин [и др.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 1. – С. 18–21.
6. Ластухін Ю. О. Хімія природних органічних сполук: навч. посібник / Ю. О. Ластухін. – Львів : Інтелект-Захід, 2005. – 560 с.
7. Методы биохимического исследования / под ред. А. И. Ермакова. – Л. : Агропромиздат, 1987. – 430 с.
8. Тернинко І. І. Вивчення ліпофільних комплексів сировини мальви лісової (Malva sylvestris L.) / І. І. Тернинко, У. Є. Онищенко // Зб. тез доповідей щорічної Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання ство-

рення нових лікарських засобів» (Харків, 20-21 квітня 2011р.). – Харків, 2011. – С. 123.
9. Тернинко И. И. Изучение жирнокислотного состава липофильных комплексов мальвы лесной / И. И. Тернинко, У. Е. Онищенко // Сб. тезисных докладов Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием « Молодая фармация – потенциал будущего» (СПб., 20 – 21 апреля 2011 года). – СПб., 2011. – С. 51–52.
10. Тюкавкина Н. А. Биофармацевтическая химия / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Буков. – М. : 1991. – 477с.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ СЫРЬЯ MALVA SYLVESTRIS L.

**И. И. Тернинко, У. Е. Онищенко**

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»*

**Резюме:** исследованы липофильные экстракты из сырья мальвы лесной, полученные методом исчерпывающего экстрагирования хлороформом в аппарате «Сокслета». Определено количественное содержание суммы хлорофиллов и каротиноидов. Получены и изучены трехмерные спектры поглощения и флуоресценции липофильных комплексов сырья мальвы лесной.

**Ключевые слова:** мальва лесная, липофильные экстракты, трехмерные спектры, каротиноиды, хлорофиллы.

## RESEARCH OF LIPOPHILIC EXTRACTIONS OF RAW MATERIALS OF MALVA SYLVESTRIS L.

**I. I. Ternynko, U. Ye. Onyshchenko**

*SI «Luhansk State Medical University»*

**Summary:** there were investigated lipophilic extracts of raw materials of Malva sylvestris, obtained by exhaustive extraction with chloroform in a Soxhlet apparatus. The quantitative maintenance of chlorophyll and carotenoids was defined. Three-dimensional spectrums of absorption and fluorescence of lipophilic complexes of raw materials of investigated plant were received and studied.

**Key words:** malva sylvestris, lipophilic extractions, three-dimensional spectrums, carotenoids, chlorophylls.

*Рекомендована д. фармац.наук, проф. Т. Г. Калинюком*

УДК 615. 454.1:616.314-008.1-06:616.379-008.64]-085/242-035

# ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК: ЛАБОРАТОРІЯ – АПТЕКА – КЛІНІКА

**©І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, О. Я. Коритнюк, С. С. Єрошенко**

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

**Резюме:** на підставі фармако-технологічних та біофармацевтичних методів дослідження опрацьовано склад та технологію двошарових лікарських плівок під умовною назвою «Метронім-плівка». Вивчено терапевтичну ефективність опрацьованих лікарських плівок у терапії генералізованого пародонтиту I–II ступеня. Отримано виразний лікувальний ефект, який підтверджувався зниженням значень індексів ПМА, гігієнічного індексу Федорова-Володкіної, збільшенням часу утворення гематоми (проба Кулаженка), суб'єктивним зменшенням/зникненням відчуття болю, жару та набряку ясен у пацієнтів.

**Ключові слова:** фармацевтична розробка, лікарські плівки, лікування, генералізований пародонтит.

**Вступ.** За даними статистики, гінгівіт і пародонтит становлять 94–96 % усіх захворювань пародонта [1]. Значне поширення запальних захворювань пародонта свідчить про необхідність лікувальних заходів, ефективність яких визначається багатьма факторами, у тому числі й адекватною фармакотерапією. Однак з цією метою часто застосовують лікарські засоби (ЛЗ) у нераціональних формах, внаслідок чого терапевтичний ефект їх незначний [2]. В зв'язку з цим, перспективним є використання принципово нових лікарських форм – лікарських плівок (ЛП), терапевтична ефективність яких забезпечується за рахунок адгезії до тканин ротової порожнини, пролонгуванням дії, точністю дозування, комфортністю та зручністю у застосуванні [3, 4]. Відсутність таких препаратів потребує проведення всебічного наукового пошуку створення оптимальної технології вітчизняних стоматологічних ЛП на основі полімерних носіїв та встановлення їх фармакотерапевтичної ефективності.

Для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта рекомендується використовувати ЛЗ, які запобігають формуванню мікробних утворень та мають антимікробний і протизапальний ефекти [5, 6]. Тому метою роботи було створення двошарових ЛП з метронідазолом та німесулідом та вивчення їх лікувальної ефективності в клінічній практиці.

**Методи дослідження.** Для реалізації мети експериметальної роботи щодо фармацевтичної розробки двошарових ЛП з метронідазолом та німесулідом використовували фармакотехнологічні, фізико-хімічні, фізико-механічні та біологічні дослідження.

Доклінічними дослідженнями встановлено терапевтичний ефект та нешкідливість опрацьованих ЛП, що слугувало підставою для подальшого вивчення в клінічній практиці.

Вивчення лікувальної дії ЛП проводили на кафедрі терапевтичної стоматології під керівництвом професора Г. Ф. Білоклицької.

Для вивчення лікувальної дії розроблених ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка» обстежено і проведено лікування 60 пацієнтів з хронічним перебігом генералізованого парадонтиту (ГП) I-II ступеня. Обстежених хворих на ГП I-II ступеня розподілено на 2 групи по 30 осіб в кожній: I – основна і II – порівняльна. Пацієнтів основної групи лікували аплікаціями ЛП «Метронім-плівка». Хворим порівняльної групи проводили терапію шляхом нанесення гелю «Метрогіл Дента» (Індія) в пародонтальні кишені. Попередньо всім пацієнтам проводили санацію ротової порожнини.

Діагностику захворювань пародонта проводили за прийнятою в Україні класифікацією захворювань пародонта за Данилевским (1994). Для оцінки клінічної ефективності лікування використовували пробу Шиллера-Писарева, індекс ПМА за С. Parma [7], гігієничний індекс Федорова-Володкіної [8], вакуумну пробу за Кулаженко [9]. Статистичну обрабку результатів дослідження проводили за допомогою критерію Ст'юдента.

**Результати й обговорення.** Першим етапом створення двошарових ЛП був експериментальний пошук оптимального складу полімерної основи, що розчиняється в біорідинах. За узагальненими результатами вивчення фізико-механічних властивостей модельних плівкових основ, які є показниками технологічної якості плівок, обрано зразки з оптимальними фізико-механічними показниками: відносне подовження, зусилля на розрив, адгезія, суцільність.

У подальшому на підставі досліджень на осмотичну активність обрано зразки, що проявили високу осмотичну активність (500 – 620 %). Такий високий відсоток абсорбції води зумовлений фармацевтичними факторами, зокрема допоміжними речовинами та технологічним процесом виготовлення плівок.

Згідно з поставленою метою, для виготовлення двошарових ЛП необхідно було обрати композицію для склеювання. Експериментальними дослідженнями, які базувались на вивченні фізико-механічних показників, як композицію для склеювання обрано склад, що містить той же розчин полімеру з пластифікаторами, що входять до складу ЛП. Експериментально доведено, що витрати композиції для склеювання складають 27 мг на 1 см$^2$ плівки.

Вплив способу введення діючих речовин (ДР) до складу двошарових плівок на антимікробну активність з подальшим встановленням їх оптимальної концентрації базувався на мікробіологічних досліджнь (метод in vitro). Згідно з результатами досліджень, оптимальним є спосіб введення ДР у вигляді розчинів у ПВП та ДМСО. Концентрація метронідазолу склала 0,118 мг/см$^2$, а німесуліду – 0,236 мг/см$^2$, що обґрунтовано методом in vivo на моделі стандартних шкірних ран у щурів [10].

Технологію виготовлення (виробництва) апробовано в аптеках м. Вінниця.

Технологічний процес виготовлення ЛЗ «Метронім-плівка» складається з таких с*тадій:* підготовка сировини; отримання одношарових плівок з ДР; виготовлення полімерної основи та введення ДР; розлив на підложку; сушіння; склеювання двох одношарових плівок з попереднім виготовлення композиції для склеювання; різка; фасування; пакування.

Критичними точками процесу виготовлення ЛП є: температура, час перемішування, однорідність полімерної основи та розчинів з ДР; деаерація та товщина шару при розливі на підложку; температура та час сушіння; рівномірність склеювання одношарових плівок; відповідність розмірів, контроль проміжної продукції.

На підставі комплексу досліджень вивчено фізико-хімічні показники (осмотична активність, pH, час розчинення), що дозволили встановити специфікаційні характеристики технологічної якості ЛП.

В ДФУ наведено статтю «Очні вставки» (плівки), де регламентація основного показника фармако-технологічного випробування ЛП проводиться за тестом «Однорідність вмісту». Але вважаємо, що за цим показником можна робити висновок про технологічну якість ЛП тільки щодо кількісного вмісту ДР, проте повну інформацію можна отримати при вивченні їх фізико-механічних властивостей: зусилля на розрив, відносне подовження, блискучість, суцільність та адгезія [11, 12].

Вивчено стабільність опрацьованих ЛП при зберіганні. Експериментальними дослідженнями встановлено їх термін придатності: 2 роки при температурі 2–25 °С.

Кінетичні процеси вивільнення метронідазолу і німесуліду із ЛП проходять за рівнянням першого порядку; вивільнення ДР із ЛЗ спочатку зменшується, потім з часом збільшується; швидкість процесу вивільнення зменшується при збільшенні періоду напіввивільнення, що свідчить про уповільнення процесу.

Токсикологічна характеристика ЛЗ вивчена в «гострому» досліджені на теплокровних тваринах – білих щурах та білих мишах. Доведено токсичну безпечність та нешкідливість ЛП.

Експериментально доведено виражену протизапальну та репаративну активність опрацьованих ЛП [13].

Визначення показника «мікробіологічна чистота» проводили методом мембранної фільтрації (бактерії) та прямого висівання (гриби). Встановлено відповідність розроблених ЛЗ нормам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота» [14].

Таким чином, авторами розроблено склад та технологію двошарових ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка», що містять метронідазол (0,118 мг/см$^2$) та німесулід (0,236 мг/см$^2$). ЛЗ «Метронім-плівка» захищені патентами України на корисну модель. Технологічні інструкції на виготовлення в умовах аптек ЛП затверджені керівниками аптек м. Вінниці.

Підґрунтям для проведення клінічних досліджень щодо визначення терапевтичної дії ЛП «Метронім-плівка» (виготовлених ex tempore) стали результати експериментального вивчення дії даного ЛЗ на лабораторних тваринах (in vivo), що свідчило про відсутність токсичності, нешкідливості та наявності високого терапевтичного ефекту [15].

ЛП «Метронім-плівка» використовували шляхом накладення аплікацій у пародонтальну кишеню після проведення терапевтичних та хірургічних маніпуляцій. Попередньо ізолювали пародонтальну кишеню від ротової рідини та її підсушували. Після чого ЛП змочували водою очищеною та негайно вводили у пародонтальну кишеню пінцетом.

Завдяки осмотичному ефекту та адгезивним властивостям ЛП «Метронім-плівка» через 1–2 хв надійно фіксувалася на тканинах пародонту.

Комплексне обстеження хворих ГП I-II ступеня основної групи показало наявність у них вираженого дистрофічно-запального процесу в

тканинах пародонта. Гігієнічний індекс Федорова-Володкиної складав в середньому 3,4±0,2, проба Шиллера-Писарева була позитивною у всіх хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня складав у середньому (64,1±0,41) %. Стійкість судин ясен була знижена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через (12,4±1,8) с.

Після лікування в групі порівняння з використанням стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» (Індія) у хворих досягнуто виражений протизапальний ефект. Гігієнічний індекс Федорова-Володкіної складав в середньому 2,0±0,2, проба Шиллера-Писарева була слабко позитивною у 13-ти (43,3 %) хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня дорівнював у середньому (31,4±0,4) %. Стійкість судин ясен була підвищена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через (20,1±1,6) с.

При лікуванні основної групи з використанням ЛП «Метронім-плівка» відмічено значніше пригнічення проявів запалення і дистрофічно-запального процесу в пародонті. Гігієнічний індекс Федорова-Володкіної складав в середньому 1,4±0,3, проба Шиллера-Писарева була слабко позитивною у двох (6,6 %) хворих. Індекс ПМА у хворих ГП I–II ступеня складав у середньому (21,8±0,4) %. Стійкість судин ясен була підвищена, вакуумна гематома утворювалася в середньому через (26,3±1,9) с.

Одним з показників клінічної ефективності застосування ЛЗ «Метронім-плівка» в лікуванні хворих ГП I–II ступеня було також зменшення в процесі лікування суб'єктивних відчуттів пацієнтів: болю, свербежу в яснах, набряку ясен. У хворих групи порівняння при використанні гелю «Метронім Дента» суб'єктивні відчуття зменшувалися на 5-ту добу у 43,3 % пацієнтів, повністю припинялися на 8-му добу у 66,6 % пацієнтів і на 10-ту добу – у 86,6 % пацієнтів. При застосуванні ЛП «Метронім-плівка» відчуття болю, свербежу, жару в яснах і набряку ясен значно зменшувалися на 3-тю добу у 21-го (70,0 %) пацієнта, повністю припинялися на 5-ту добу у 25-ти (83,3 %) пацієнтів і на 8-му добу – у 28-ми (93,3 %).

У результаті проведеного дослідження щодо вивчення ефективності лікування із застосуванням ЛП «Метронім-плівка» встановлено, що призначення опрацьованих ЛП в лікуванні хворих ГП I-II ступеня дозволяє ефективніше пригнічувати дистрофічно-запальні процеси в тканинах пародонта. Це підтверджується зниженням індексу ПМА, збільшення часу утворення гематоми при проведенні вакуумної проби за Кулаженко, поліпшення рівня гігієни порожнини рота.

**Висновки.** Розроблено склад та технологію принципово нового типу лікарського засобу для стоматології – двошарових ЛП під умовною назвою «Метронім-плівка», що містять метронідазол і німесулід, та доведено його ефективність у лікуванні захворювань пародонта в клінічній практиці.

**Література**

1. Грудянов А. И. Болезни пародонта: патогенез, діагностика, лечение: Руководство для врачей / А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова. – М., 2004. – 546 с.
2. Терапевтическая стоматология: учебник / Под ред. Е. В. Боровского. – М., 2003. – 840 с.
3. Ерофеева Л. Н. Разработка технологи и исследование полимерных лекарственных пленок с доксирубицином / Л. Н. Ерофеева, Е. Н. Чигарева, В. К. Шорманов [и др.] // Хим. – фармац. журн. – 2003. – Т. 40, № 12. – С. 30–34.
4. Cetin E. O. In vitro studies on controlled-release cellulose acetate films for local delivery of chlorhexidine, indomethacin, and meloxicam / E. Cetin, N. Buduneli, E. Atlhan [et al.] // Journal Of Clinical Periodontology. – 2004. – Vol. 31, № 12. – P. 1117–1121.
5. Salvi G. E. The Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Selective and Non-Selective) on the Treatment of Periodontal Diseases / G. E. Salvi, N. P. Lang // Current Pharmaceutical Design. – 2005. – Vol. 11, № 14. – P. 1757–1770.
6. Барер Г. М. Рациональна фармакотерапия в стоматологи / Г. М. Барер, Е. В. Зорян. – М. : Литтерра, 2006. – 562 с.
7. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие / В. В. Гунчев. – Ижевск, 2008. – 324 с.
8. Федоров Ю. А. Оценка очищающего действия зубных гигиенических средств и качества ухода за полостью рта / Ю. А. Федоров, В. В. Володкина // Терапевтическая и ортопедическая стоматология. – Киев: Здоров'я, 1971. – Вып. 1. – С. 117–119.
9. Кулаженко В. И. Пародонтоз и его лечение с применением вакуума / В. И. Кулаженко. – Одесса, 1960. – 145 с.
10. Середа П. І. Обгрунтування концентрацій діючих речовин у м'яких лікарських засобів протизапальної і антимікробної дії / П. І. Середа, І. О. Власенко, Л. Л. Давтян // Фармац. часопис. – 2008. – № 1 (5). – С. 31–33.
11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
12. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / за ред. проф. Р. С. Коритнюк. – Київ: Основа, 2005. – 90 с.
13. Власенко И. А. Определение оптимальной концентрации действующих веществ в лекарственных плен-

ках / И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, П. И. Середа // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. Пятигорской гос. фарм. академии. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 226 – 228.
14. Пат. на корисну модель 35103 Україна, А 61 К 31/ 00. Багатошарова стоматологічна лікувальна плівка / Давтян Л. Л., Коритнюк Р. С., Власенко І. О., Тарасенко В. О., Коритнюк О. Я.; – № u2008 06487; заявл. 14.05.08; опубл. 26.08.2008, Бюл. № 16.
15. Власенко И. А. Изучение токсикологической активности стоматологических лекарственных пленок «Метроним» / И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, П. И. Середа // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства: материалы межд. науч.-практ. конф. 2009 р. – Шымкент, Казахстан, 2009. – С. 293 – 296.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК: ЛАБОРАТОРИЯ – АПТЕКА – КЛИНИКА

**И. А. Власенко, Л. Л. Давтян, А. Я. Корытнюк, С. С. Ерошенко**

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика*

**Резюме:** на основании фармако-технологических и биофармацевтических исследований разработан состав и технологию двухслойных лекарственых пленок под условным названим «Метроним-пленка». Изучена терапевтическая эффективность разработанных лекарственых пленок в лечении генерализированного пародонтита I-II степени. Получен выраженный лечебный эффект, который подтверждался снижением индексов ПМА, гигиенического индекса Федорова-Володкиной, увеличением времени образования гематомы (проба Кулаженко), субъективным уменьшением/исчезновением боли, ощущения жара и отека десен у пациентов.

**Ключевые слова:** фармацевтическая разработка, лекарственные пленки, лечение, генерализированный пародонтит.

## PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT AND INTRODUCTION OF MEDICINAL FILM: LABORATORY – THE CHEMIST'S SHOP – CLINIC

**I. O. Vlasenko, I. L. Davtyan, O. Ya. Korytniuk, S. S. Yeroshenko**

*National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk*

**Summary:** on the basis of pharmaco-technological and biopharmaceutical researches there was developed the composition and technology of double-layer medicinal films currently known as the "Metronim-film". Therapeutic efficiency of developed medicinal films in treatment of patients with generalized parodontitis of the I - II degree was studied. The high anti-inflammatory effect which proved to be true decrease in indexes PMA, hygiene index (Fedorov-Volodkinoi), was received by increase in time of formation of a gum haematoma (test Kulazhenko), subjective reduction or disappearance of a pain, feeling of heat and gum swelling.

**Key words:** pharmaceutical drug development, medicinal films, treatment, generalized parodontitis.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим*

УДК 615.014.22:615.454.1:615.451.16:616.147.17 – 007.64

# РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ МАЗІ «ЕСТАН» ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ РІЗНОЇ КОНСИСТЕНЦІЇ

**©В. Ф. Мощиц, Д. І. Дмитрієвський, Н. А. Гербіна**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** на підставі аналізу даних з вивчення однорідності та реологічних параметрів мазі «Естан» для лікування проктологічних захворювань обґрунтовано можливість заміни сухого екстракту каштана кінського на густий екстракт. Показано переваги такої взаємозаміни.

**Ключові слова:** мазь «Естан», проктологія, екстракт каштану кінського, технологія.

**Вступ.** Значне поширення серед населення проктологічних захворювань (геморой, анальні тріщини, проктити та ін.) та недостатня ефективність існуючих для їх фармакотерапії лікарських засобів зумовлюють актуальність проблеми створення нових лікарських препаратів для їх лікування [1, 11].

Розвиток більшості проктологічних захворювань супроводжується низкою патологічних явищ (запалення, дегрануляція тканин слизової оболонки, біль, інфікування патологічними мікроорганізмами, ламкість судин, підвищення локальної температури, порушення гемостазу та ін.), тому їх лікування вимагає комплексного підходу, зокрема використання лікарських препаратів, що містять у своєму складі декілька активних речовин, які впливають на різні чинники захворювання, створюючи тим самим умови для нормалізації стану [3, 5].

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить [8] про постійну, стабільно зростаючу тенденцію до розширення асортименту комбінованих лікарських препаратів для лікування проктологічних захворювань, а серед них засобів, що містять біологічно активні речовини (БАР) рослинного походження [1, 8]. Лікарські препарати, що містять БАР, одержанні з природної сировини, характеризуються широким спектром фармакологічної дії, менш шкідливі і при їх тривалому застосуванні рідше відмічаються прояви небажаних, у тому числі алергічних реакцій.

Враховуючи вищезазначене, а також основні патогенетичні механізми проктологічних захворювань та напрямки сучасної їх фармакотерапії (усунення больового синдрому, ліквідація запалення, поліпшення мікроциркуляції та ін.), нами у складі нової комбінованої мазі «Естан» обґрунтовано використання трьох лікарських субстанцій: екстракту каштана кінського, що має венопротекторну та антикоагулянтну дію, місцевий анестетик лідокаїну гідрохлорид та екстракт кори дуба, що проявляє протизапальну, в'яжучу, кровоспинну та ранозагоювальну дії [3, 4, 10]. Основою даної мазі служить сплав поліетиленоксидів 400 і 1500 у співвідношенні, що забезпечує необхідні структурно-механічні (реологічні), біофармацевтичні та споживчі властивості. Для зниження небажаної гіперосмотичної активності даної основи, до її складу обґрунтовано включення 5 % олії рицинової [9].

*Мета роботи* – розробка технології мазі «Естан» з використанням різних за консистенцією екстрактів каштана кінського.

**Методи досліджень.** Об'єкти дослідження – зразки лідокаїну гідрохлориду, сухий та густий екстракти насіння каштана кінського, густий екстракт кори дуба, олія рицинова, консерванти ніпагін та ніпазол, поліетиленоксиди 400 і 1500 та дослідні зразки мазі «Естан», що містять дані речовини.

У процесі використання різних за консистенцією екстрактів каштана кінського та методів виготовлення мазі, якість та стабільність одержаних зразків оцінювали за їх однорідністю та структурно-механічними показниками. Однорідність мазей оцінювали за методикою ДФУ [6] та з використанням мікроскопії [7]. Структурно-механічні властивості досліджували на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» з побудовою повних реограм текучості при різних температурах та оцінкою їх намазуваності при температурі 37 $^0$С [2, 6].

**Результати й обговорення.** За технологією, яка зафіксована у патентній та нормативній документації [10], при виготовленні мазі «Естан» використовується сухий екстракт насіння каштана кінського виробництва фірми «Фітофарм Клека С.А.» (Польща). Через його погану розчинність у компонентах основи (ПЕО-400 та олія рицинова), диспергування даного екстракту (що є необхідною умовою одержання однорідної мазі і забезпечення необхідної дії) здійснюється шляхом його ретельного розтирання (у ступці або

механічному пристрої) спочатку з однаковою кількістю води, а потім з ПЕО-400 (з наступним контролем ступеню подрібнення). Одержаний концентрат разом з екстрактом кори дуба гомогенізують з розчином лідокаїну та консервантів у гарячому сплаві ПЕО-400 та ПЕО-1500 при температурі 45–50 $^0$С протягом 20 хв, після чого додають олію рицинову з такою ж температурою та продовжують гомогенізувати ще 30 хв з поступовим охолодженням до температури (30±2) $^0$С.

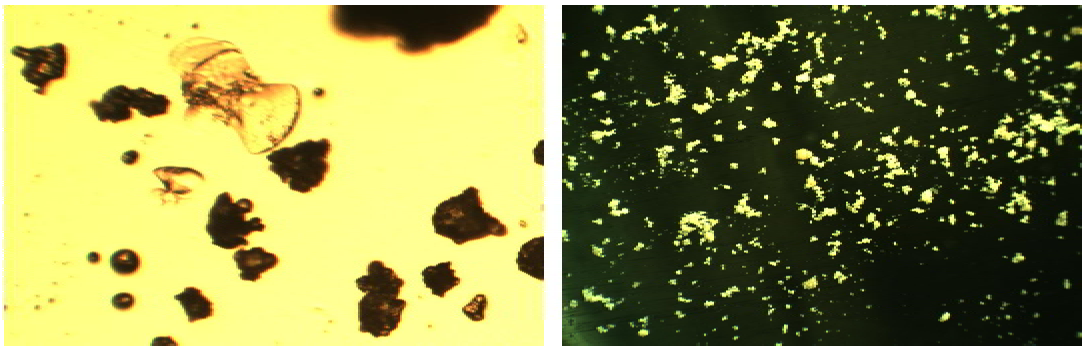
Використання густого екстракту насіння каштана кінського у виробництві даної мазі дещо спрощує її технологію, оскільки БАР та інші речовини екстракту уже знаходяться у диспергованому стані (у гідрофільному середовищі). Тому стадія одержання концентрату двох екстрактів виконується шляхом їх змішування спочатку один з одним, а потім з такою ж кількістю ПЕО-400. Всі наступні операції здійснюються однаково.

При аналізі вищеозначених технологій у виробництві мазі «Естан» до уваги приймались, перш за все, якісні та економічні фактори. До економічних переваг використання густого екстракту насіння каштана слід віднести, по-перше, його більш низьку собівартість, по-друге, вилучення із схеми технологічного процесу стадії подрібнення сухого екстракту (та контроль цієї операції), що є найбільш відповідальною і затратною, оскільки дана операція проводиться під контролем до одержання часток менше 70 мкм.

При аналізі якісних факторів оцінювали однорідність мазей та їх реологічні показники. На рисунку 1 представлено результати мікроскопічного дослідження концентратів мазі «Естан», одержаних з використанням різних за консистенцією екстрактів насіння каштана. При цьому задовільні результати за даним показником (рис. 1, А) були одержані при диспергуванні сухого екстракту з екстрактом кори дуба та ПЕО-400 протягом 25–30 хв, тоді як для одержання якісного концентрату з густим екстрактом гіркокаштана достатньо 10 хв роботи змішувача (рис. 1, Б).

Відомо, що при зміні складу дисперсної системи, її реологічні властивості можуть суттєво змінюватися, характер і ступінь цих змін залежить від природи і концентрації доданої речовини, а також характеру взаємодії усіх компонентів системи. Це необхідно брати до уваги при визначенні кінцевого складу лікарського препарату, а також при зміні параметрів технологічного процесу.

Реограми зразків мазі «Естан», виготовлених з використанням сухого та густого екстрактів (рис. 2), свідчать про незначні відхилення



А Б

***Рис. 1.*** Мікроскопія концентрату мазі «Естан» з екстрактами каштана кінського (збільшення – 1:100): 1А – з сухим екстрактом; 1Б – з густим екстрактом.

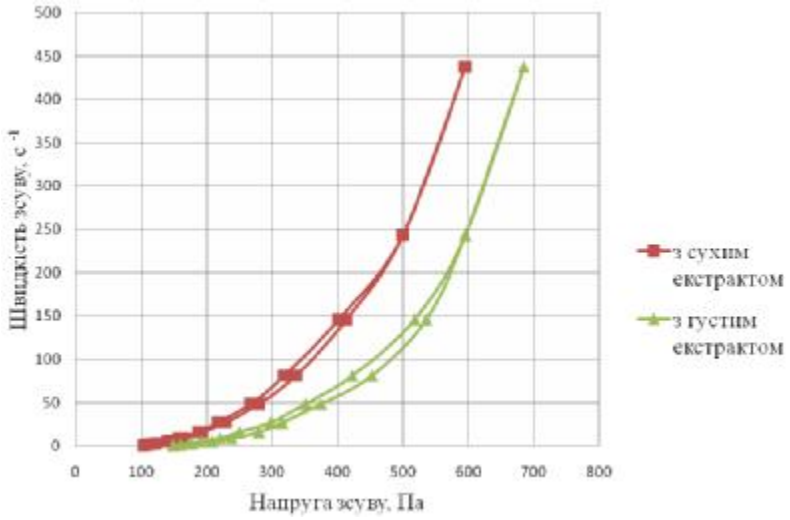



***Рис. 2.*** Реограми зразків мазі «Естан» з екстрактами каштана кінського.

реологічних показників, які визначають стан системи як у статичних (дотична напруга зсуву та тиксотропність), так і динамічних (пластична в'язкість) умовах, що, в свою чергу, свідчить про взаємозамінність екстрактів з даної позиції. Однак, враховуючи економічні показники, для промислового виготовлення мазі «Естан» доцільніше використовувати густий екстракт каштана кінського вітчизняного виробництва.

**Висновки.** 1. За результатами дослідження однорідності мазі «Естан», використання при її виготовленні густого екстракту гіркокаштана кінського має переваги у часі та вартості перед використанням для цього сухого екстракту.

2. На підставі вивчення реологічних властивостей досліджуваних зразків мазі встановлено взаємозамінність екстрактів з даної позиції.

3. За результатами проведених досліджень для промислового виготовлення мазі «Естан» обґрунтовано можливість взаємозаміни сухого екстракту каштана кінського, який імпортується на густий екстракт вітчизняного виробництва.

**Література**

1. Аналітичний огляд сучасних антигемороїдальних засобів для місцевого застосування / Н. Б. Бурд, О. А. Гісцева, С. В. Гарная [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 3. – С. 45–50.
2. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентрацій : дис. ... канд. фармац. наук / Аркуша А. А. – Х., 1982. – 184 с.
3. Бездітко К. П. Експериментальне обгрунтування доцільності використання нової комбінованої мазі в проктології / К. П. Бездітко // Зб. наук. ст. НМАПО. – К., 2008. – Вип. 17, кн. 1. – С. 692–697.
4. Використання рослинних комплексів у складі мазі для лікування проктологічних захворювань / В. Ф. Мощиц, Д. І. Дмитрієвський, К. П. Бездітко, О. О. Пастухов // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр., Харків, 16-19 квіт. 2008 р. – Х. : Видво НФаУ, 2008. – С. 290.
5. Григорьева Г. Диагностика и лечение аноректальных заболеваний / Г. Григорьева // Врач. – 2004. – № 8. – С. 40–45.
6. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
7. Искрицкий Г. В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г. В. Искрицкий, Н. А. Бугрим, Р. М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – № 5. – С. 16-19.
8. Кондратюк Н. А. Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань (огляд) / Н. А. Кондратюк, В. Ф. Мощиц, Д. І. Дмитрієвський // Фармаком. – 2007. – № 1. – С. 103–108.
9. Мощиц В. Ф. Корекція осмотичної активності гідрофільної основи у складі мазі «Естан» для застосування у проктологічній практиці / В. Ф. Мощиц, Д. І. Дмитрієвський // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 3-ї наук.-практ. конф., Тернопіль, 1-2 жовт. 2009 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2009. – С. 61.
10. Патент № 52642 Україна, МПК (2009) A 61K 36/49, A 61K 31/167, A61K 9/06, A61P 1/04. Комбінований проктологічний засіб у формі мазі / Трутаєв І. В., Мощиц В. Ф. – № u 200909891; заявл. 28.09.2009; опубл. 10.09.2010, Бюл. № 17.
11. Cosman B. Prognosis for proctology / B. Cosman // Dis Colon Rectum. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 491–493.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ МАЗИ «ЭСТАН» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ РАЗЛИЧНОЙ КОНСИСТЕНЦИИ

**В. Ф. Мощиц, Д. И. Дмитриевский, Н. А. Гербина**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** на основании анализа данных по изучению однородности и реологических параметров мази «Эстан» для лечения проктологических заболеваний обоснована возможность замены сухого экстракта каштана конского на густой экстракт, показано преимущество такой замены.

**Ключевые слова:** мазь «Эстан», проктология, экстракт каштана конского, технология.

# DEVELOPMENT OF MANUFACTURING TECHNOLOGY OF THE OINTMENT "ESTAN" WITH USING PLANT EXTRACTS OF DIFFERENT CONSISTENCY

**V. F. Moshchyts, D. I. Dmytriyevskyi, N. A. Herbina**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** on the basis of experimental data of analyses of homogeneity and rheological parameters of ointments "Estan" for the treatment of proctologic diseases it is proved effectiveness of possibility of replacing the horse chestnut dry extract on soft extract. The advantage of such a change is shown.

**Key words:** ointments «Estan», proctology, horse chestnut extract, technology.

*Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фіроою*

УДК 615.453.6:54.061

# РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ДІЮЧИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ – ТАБЛЕТОК «МІГРЕПІН»

**©Н. Ю. Бевз, Т. В. Звягінцева, Г. О. Сирова, В. А. Георгіянц, В. О. Грудько**

*Харківський національний медичний університет, Харків*
*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** для ідентифікації діючих інгредієнтів таблеток «Мігрепін» відповідно до вимог ДФУ запропоновано використовувати УФ-спектроскопію, тонкошарову хроматографію та хімічні реакції.

**Ключові слова:** ідентифікація, анальбен, кофеїн, карбамазепін.

**Вступ.** Створення, вивчення та активне впровадження в медичну практику вітчизняних препаратів найважливіших фармакотерапевтичних груп, які б мали доведену ефективність, безпечність і високий рівень якості, є однією із задач «Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки».

Останнім часом розробники фармацевтичних засобів велику увагу приділяють комбінованим композиціям, що дозволяє об'єднати необхідні фармакологічні ефекти та зменшити побічні, обмежити використання баластних допоміжних речовин. Такий підхід є виправданим для лікування різних патологій.

Одним з таких препаратів, розроблених у Харківському національному медичному університеті, є фармацевтична композиція з політропним спектром фармакологічної дії під умовною назвою «Мігрепін». Препарат має анальгетичну, протизапальну, антимігренозну, жарознижувальну, антиоксидантну дію та є перспективним для купірування ряду больових синдромів запального ґенезу, мігрені [1–6]. Сумарний фармакологічний ефект зумовлений його інгредієнтами: кофеїном, карбамазепіном та анальбеном (калію 2,4-дихлорбензоатом) – оригінальною синтетичною субстанцією розробки НФаУ [7, 8, 9].

Для впровадження лікарських засобів у фармацевтичне виробництво необхідним є не тільки розробка складу і технології, але й стандартизація кінцевого продукту виробництва, що дозволить бути впевненим у його якості і, відповідно, у терапевтичній ефективності. Наявність всіх інгредієнтів у лікарському препараті підтверджується тестом «ідентифікація». Метою даного дослідження є розробка методик ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) таблеток «Мігрепін».

При розробці методик тесту «ідентифікація» Державна фармакопея України рекомендує використовувати комбінацію фізико-хімічних методів та хімічних реакцій, що дозволяє зробити всебічну оцінку складових компонентів. Серед фізико-хімічних методів найпоширенішими є спектральні та хроматографічні [10,11].

**Методи дослідження.** Для проведення досліджень використовували експериментальну партію таблеток «Мігрепін»; субстанції анальбену, кофеїну та карбамазепіну, які відповідають вимогам ДФУ. Для роботи застосовували мірний посуд класу А, реактиви, які відповідають вимогам ДФУ, аналітичні ваги «AXIS», спектрофотометр «SPECORD 200», тонкошарові пластинки з шаром силікагелю $GF_{254}$.

*Спектрофотометричне визначення.*

1,0 мл розчину 0,001% спиртового розчину анальбену доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 100,0 мл. 1,0 мл розчину 0,001% спиртового розчину кофеїну доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 100,0 мл. 1,0 мл розчину 0,001 % спиртового розчину карбамазепіну доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до 100,0 мл. 0,1 мл розчину анальбену, 0,25 мл розчину кофеїну та 1,0 мл розчину карбамазепіну вміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до мітки і перемішують (модельна суміш).

*Хроматографічне визначення.*

Використовують метод тонкошарової хроматографії (ТШХ), використовуючи ТШХ пластинки з шаром силікагелю $GF_{254}$.

*Випробуваний розчин.* До наважки 200 мг порошку таблеток додають 8 мл спирту етилового Р, збовтують протягом 3 хв, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл, перемішують і фільтрують.

*Розчин порівняння (а).* 100 мг СЗ карбамазепіну розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (b).* 25 мг СЗ анальбену розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (c).* 10 мг СЗ кофеїну розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

*Розчин порівняння (d).* 100 мг СЗ карбамазепіну, 25 мг СЗ анальбену і 10 мг СЗ кофеїну розчиняють у спирті етиловому Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 20 мкл (200 мкг) випробуваного розчину, 20 мкл (200 мкг) розчину порівняння (a), 20 мкл (50 мкг) розчину порівняння (b), 20 мкл (20 мкг) розчину порівняння (c), 20 мкл (200 мкг карбамазепіну, 50 мкг кофеїну, 20 мкг анальбену) розчину порівняння (d) і сушать. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників хлороформ Р – спирт етиловий Р – гексан Р (1:1:2). Коли фронт розчинників пройде 15 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать у струмені теплого повітря та виявляють парами йоду.

На хроматограмі випробуваного розчину виявилися плями на рівні плям на хроматограмі розчинів порівняння a, b і c відповідні їм за розміром та забарвленням.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо на хроматограмі розчину порівняння (*d*) виявляються три чітко розділені плями.

0,5 г порошку розтертих таблеток збовтують із 10 мл суміші води Р і спирту Р у співвідношенні 1:1, фільтрують і розділяють отриманий фільтрат на чотири частини. 5 мл отриманого фільтрату випаровують на водяній бані досуха. До залишку додають 0,1 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р і 0,3 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р і упарюють на водяній бані до одержання сухого жовтувато-червоного залишку. Охолоджують. До залишку додають 0,1 мл аміаку розведеного Р – колір залишку змінюється на червоно-фіолетовий. До 2 мл отриманого фільтрату додають 0,05 мл розчину калію йодиду йодованого Р, розчин залишається прозорим. До одержаного розчину додають 0,1 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р – утворюється осад коричневого кольору (реакції на кофеїн). До 1 мл отриманого фільтрату додають 1 мл кислоти оцтової розведеної Р і 1 мл свіжовиготовленого розчину 100 г/л натрію кобальтинітриту Р – відразу утворюється оранжево-жовтуватий осад. До 2 мл отриманого фільтрату додають 1 мл розчину натрію карбонату Р і нагрівають, осад не утворюється. До гарячого розчину додають 0,05 мл розчину натрію сульфіду Р; осад не утворюється. Розчин охолоджують у льодяній воді, додають 2 мл розчину 150г/л кислоти винної Р і відстоюють – утворюється кристалічний осад (реакції на калій).

0,5 г порошку розтертих таблеток збовтують із 5 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, фільтрують і розділяють отриманий фільтрат на дві частини. До 1 мл одержаного фільтрату додають 0,5 мл розчину заліза (III) хлориду Р – утворюється рожево-жовтий осад. До 1 мл одержаного фільтрату додають 0,5 мл розчину купруму (II) сульфату – утворюється зеленувато-блакитний осад (реакції на анальбен).

0,5 г порошку розтертих таблеток збовтують із 5 мл спирту етилового Р, фільтрують. До фільтрату додають 0,5 мл розчину натрію нітриту Р і 2-3 краплі кислоти сірчаної концентрованої Р– утворюється жовте забарвлення (реакція на карбамазепін).

**Результати й обговорення.** Одним із широко вживаних методів ідентифікації ГЛЗ є адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці спектра. Нами було досліджено УФ-спектри розчинів окремих інгредієнтів та модельної суміші таблеток «Мігрепін» (рис. 1). УФ-спектр 0,001% розчину анальбену у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої характеризується наявністю інтенсивної короткохвильової смуги поглинання з максимумом при довжині хвилі 208 нм, смуги середньої інтенсивності з максимумом при 241 нм та широкого низькоінтенсивного плато в межах 268-294 нм (див. рис. 1).

Спектр кофеїну (див. рис. 1) також має інтенсивний короткохвильовий максимум при 206 нм, похилу ділянку між двома перегинами смуги вбирання при 226–236 нм та гетероароматичний максимум при 272 нм.

Адсорбційний спектр карбамазепіну (див. рис. 1) характеризується інтенсивною смугою при 212 нм, подвійним перегином смуги вбирання при 230 нм, 234 нм, який переходить у похиле плато в межах 234-238 нм та широким середньоінтенсивним максимумом при 285 нм.

Таким чином, усі три АФІ таблеток «Мігрепін» мають інтенсивні короткохвильові максимуми на ділянці від 206 до 212 нм, максимум або перегини смуги вбирання на ділянці 226 – 241 нм та плато або широку смугу вбирання в межах 268 – 285 нм.

УФ-спектр розчину модельної суміші таблеток «Мігрепін» у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої (див. рис. 1) є сумою спектрів усіх трьох АФІ відповідно до їх вмісту у препараті. Він закономірно має інтенсивний короткохвильовий максимум при довжині хвилі 210 нм, подібно до карбамазепіну подвійний перегин смуги вбирання при 228 нм, 232 нм, який переходить у похиле плато в межах 232–238 нм, підсилений за рахунок поглинання анальбену та кофеїну та

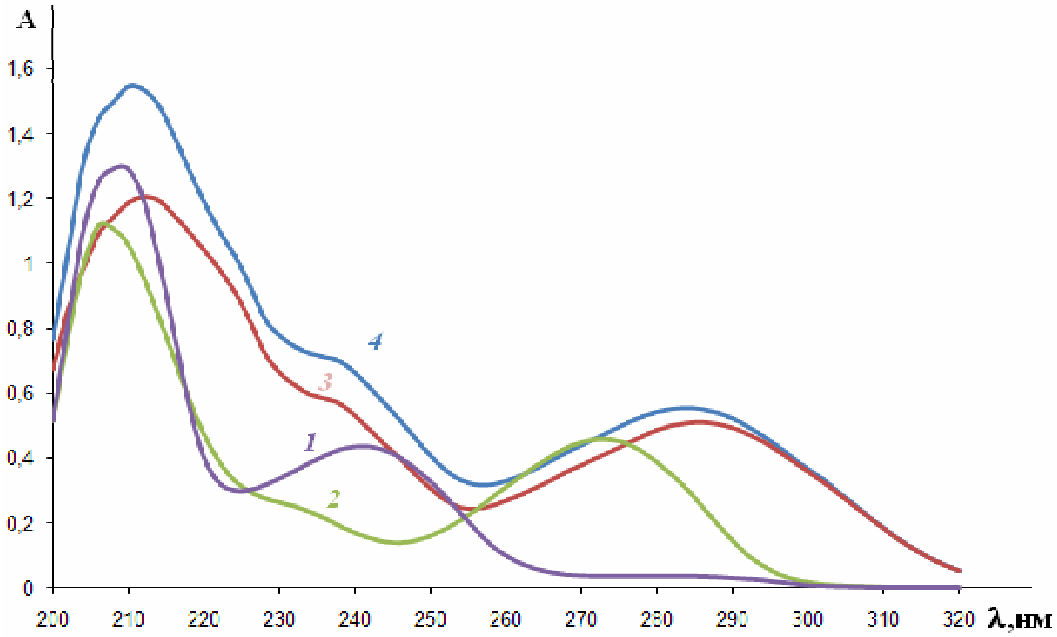



***Рис. 1.*** УФ-спектри 0,001% розчинів АФІ та модельної суміші таблеток «Мігрепін» у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої: 1 – анальбен; 2 – кофеїн; 3 – карбамазепін; 4 – модельна суміш.

широкий середньоінтенсивний максимум, дещо інтенсивніший та зміщений до 284 нм за рахунок накладання спектрів кофеїну та карбамазепіну.

Сумарний характер спектра, який залежить від наявності та кількості кожного з АФІ, є доволі специфічним за розташуванням та інтенсивністю максимумів і перегинів смуги вбирання. Відсутність або зміна кількості будь-якого з інгредієнтів призведе до зміщення максимумів смуги вбирання або зміни співвідношення інтенсивності максимумів. Зазначений факт дозволяє використати адсорбційну спектрофотометрію в УФ-ділянці для ідентифікації таблеток «Мігрепін». УФ-спектр розчину таблеток «Мігрепін» у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої повинен мати два максимуми при 210 нм і 284 нм та подвійний перегин смуги вбирання в межах 228 – 238 нм. Відношення оптичної густини в максимумі при 210 нм до оптичної густини за довжини хвилі 236 нм має бути від 2,00 до 2,35. Відношення оптичної густини в максимумі за довжини хвилі 284 нм до оптичної густини за довжини хвилі 236 нм має бути від 0,70 до 0,86.

Для ідентифікації окремих компонентів таблеток «Мігрепін» ми рекомендуємо використовувати метод ТШХ. Нами було здійснено підбір системи розчинників, яка дозволила б розділити та підтвердити наявність усіх трьох АФІ. Оптимальною для цього виявилась рухома фаза, яка складається з хлороформу, спирту та гексану у співвідношенні 1:1:2. Випробування проводили на ТШХ пластинках, вкритих шаром силікагелю $GF_{254}$. Детектування хроматограм проводили парами йоду. При хроматографуванні у цій системі кофеїн має $R_f$ близько 0,36, карбамазепін – близько 0,59, анальбен – близько 0,80. На хроматограмі досліджуваного розчину спостерігалися три чітко розділені плями, які за розміром, забарвленням, його інтенсивністю та розташуванням відповідали плямам на хроматограмі розчинів порівняння стандартних зразків анальбену, кофеїну та карбамазепіну. Інших плям не спостерігалось.

Оскільки завдання полягало у ідентифікації окремих інгредієнтів трикомпонентного лікарського засобу, для підтвердження придатності хроматографічної системи ми перевіряли наявність трьох чітко розділених плям на хроматограмі суміші стандартних зразків анальбену, кофеїну та карбамазепіну. Таким чином, розроблений тест дозволяє ідентифікувати АФІ таблеток «Мігрепін» методом ТШХ.

Наявність окремих інгредієнтів досліджуваного препарату була підтверджена також специфічними хімічними реакціями. Оскільки анальбен, кофеїн та карбамазепін мають різну розчинність, для підвищення специфічності хімічні реакції проводили після попереднього вилучення компонентів з лікарської форми відповідними розчинниками. Паралельно проводили реакції з фармакопейно чистими субстанціями анальбену, кофеїну і карбамазепіну, які давали ті ж забарвлення.

Після вилучення вмісту таблеток сумішшю води і спирту у співвідношенні 1:1 розчин

фільтрували і розділяли на три частини. Першу частину випаровували досуха і доводили наявність кофеїну реакцією на ксантини. У другій частині визначали кофеїн за реакцією з розчином калію йодиду йодованого з наступним додаванням кислоти хлористоводневої розведеної – утворювався осад коричневого кольору.

Паралельно, для запобігання помилці, проводили реакцію з розчином карбамазепіну. Нами було встановлено, що карбамазепін в цих умовах реакції не дає.

У третій частині фільтрату наявність іону калію як складової частини анальбену доводили реакціями на калій з розчинами натрію кобальтинітриту або кислоти винної. У першому випадку утворювався жовтий осад, у другому – білий.

Карбоксильну групу в молекулі анальбену підтверджували після вилучення його із таблеткової маси 0,1 М розчином натрію гідроксиду дією солей важких металів за утворенням кольорових осадів: з розчином купруму (II) сульфату зеленувато-блакитного, з розчином феруму (III) хлориду – жовто-рожевого.

Карбамазепін підтверджували за утворенням жовтого забарвлення спиртового витягу з розчином натрію нітриту у середовищі кислоти сульфатної концентрованої.

Таким чином, розроблений комплекс фізико-хімічних та хімічних методів ідентифікації дозволяє надійно підтвердити наявність усіх трьох АФІ у складі таблеток «Мігрепін».

**Висновки.** 1. Вивчено спектральні характеристики анальбену, кофеїну, карбамазепіну та модельної суміші таблеток «Мігрепін». Розроблено тест для ідентифікації препарату «Мігрепін» методом адсорбційної спектрофотометрії за розташуванням і співвідношенням інтенсивності максимумів та перегинів смуги вбирання.

2. Вивчено хроматографічну поведінку і підібрано систему розчинників, яка дозволяє розділити анальбен, кофеїн та карбамазепін на ТШХ пластинках, вкритих силікагелем $GF_{254}$. Розроблено методику перевірки наявності АФІ та придатності хроматографічної системи при ідентифікації таблеток «Мігрепін» методом ТШХ.

3. Підібрано специфічні розчинники та хімічні реакції для ідентифікації діючих компонентів таблеток «Мігрепін».

**Література**

1. Сирова Г. О. Изучение дозозависимых жаропонижающих свойств нового лекарственного средства / Г. О. Сирова // Український біофармацевтичний журнал. – 2009. – Т. 1, № 3 – С. 8–11.
2. Сирова Г. О. Експериментальне вивчення антиоксидантної ефективності нового комбінованого препарату з групи не стероїдних протизапальних лікарських засобів / Г. О. Сирова // Український біофармацевтичний журнал. – 2009. – Т. І, № 2 – С. 30–33.
3. Влияние мигрепина на функциональную активность нейронов тригеминоцервикального комплекса / А. Ю. Соколов, О. А. Любашина, С. С. Пантелеев [та ін.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. Прил. : Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: 5-я межд. конф.: материалы конф. – Москва, 2010. – С. 81.
4. Звягінцева Т. В. Експериментальне вивчення специфічної дії «Мігрепіну» / Т. В. Звягінцева, Г.О. Сирова, Т.І. Єрмоленко // Фармаком. – 2009. – № 4. – С. 73–77.
5. Вивчення специфічної активності нової комбінації похідного 2,4-дихлорбензойної кислоти, кофеїну та карбамазепіну в експерименті / Т. В. Звягінцева, Л. Т. Киричок, Г.О. Сирова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 102-105.
6. Влияние мигрепина на активность нейронов каудального ядра тройничного нерва / А. Ю. Соколов, О.А. Любашина, Ю. Д. Игнатов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 5. – С. 13–16.
7. Левитин Е. Я. Опытно-промышленный метод синтеза калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты / Е. Я Левитин, В. А. Оридорога // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – № 12. – С. 28–29.
8. Розробка дослідно-промислового синтезу калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти / Е. Я. Левітін, В. О. Оридорога, В. Ф. Конев [та ін.] // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С. 66–69.
9. Сыровая А.О. Экспериментальное подтверждение прогнозированной фармакологической активности калиевой соли 2,4-дихлорбензойной кислоты / А.О. Сыровая // Фармаком. – 2010. – № 1. – С. 115-117.
10. Державна фармакопея України. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА – ТАБЛЕТОК «МИГРЕПИН»

**Н. Ю. Бевз, Т. В. Звягинцева, А. О. Сыровая, В. А. Георгиянц, В. А. Грудько**

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков*
*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** для идентификации действующих ингредиентов таблеток «Мигрепин» в соответствии требованиям ГФУ предложено использовать УФ-спектроскопию, тонкослойную хроматографию и химические реакции.

**Ключевые слова:** идентификация, анальбен, кофеин, карбамазепин.

## DEVELOPMENT OF TECHNIQUES FOR IDENTIFICATION OF THE ORIGINAL ACTIVE INGREDIENT COMBINED DRUG – TABLETS “MIGREPIN”

**N. Yu. Bevz, T. V. Zvyahintseva, H. O. Syrova, V. A. Heorhiyants, V. O. Hrudko**

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv*
*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** to identify the active ingredients of tablets “Migrepin” according to the requirements of HFC there was proposed to use the UV spectroscopy, thin layer chromatography and chemical reactions.

**Key words:** identification, analben, caffeine, carbamazepine.

*Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фірою*
УДК 615.214.32:543

# ВИВЧЕННЯ УМОВ ЕКСТРАКЦІЇ МІРТАЗАПІНУ ОРГАНІЧНИМИ РОЗЧИННИКАМИ З ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

**©Н. М. Дармограй, І. Й. Галькевич**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме**: вивчено ефективність екстракції міртазапіну хлороформом, 1,2–дихлоретаном, гексаном та сумішшю розчинників хлороформ-бутанол (1:1) із водних розчинів при різних значеннях pH середовища. Результати досліджень можуть бути використані при хіміко-токсикологічному аналізі міртазапіну.

**Ключові слова**: міртазапін, антидепресанти, УФ-спектрофотометрія, кількісне визначення, екстракція, хіміко-токсикологічний аналіз.

**Вступ**. Останнім часом у медичній практиці при проведенні антидепресивної терапії найчастіше застосовують препарати нового покоління, які характеризуються пролонгованим ефектом, призначаються коротшими курсами, викликають менше побічних ефектів порівняно з іншими антидепресантами [2]. Одним із представників таких антидепресантів є міртазапін, який у хімічному відношенні являє собою (±)-1,2,3,4,10,14b-гексагідро-2-[11C] метилпіразино(2,1-а)піридо(2,3-с)(2)бензазепін (рис. 1).

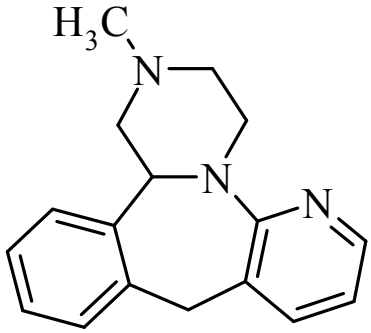


***Рис. 1.*** Структурна формула міртазапіну.

Міртазапін належить до групи пресинаптичних $\alpha_2$-антагоністів, що збільшує норадренергічну і серотонінергічну нейропередачу у центральній нервовій системі. Серотонінергічний ефект – це результат специфічної дії рецепторів 5-$HT_1$, оскільки міртазапін блокує обидва рецептори 5-$HT_2$ і 5-$HT_3$. Обидва енантіомери міртазапіну є активними речовинами. Енантіомер (S+) блокує рецептори $\alpha_2$- і 5-$HT_2$, тоді як енантіомер (R-) блокує рецептори 5-$HT_3$. Вважається, що $H_1$-антагонічна активність зумовлює заспокійливу дію, що є характерною для міртазапіну [1].

Окрім безперечного терапевтичного ефекту. міртазапін може викликати ряд побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, центральної та вегетативної нервової системи, серцево-судинної системи, органів чуття, статевої сфери та сечовидільної системи, здатний викликати порушення електролітного балансу, дерматологічні реакції та реакції гіперчутливості, а передозування препарату призводить до летальних наслідків [4–8].

Оскільки міртазапін в хіміко-токсикологічному відношенні вивчений недостатньо, мета нашої роботи полягала у вивченні умов екстракції міртазапіну з водних розчинів залежно від природи органічного розчинника та pH середовища і використання отриманих даних для розробки оптимальних умов виділення даної сполуки з біологічних об'єктів аналізу.

**Методи дослідження.** Для кількісного визначення міртазапіну в сухих залишках, отриманих після екстракції досліджуваної сполуки з водних розчинів, застосовували метод УФ-спектрофотометрії. Як розчинник вибрано 96 % етанол. Вимірювання проводили за допомогою спектрофотометра СФ-56 в кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см в діапазоні довжин хвиль 210–350 нм.

Експериментальними дослідженнями було встановлено, що в етанольних розчинах УФ спектр міртазапіну характеризується двома смугами поглинання з максимумами при 252 нм ($A^{1\%}_{1см}$ = 158,3; ε = 4200,49) та 292 нм ($A^{1\%}_{1см}$ = 220,8; ε = 5859,72). Для кількісного визначення вибрано довжину хвилі 292 нм. Встановлено, що відносна похибка кількісного визначення міртазапіну в етанольних розчинах при цій довжині хвилі становить 0,94 %.

При вивченні умов екстракції використовували водний розчин міртазапіну із вмістом 120 мкг препарату (в перерахунку на основу) в 1 мл розчину. Необхідне значення pH створювали, використовуючи універсальну буферну суміш

Бріттона-Робінсона, склад якої описано в довідковій літературі [3]. Значення pH буферних розчинів контролювали потенціометрично за допомогою pH-метра ОР-110 фірми Radelkis (Угорщина). Використовували буферні розчини зі значеннями pH від 2,77 до 9,75. Як органічні розчинники використовували свіжоперегнані хлороформ, гексан, 1,2-дихлоретан та суміш бутанолу з хлороформом (1:1).

Екстракцію міртазапіну проводили за такою методикою: в ділильні лійки вносили по 9 мл універсальної буферної суміші з відповідним значенням pH (від 2,77 до 9,75), по 1 мл водного розчину міртазапіну (120 мкг/мл) і по 10 мл одного із вказаних вище органічних розчинників. Вміст ділильних лійок ретельно збовтували 5 хв і залишали на 10 хв для розділення фаз. Від водних фаз відділяли фази органічних розчинників, які випаровували в потоці азоту. Сухі залишки розчиняли в 5 мл 96 % етанолу. Оптичну густину отриманих розчинів виміряли за допомогою спектрофотометра СФ-56 при довжині хвилі 292 нм ($l$ = 1 см). За отриманими даними визначали кількість міртазапіну в пробах і ступінь однократної екстракції (R, %).

Залежність значень ступеня екстракції міртазапіну від природи органічного розчинника та pH середовища наведено на рисунку 2.

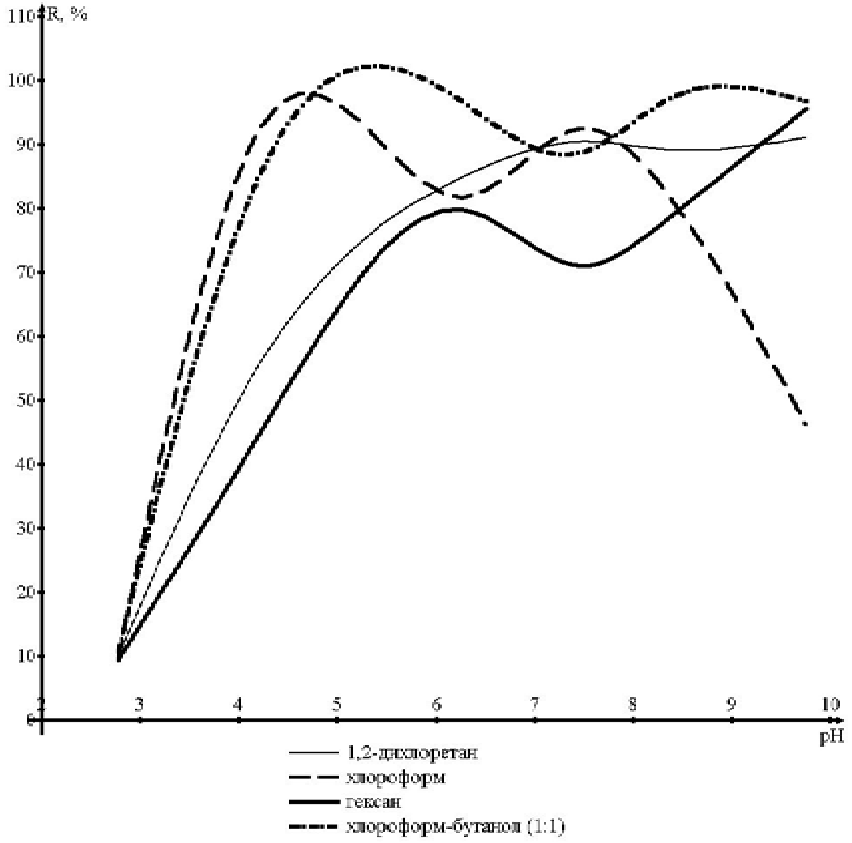



***Рис. 2.*** Залежність ступеня екстракції міртазапіну (R, %) від pH середовища та природи органічного розчинника.

**Результати й обговорення.** Характер кривих екстракції свідчить про те, що міртазапін екстрагується хлороформом, гексаном та сумішшю хлороформу з бутанолом (1:1) як із слабокислих розчинів, так і з лужних розчинів. Два максимуми на цих кривих екстракції можна пояснити двома константами іонізації міртазапіну, які зумовлені як кислотними властивостями, так і основними властивостями препарату (наявність двох третинних атомів нітрогену в циклі та третинного атома нітрогену в ароматичному циклі).

Найвищий ступінь екстракції міртазапіну досягається при використанні суміші хлороформ-бутанол (1:1). Цією сумішшю при pH 5,5-6,5 екстрагується до 96,2 % міртазапіну, і при pH 8,0–10,0 – до 96,8 % міртазапіну. Максимальний ступінь екстракції хлороформом має місце при pH 4,0-5,0 (до 92,5 %) і при pH 7,2-8,0 (до 91,6 %). Гексаном екстрагуються дещо нижчі кількості міртазапіну. Максимально цим розчинником при pH 5,9-6,5 вдається виекстрагувати 79,9 %, а при pH 9,5-10,5 – 95,6 % міртазапіну. 1,2-дихлоретаном ділянка максимуму екстракції міртазапіну має місце при значеннях pH 7,2–7,8 (90,5 %) та 9,0–10,0 (91,2 %).

**Висновки.** 1. Вивчено залежність ступеня однократної екстракції міртазапіну з водних розчинів від pH середовища та природи органічного розчинника.

2. Встановлено, що оптимальним розчинником для екстракції міртазапіну є суміш хлоро-

форму з бутанолом (1:1). При цьому максимальні кількості міртазапіну екстрагуються як із слабокислих розчинів (pH 5,5–6,5, R до 96,2 %), так і з лужних розчинів (pH 8,0–10,0, R до 96,8 %).

3. Для кількісного визначення міртазапіну запропоновано метод УФ-спектрофотометрії. В 96 % етанолі при λ=292 нм питомий показник поглинання становить 220,8, а відносна похибка кількісного визначення в розчині – 0,94 %.

4. Результати даних досліджень можуть бути використані для розробки оптимальних умов ізолювання міртазапіну з біологічного матеріалу при хіміко-токсикологічному дослідженні.

**Література**

1. Амон М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П.-А. Буае, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 11. – С. 77–84.
2. Давыдов А. Т. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике / А. Т. Давыдов, Н. Н. Петрова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 49–62.
3. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье – М. : Химия, 1989. – 447 с.
4. Arnone D. Early effects of mirtazapine on emotional processing / D. Arnone, J. Horder, P. J. Cowen // Psychopharmacology. – 2008. – Vol. 203, № 4. – P. 685–691.
5. Alvarez E. Mirtazapine in combination / E. Alvarez, F. Vinas // Actas Esp Psiquiatr. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 121–128.
6. Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats / A. Benelli, C. Frigeri, A. Bertolini [et al.] // Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 171, № 3. – P. 250–258.
7. Mirtazapine (Remeron™) as Treatment for Non-Mechanical Vomiting after Gastric Bypass / F. Teixeira, T. Novaretti, B. Pilon [et al.] // Obesity Surgery. – 2007. – Vol. 15, №5. – P. 707–709.
8. White N. Suicidal antidepressant overdoses: A comparative analysis by antidepressant type / N. White, T. Litovitz, C. Clancy // Journal of medical toxicology. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 238–250

## ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ МИРТАЗАПИНА ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ВОДНИХ РАСТВОРОВ

**Н. Н. Дармограй, И. И. Галькевич**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** изучена эффективность экстракции миртазапина хлороформом, 1,2-дихлорэтаном, гексаном и смесью растворителей хлороформ-бутанол (1:1) из водных растворов при различных значениях pH среды. Оптимальным растворителем для экстракции рекомендуется использовать хлороформ-бутанол (1:1). Область максимума экстракции этой смесью имеет место при значениях pH 5,5-6,5 (до 96,2 %) и 8,0-10,0 (до 96,8 %). Результаты исследований могут быть использованы при химико-токсикологическом анализе миртазапина.

**Ключевые слова**: миртазапин, антидепрессанты, УФ-спектрофотометрия, количественное определение, экстракция, химико-токсикологический анализ.

## INVESTIGATION OF CONDITIONS OF EXTRACTION OF MIRTAZAPINE BY ORGANIC SOLVENTS FROM AQEOUS SOLUTIONS

**N. M. Darmohrai, I. Y. Halkevych**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** the efficiency of mirtazapine extraction by chloroform, 1,2-dichlorethane, hexane and mixture of solvents chloroform-butanol (1:1) from aqueous solutions at different meanings of medium pH has been investigated. Chloroform-butanol (1:1) is recommended for the extraction of mirtazapine like the optimal solvent. The area of maximum extraction of the mixture takes place at pH 5,5-6,5 (up 96,2 %) and 8,0-10,0 (up 96,8 %).The results of researches can be used for chemical and toxicological analysis of mirtazapine.

**Key words:** mirtazapine, antidepressants, UV-spectrophotometry, quantitative detection, extraction, chemical and toxicological analysis.

*Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фіроою*
УДК 615.218:54.062:542.8

# ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ МЕТОДИК ІЗОЛЮВАННЯ МІАНСЕРИНУ З КРОВІ

**©І. Й. Галькевич[1], Н. В. Гончарук[2]**

*[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*
*[2]Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** у статті наведено результати порівняльної оцінки ефективності методик виділення міансерину із крові із використанням екстракційної очистки та методу твердофазної екстракції. Для кількісного визначення міансерину, виділеного із крові, розроблено умови аналізу методом високоефективної рідинної хроматографії.

**Ключові слова:** міансерин, твердофазна екстракція, рідинна екстракція, високоефективна рідинна хроматографія.

**Вступ.** Міансерин – один із антидепресантів, який належить до представників ряду піперазино-азепінових сполук чотирициклічної структури. За рахунок блокади пресинаптичних $\alpha_2$-адренорецепторів і 5-$HT_2$ рецепторів даний препарат посилює адренергічну передачу у головному мозку і зумовлює вивільнення медіаторів у синаптичній щілині, також міансерин є селективним блокатором зворотного захоплення норадреналіну [1, 3, 4]. За антидепресивною активністю ефективність міансерину не нижча, ніж в інших сучасних антидепресантів [2, 9 ].

У медичній практиці зустрічаються випадки застосування міансерину з суїцидальною метою в разовій дозі 1 г та вище. Зокрема, у судово-хімічній практиці, досить частими є випадки смертельних отруєнь міансерином, які зумовлені поєднанням останнього з алкогольними напоями та іншими психотропними засобами, такими, як пропоксифен та пропазин [5–8]. Тому мета роботи полягала у розробці методики кількісного визначення міансерину методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та порівняння ефективності методик виділення міансерину з крові з екстракційним методом очистки та методом твердофазної екстракції (ТФЕ).

**Методи дослідження**. При проведенні досліджень застосовували кров людини (Львівська обласна станція переливання крові); міансерину гідрохлорид та тіанептин (Sigma, США); концентруючі патрони Oasis (Waters, США) масою 60 мг.

Кількісне визначення міансерину в досліджуваних пробах проводили з допомогою рідинного хроматографа Agilent 1200, на колонці Eclips C18. Довжина колонки 150 мм, внутрішній діаметр 4,6 мм, розмір частинок сорбенту 5 мкм. Рухома фаза 1 % водний розчин триетиламіну та ацетонітрил (34:16), pH рухомої фази 3,5. Швидкість рухомої фази 1 мл/хв. Необхідне значення pH рухомої фази встановлювали з допомогою розведеної фосфатної кислоти, а для виготовлення розчину триетиламіну використовували деіонізовану воду. Детектування проводили при 214 нм. Проби вводили в ізократичному режимі, об'єм введеної проби 20 мкл, температура колонки 25°С.

**Результати й обговорення.** Кількісне визначення міансерину в досліджуваних пробах проводили методом внутрішнього стандарту. Як внутрішній стандарт застосовували метанольний розчин тіанептину, концентрація якого становила 1 мкг/см$^3$.

При зазначених умовах хроматографічного аналізу спостерігалось хороше розділення двох речовин. Час втримування міансерину становив 3,37 хв, а тіанептину – 4,33 хв. Ступінь розділення двох піків (Rs) – 1,14, селективність визначення ($\alpha$) на даній колонці становить 2,09.
Межа виявлення міансерину при даних умовах 0,05 мкг/см$^3$.

Характер отриманої хроматограми наведено на рисунку 1.

*Побудова градуювального графіку*. Для побудови градуювального графіку готували серію стандартних розчинів міансерину в метанолі із вмістом 0,03; 0,05; 1,0; 3,0; 5,0 мкг препарату в 1см$^3$ та метанольний розчин внутрішнього стандарту – тіанептину (1 мкг/см$^3$). Перед проведенням досліджень змішували по 100 мкл розчину міансерину та розчину внутрішнього стандарту. Після запису хроматограм за отриманими результатами будували градуювальний графік залежності співвідношень площ піків міансерину та тіанептину від концентрації міансерину.

Експериментальними дослідженнями встановлено. що градуювальний графік характеризується прямолінійною залежністю в межах концентрацій міансерину від 0,03 до 5 мкг/см$^3$. Відносна похибка кількісного визначення міансерину в розчинах становила 0,73 %. Даний

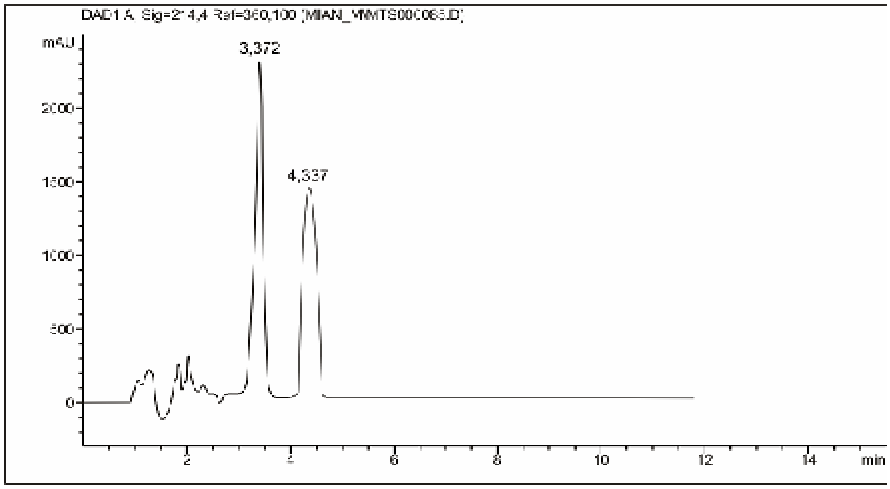



***Рис. 1.*** Хроматограма суміші міансерину з тіанептином (метод ВЕРХ).

графік використовували для кількісного визначення міансерину, виділеного із крові.

*Підготовка проб крові.* Для оцінки ефективності ізолювання міансерину із крові екстракційним методом і методом твердофазної екстракції готували серію модельних проб крові із різним вмістом міансерину. Для цього до 10 см$^3$ крові вносили по 5, 10, 15, 20 і 25 мкг міансерину у вигляді водного розчину. Проби крові витримували в термостаті при 37 °С протягом 2 год, після чого по 5 см$^3$ використовували для паралельних досліджень двома методиками ізолювання.

*Екстракційна очистка.* До 5 см$^3$ модельних проб крові вносили 30 % розчин ацетатної кислоти до pH 2-3 (за універсальним індикатором). Проби обробляли ультразвуком (20 хв). Після цього в досліджувані проби крові вносили 30 % розчин натрію гідроксиду до pH 8-9 (за універсальним індикатором). Суміші перемішували, залишали на 5 хв, після чого проби центрифугували (5000 об./хв, 10 хв). Рідину зливали, а осад, що випав від додавання натрію гідроксиду, повторно настоювали з 30 % розчином ацетатної кислоти (при обробці ультразвуком протягом 5 хв) і пробу повторно центрифугували. З об'єднаних проб проводили екстракцію міансерину хлороформом (тричі, порціями по 10 см$^3$). При необхідності pH досліджуваних проб доводили 30 % розчином натрію гідроксиду до 8-9. Хлороформові витяжки об'єднували та випаровували розчинник досуха. Сухі залишки розчиняли в 1 см$^3$ метанолу і використовували для кількісного визначення міансерину методом ВЕРХ.

*Очистка методом твердофазної екстракції.* До 5 см$^3$ крові вносили 1 см$^3$ 30 % розчину ацетатної кислоти і 1 см$^3$ ацетонітрилу. Проби крові піддавали обробці ультразвуком (10 хв), після чого центрифугували (при 5000 об./хв протягом 10 хв). Із отриманого центрифугату відбирали 2 см$^3$ проби, яку пропускали через картридж Oasis.

Попередньо картриджі кондиціонували, обробляючи їх 2 см$^3$ метанолу і 2 см$^3$ води.

Після пропускання зразку через картридж його промивали 3 см$^3$ 2 % розчину ацетатної кислоти в 30 % метанолі і елюювали міансерин ацетонітрилом (3 см$^3$). Залишок органічного розчинника видували з картриджів азотом. Ацетонітрильну фракцію випаровували досуха в потоці азоту і сухий залишок розчиняли в 100 мкл метанолу. В цей розчин вносили 100 мкл розчину внутрішнього стандарту тіанептин (1 мкг/см$^3$) і проводили кількісне визначення методом ВЕРХ.

Результати виділення міансерину із крові двома методиками наведено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати виділення міансерину з крові з використанням екстракційної очистки та методу твердофазної екстракції (середнє з п'яти паралельних виділень)

| Внесено міансерину до 5 см$^3$ крові | Виділено міансерину методом рідинної екстракції | | Виділено міансерину методом ТФЕ | |
|---|---|---|---|---|
| | мкг | % | мкг | % |
| 5 | 3,09 | 63,7 | 4,43 | 88,6 |
| 10 | 6,37 | 64,7 | 8,95 | 89,5 |
| 15 | 9,71 | 65,4 | 13,59 | 90,6 |
| 20 | 13,3 | 66,5 | 18,26 | 91,3 |
| 25 | 16,63 | 66,5 | 22,93 | 91,7 |
| Метрологічні характеристики | $\overline{X}$ = 65,36; $S$ = 1,18; $S_{\bar{x}}$ = 0,53; $\Delta X = \pm 1,46$; $\varepsilon = 2,24\%$ ; ($\alpha$ =0,95%) | | $\overline{X}$ = 90,34; $S$ = 1,28; $S_{\bar{x}}$ = 0,57; $\Delta X = \pm 1,58$; $\varepsilon = 1,76\%$; ($\alpha$ = 0,95 %) | |

Отже, представлені результати свідчать, що із використанням методу ТФЕ значно покращуються результати виділення міансерину з крові, при цьому можна виділити до 91,7 % міансерину.

**Висновки.** 1. Розроблено умови кількісного визначення міансерину методом ВЕРХ на колонці Eclips C18. Градуювальний графік побудований в межах концентрацій міансерину від 0,03 до 5,0 мкг/см$^3$. Відносна похибка кількісного визначення міансерину у розчинах методом ВЕРХ 0,74%.

2. При ізолюванні міансерину із крові при pH 2-3 і екстракції хлороформом при pH 8-9 можна виділити 61,8 – 66,5 % даної сполуки. Методом твердофазної екстракції з аналогічних проб крові виділяється 88,6 – 91,7% міансерину.

**Література**

1. Васюк Ю. А. Миансерин в комплексном лечении ИБС / Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзева // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – № 2. – С. 57–59.
2. Ушакова А. В. Современные антидепрессанты: проблемы рационального выбора / А. В. Ушакова // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 44–47.
3. Крылова В. И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии / В. И. Крылова //Фарминдекс – Практик. – 2003. – № 5. – С. 22–25.
4. Раневский К. С. Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия / К. С. Раневский // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 1, № 3. – С. 35–38.
5. Schaper A. Suicide with mianserine / A. Schaper, E. Farber // Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – № 40. – P. 343–345.
6. Koski A. Relation of postmortem blood alcohol and drug concentrations in fatal poisoning involving propoxyphene, mianserine and promazine / A. Koski, E. Vuori, I. Ojanpera // Hum. Exp. Toxicol. – 2005. – Vol. 119, № 6. – P. 344–348.
7. Kelvin A. S. Comporative acute toxicity of mianserini and other antidepressants / A. S. Kelvin, S. M. Hakansson // Agta Psychiatrica Scandinavica. – 2007. – Vol. 80, № 23. – P. 3133.
8. Newman B. The clinical toxicology of mianserin hydrochloride / B. Newman, P. Crome // Vet Hum. Toxicol. – 2001. – № 43. – P. 358–361.
9. Wiker C. Adjunctive treatment with mianserin enhances effects of raclopride on cortical dopamine output and, in parallel, its antipsychotic-like effect / C. Wiker, L. Linner, M. L. Wadenberg // Neuropsychiatr Dis. Treat. – 2005. – № 4. – P. 356–372.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИК ИЗОЛИРОВАНИЯ МИАНСЕРИНА ИЗ КРОВИ

**И. И. Галькевич[1], Н. В. Гончарук[2]**

*[1]Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*
*[2]Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** в статье приводяться результаты сравнительной оценки эффективности методик виделения миансерина из крови с использованием экстракционной очистки и метода твердофазной экстракции. Для количественного определения миансерина, выделенного из крови, предложено использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Ключевые слова:** миансерин, твердофазная экстракция, жидкостная экстракция, высокоэффективная жидкостная хроматография.

## COMPARATIVE ESTIMATION OF MIANSERINE ISOLATION EFFECTIVENESS FROM BLOOD

**I. Y. Halkevych[1], N. V. Honcharuk[2]**

*Lviv National Medical University byDanylo Halytskyi*
*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the article presents results of comparative estimation of mianserine isolation efficacy from blood using extraction with organic solvents and solid-phase extraction. For mianserine determination is proposed the HPLC conditions.

**Key words:** mianserin, solid-phase extraction, liquid extraction, HPLC .

*Рекомендована д. біол. наук, проф. Л. С. Фіроою*
УДК 615.074:615.454.2:582.866-035.83

# РОЗРОБКА МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ОЛІЇ ОБЛІПИХОВОЇ У ПЕСАРІЯХ «КЛІМЕДЕКС»

**©Ю. В. Левачкова, В. М. Чушенко, Т. Г. Ярних**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** на підставі проведених досліджень із вивчення спектрів поглинання олії з обліпихи та субстанцій синтетичного походження кліндаміцину фосфату, метронідазолу, флуконазолу, дексаметазону натрію фосфату, розроблено методику кількісного визначення у песаріях «Клімедекс» методом спектрофотометрії.

**Ключові слова:** песарії, кількісне визначення, олія обліпихова.

**Вступ.** Значним успіхом у медицині користуються олійні каротиноїдовмісні препарати, такі, як олія з обліпихи, каротин, олія з шипшини, виготовлені на основі ліпофільних комплексів відповідної рослинної сировини. Ці препарати використовують як внутрішньо, так і зовнішньо [8, 14] .

Обліпихова олія в цій групі займає особливе місце. Це готовий лікарський препарат, який має різносторонній терапевтичний ефект. За даними літератури, здатна підсилювати імунітет, заживляти виразки, рани та опіки, боротися з запаленнями, забезпечувати профілактику атеросклерозу за рахунок вмісту каротиноїдів, вітамінів А, Е та ненасичених жирних кислот [1, 3, 11]. Крім цього, особливістю олії з обліпихи є наявність токоферолів, стеринів та інших біологічно активних речовин, які проявляють харчову і фізіологічну цінність та фармакологічні властивості [4, 5, 12, 13] .

Завдяки хімічному складу та біологічній дії її широко застосовують у медичній практиці. Обліпихова олія входить до складу препарату «Олазоль», який має анестезувальну та антибактеріальну дії і використовується при інфікованих ранах, мікробних екземах та дерматитах [7]. У гінекології обліпихову олію широко застосовують при лікуванні ерозій шийки матки та запаленнях піхви: тампони, які змочують олією, вводять щоденно (курс лікування 4 – 12 днів) або змащують олією уражені ділянки.

Враховуючи вищенаведене, актуальним є створення комбінованих препаратів, до складу яких, крім синтетичних речовин, входять і природні, в даному випадку олія обліпихова.

Для лікування запальних гінекологічних захворювань нами розроблено препарат у формі песаріїв під умовною назвою «Клімедекс» на основі синтетичної та природної сировини, а саме: кліндаміцину фосфату, метронідазолу, флуконазолу, дексаметазону натрію фосфату та олії обліпихової [6].

Мета роботи – розробка методики ідентифікації та кількісного визначення олії обліпихової у песаріях «Клімедекс».

*Об'єкти дослідження*: олія обліпихи, кліндаміцину фосфат, метронідазол, флуконазол, дексаметазону натрію фосфат та песарії «Клімедекс».

**Методи дослідження.** Для ідентифікації та кількісного визначення олії з обліпихи у лікарських препаратах найчастіше використовують метод газової хроматографії, метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або метод спектрофотометрії [2, 9, 10, 14].

Для кількісного визначення олії з обліпихи в даному випадку нами був використаний метод спектрофотометрії як один із простих та швидких методів, що не потребує складного обладнання.

З цією метою були проведені дослідження із вивчення спектрів поглинання олії з обліпихи (рис. 1). Згідно з рисунком 1, максимум поглинання олії обліпихової знаходиться за довжини хвилі (450±2) нм. Як розчин порівняння для кількісного визначення олії з обліпихи використовували розчин калію дихромату.

До складу песаріїв, крім олії обліпихової, входить гідрофільна основа (суміш поліетиленоксидів 1500 та 400 у співвідношенні 9:1) та синтетичні речовини кліндаміцину фосфат, метронідазол, флуконазол, дексаметазону натрію фосфат. Тому необхідно було провести вибір умов екстракції олії з обліпихи із песаріїв (вибір і об'єм розчинника, час екстракції). Проведені дослідження з вибору розчинника показали, що найприйнятнішим є гексан. Проведено вивчення спектрів поглинання основи («плацебо»), основи з синтетичними лікарськими речовинами та зразків песаріїв.

**Результати й обговорення.** Дослідження показали, що спектри олії з обліпихи, виділені

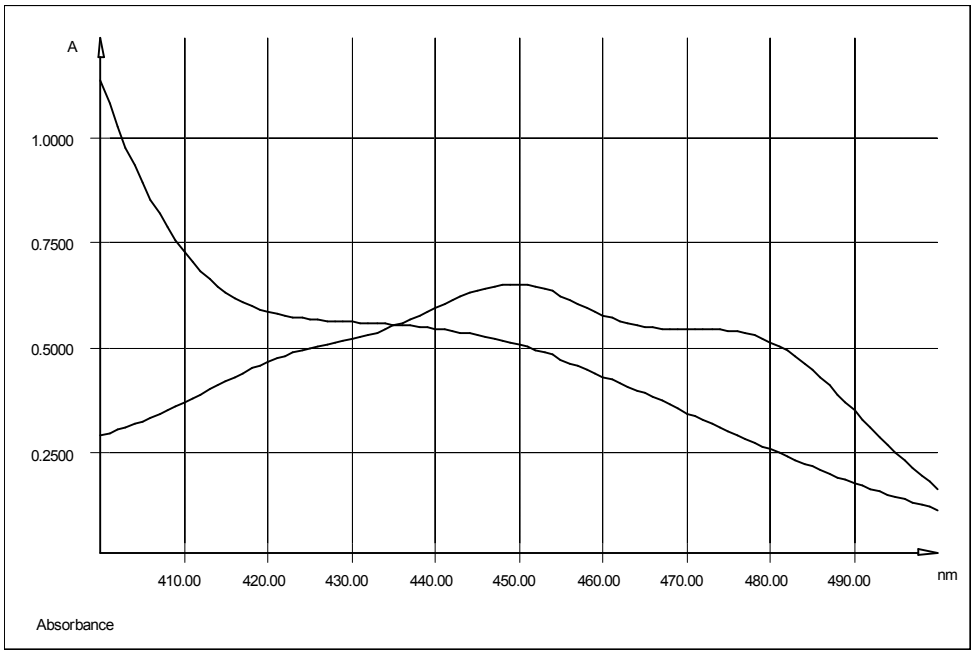



***Рис. 1.*** Спектр поглинання олії з обліпихи (1) та розчину калію дихромату (2).

з песаріїв, та розчину олії з обліпихи ідентичні і мають той же максимум поглинання за довжині хвилі (450±2) нм, а основа з синтетичними лікарськими речовинами у цій ділянці спектра не має смуг поглинання, що дає можливість проводити визначення олії обліпихової у препараті після її екстракції гексаном (рис. 2).

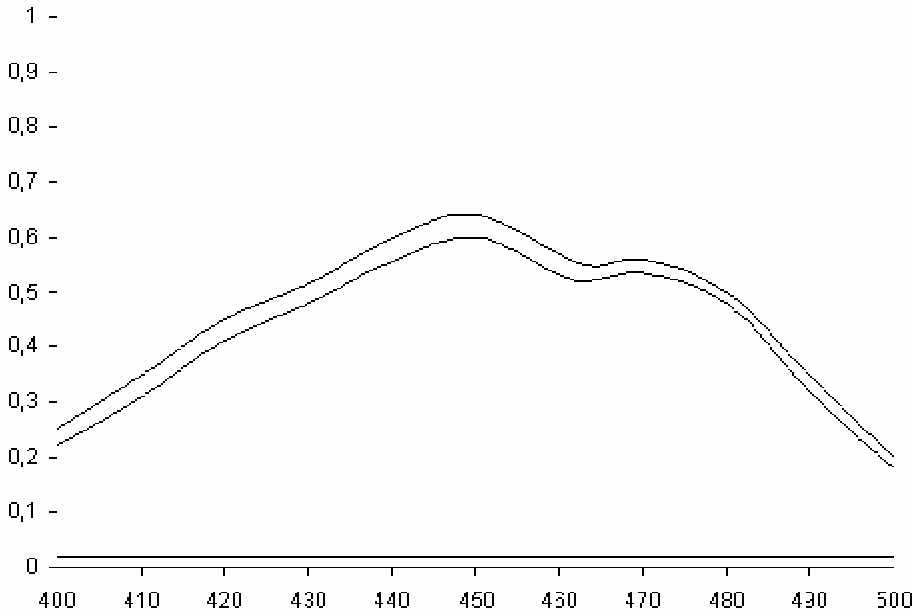



***Рис. 2.*** Спектр поглинання розчину песаріїв «Клімедекс» (1), олії з обліпихи (2) та гідрофільної основи з синтетичними речовинами (3).

Проведені дослідження покладено в основу методики кількісного визначення олії обліпихової у песаріях «Клімедекс».

*Приготування досліджуваного розчину.* 20 песаріїв ретельно подрібнювали до отримання гомогенної маси. Близько 0,6 г (точна наважка) вміщували у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 20 мл *гексану Р* та перемішували до розчинення, доводили об'єм розчину *гексаном Р* до позначки і перемішували. Одержаний розчин фільтрували крізь паперовий фільтр «Синя стрічка».

Вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжині хвилі 450 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин – *гексан Р*.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину порівняння калію дихромату, в тих же умовах, використовуючи як компенсаційний розчин – *воду Р*.

*Приготування розчину порівняння калію дихромату.* Близько 0,09 г (точна наважка) калію дихромату поміщали у мірну колбу місткістю 250 мл, розчиняли у 100 мл *води Р*, доводили *водою Р* до позначки і перемішували.

Вміст суми каротиноїдів (Х) в одному песарію, в перерахунку на β-каротин, у міліграмах, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0{,}00208 \cdot 25 \cdot b}{A_0 \cdot m} = \frac{A_1 \cdot 0{,}052 \cdot b}{A_0 \cdot m},$$

де $A_1$ – оптична густина випробуваного розчину;

$A_0$ – оптична густина розчину порівняння калію дихромату;

m – маса наважки препарату, у грамах;

0,00208 – концентрація β-каротину у розчині, який відповідає за оптичною густиною розчину порівняння калію дихромату за довжини хвилі 450 нм у міліграмах на мілілітр;

b – середня маса одного песарія, у грамах.

Вміст суми каротиноїдів в одному песарію повинен знаходитися в межах від 0,24 до 0,32 мг.

Ідентифікацію олії обліпихи також пропонується проводити спектрофотометричним методом, використовуючи розчин препарату, приготований для кількісного визначення, де максимум поглинання знаходиться за довжини хвилі (450±2) нм.

**Висновки.** 1. Підібрані умови екстракції олії обліпихи із песаріїв «Клімедекс» та вивчені спектри поглинання олії з обліпихи, плацебо та плацебо з синтетичними лікарськими речовинами, що дозволило кількісно визначати вміст олії з обліпихи у песаріях.

2. На основі проведених досліджень розроблена методика ідентифікації та кількісного визначення олії обліпихи у песаріях «Клімедекс» методом спектрофотометрії.

**Література**

1. Авдай Ч. Технология производства облепихового масла: Материалы III Междунар. симпозиума по облепихе: междунар. науч.-исслед. и учебн. центр по облепихе РАСХН. Сибир.отд. – Новосибирск, 1998. – С. 66.

2. Державна Фармакопея України Допов. 2. / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

3. Купянская В. Н. Получение и исследование соединения включения облепихового масла с В-циклодекстрином / В. Н. Купянская // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 222–224.

4. Майоров М. В. Урогенитальный кандидоз и гормональная контрацепция / М. В. Майоров // Провизор. – 2005. – № 14. — С. 38–39.

5. Мікробіологічне обґрунтування діючих речовин вагінальних супозиторіїв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу та олією обліпиховою / Ю. В. Черних, О. І. Тихонов, І. Л. Дикий [та ін.] // Вісник фармації. – № 1. – 2005. – С. 31–34.

6. Розробка складу та дослідження песаріїв «Клімедекс» / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко [та ін.] // Вісник фармації. – № 1 (65). – 2011. – С. 6–8.

7. Саушкина А. С. Совершенствование количественного анализа препарата «Олазоль» / А. С. Саушкина, В. А. Карпенко // Химико-фармацевтический журнал. – Т. 39, № 11. – 2005. – С. 54–56.

8. Современные подходы к лечению хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / [О. В. Грищенко, О. И. Шевченко, А. В. Сторчак, Л. В. Дудко] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2009. – № 1 (35). – С. 123–128.

9. Chinese Pharmacopoeia Commission. Fructus Hippophae. In: Pharmaco-poeia of the People's Republic of China (2005) Beijing: People's Medical Publishing House; Vol 1.,N.3, 2005. – P. 97- 98.

10. European Pharmacopeia, Edn. 2004. Strasbourg. Council of Europe. Suppl. 5.8. – 2570 p.

11. Kennedy M. A. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non–albicans Candida Species: New Insights / M. A. Kennedy, J. D. Sobel // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2010. – Vol. 12, № 6.– P. 465–470.

12. Analysis of genital Candida albicans infection by rapid microsatellite markers genotyping / W. M. Shi, X. Y. Mei, F. Gao [et al.] // Chin. Med. J. –2007. – Vol.120, № 11.– P. 975–980.

13. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 324–333.

14. United State Pharmacopeia. – XXIV ed. – Rockville: The United State Pharmacopeial, Inc., 2000. – 2569 p.

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАСЛА ОБЛЕПИХОВОГО В ПЕССАРИЯХ «КЛИМЕДЕКС»

**Ю. В. Левачкова, В. Н. Чушенко, Т. Г. Ярных**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** на основании проведенных исследований по изучению спектров поглощения масла облепихового и субстанций синтетического происхождения клиндамицина фосфата, метронидазола, флуконазола, дексаметазона натрия фосфата, разработана методика количественного определения в пессариях «Климедекс» методом спектрофотометрии.

**Ключевые слова:** пессарии, количественное определение, масло облепиховое.

## DEVELOPMENT OF METHODOLOGY FOR SEA-BUCKTHORN OIL ANALYSIS IN VAGINAL SUPPOSITORIES “KLIMEDEKS”

**Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko, T. H. Yarnyh**

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

**Summary:** methodology of quantitative analysis in vaginal suppositories “Klimedeks” by the method of spectrophotometry was developed on the basis of delivered research of sea-buckthorn oil and synthetic substances clindamycin phosphate, metronidazole, fluconazole, dexamethasone sodium phosphate spectra of absorption study.

**Key words:** vaginal suppositories, quantitative analysis, sea-buckthorn oil.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк*
УДК 615.281:54.061

# ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ У СКЛАДІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

**©А. Ю. Мордінсон, О. А. Євтіфєєва, К. І. Проскуріна, В. А. Георгіянц**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** здійснено валідацію методики ідентифікації хлорамфеніколу в лікарських формах аптечного виготовлення. Встановлено мінімальну граничну концентрацію хлорамфеніколу, що дає аналітичний ефект, в випробуваних екстемпоральних лікарських формах (ЕЛФ), оптимальне співвідношення реагентів, при якому достовірність ефекту досліджуваної реакції на всьому мінімальному діапазоні концентрації ±20,00 % від номінальної за прописом перевищує регламентований ДФУ рівень 95,00 %.

**Ключові слова:** валідація, випробування на ідентифікацію, хлорамфенікол.

**Вступ.** Серед нововведень в національній частині Державної фармакопеї України (ДФУ), необхідною умовою для проведення фармацевтичного аналізу є використання тільки валідованих аналітичних методик. Склад, приготування реактивів, індикаторів та стандартних розчинів повинні відповідати вимогам ДФУ.

Валідацію випробування на ідентифікацію хлорамфеніколу в ЕЛФ проводили за характеристиками «специфічність» та «достовірність». Під «специфічністю» для випробування на ідентифікацію мають на увазі таку характеристику, за якою можливо відрізняти активну речовину та допоміжні з подібною структурою [2, 6]. Для підтвердження специфічності лікарських речовин в ЕЛФ необхідно зробити акцент на виборі прийнятних хімічних реакцій, які забезпечують перевірку, що при виготовленні взято інгредієнти відповідно до пропису й не була допущена «груба» помилка.

ДФУ, ЄФ, Британська, Німецька фармакопеї рекомендують для ідентифікації субстанції хлорамфеніколу досить специфічну реакцію взаємодії хлорамфеніколу із феруму (III) хлоридом у присутності бензоїлхлориду після попереднього відновлення цинковим порошком у присутності кальцію хлориду [1, 2, 3, 6].

Серед ЕЛФ з хлорамфеніколом попитом користуються аптечні форми для зовнішнього застосування у вигляді очних крапель 0,10% у суміші з борною кислотою; водних розчинів 0,01, 0,02%; ізотонічних розчинів 0,20, 0,25, 0,30 %, які й були обрані для проведення дослідження [4,5].

**Методи дослідження.** При проведенні дослідження використовували субстанцію хлорамфеніколу (виробництво фірми «Lachema a.s.», Чехія), яка відповідає вимогам ВР 98, Eur. Ph. 2008; субстанцію кислоти борної (виробництво ЗАТ «ГХК Бор»), яка відповідає ДФУ; субстанцію натрію хлориду (виробництво ЗАТ «Хімреактив»), яка відповідає ДФУ; ваги АВ 204 S/A METTLER TOLEDO, реактиви, що відповідають вимогам ДФУ [6]. *Методика визначення хлорамфеніколу з феруму (II) хлоридом (розділ ДФУ «Друга ідентифікація» для субстанції хлорамфеніколу):* близько 10 мг субстанції розчиняють в 1 мл спирту (50 % об./об.) Р, додають 3 мл розчину 10 г/л кальцію хлориду Р і 50 мг цинку порошку Р і нагрівають на водяній бані протягом 10 хв. Одержаний гарячий розчин фільтрують, охолоджують, додають 0,1 мл бензоїлхлориду Р і струшують протягом 1 хв. Потім додають 0,5 мл розчину заліза (III) хлориду Р1 і 2 мл хлороформу Р і струшують; водний шар має забарвлюватися у колір від світло-фіолетово-червоного до пурпурового.

При плануванні експерименту було розраховано аліквоту, яка містить 10 мг хлорамфеніколу, як зазначено у методиці ДФУ (табл. 1) [6].

Для розчинів із концентрацією 0,10 мг/мл та 0,20 мг/мл аліквоти 100,00 мл та 50,00 мл для аналізу не використовують. Для дослідження можливості застосування цієї реакції ідентифікації хлорамфеніколу в зазначених аптечних прописах необхідно визначити: 1) мінімально граничну концентрацію хлорамфеніколу, яка дає аналітичний ефект реакції як за методикою; 2) вплив надлишку води на характер перебігу реакції. Реакцію проводили відповідно до методики, однак враховуючи надлишок води, застосовували 1,00 мл 96 % спирту етилового. За отриманими результатами треба було підібрати оптимальну аліквоту для проведення реакції ідентифікації для кожної ЕЛФ та вивчити достовірність ефекту реакції на всьому діапазоні застосування аналітичної методики від номінальної концентрації. Дослідження залежності ефекту реакції від вмісту аналіту для обраних

**Таблиця 1.** Вміст хлорамфеніколу в ЕЛФ порівняно із вмістом за методикою

| ЛФ хлорамфеніколу | Вміст хлорамфеніколу у випробовуваному розчині | | Аліквота для аналізу, яка містить 10,00 мг хлорамфеніколу, мл |
|---|---|---|---|
| Розчини, % | г/мл | мг/мл | |
| 0,01 | 0,0001 | 0,10 | 100,00 |
| 0,02 | 0,0002 | 0,20 | 50,00 |
| 0,10 | 0,0010 | 1,00 | 10,00 |
| 0,20 | 0,0020 | 2,00 | 5,00 |
| 0,25 | 0,0025 | 2,50 | 4,00 |
| 0,30 | 0,0030 | 3,00 | 3,33 |

аптечних розчинів хлорамфеніколу 0,02 та 0,20 % проводили, використовуючи аліквоти розчинів: 1) *для 0,02 %:* 0,50 мл, 1,00 мл, 2,00 мл, 3,00 мл, 4,00 мл, 5,00 мл; 2) *для 0,20 %:* 0,50 мл, 1,00 мл, 1,50 мл, 2,00 мл, 2,50 мл, 3,00 мл.

**Результати й обговорення.** Для розрахунку результатів методику досліджували в 3 різних лабораторіях, з різним набором реактивів, різними аналітиками на 3 різних серіях модельних розчинів (по 20 дослідів ( $N_k = 60$ )). Статистичну оцінку отриманих даних експерименту проводили з розрахунком частоти невиявлення речовини в кожній серії за формулою $\alpha_1 = n_к/N_k$, де $n_к$ – число негативних результатів при свідомій присутності аналіту в аліквоті. Вірогідність виявлення хлорамфеніколу за умовами цієї методики розраховували значення для кожної з серій за формулою $P_{(C_k)} = 1-(n_k / N_k)$ та середні значення $\bar{a}$ і $\overline{P_{(C_k)}}$ між лабораторіями в межах однієї концентрації $\overline{P_{(C_k)}} = \frac{1}{m} \times \sum_{i=1}^{m} P_{C_K}^i$, де m – кількість серій випробовування $\bar{a} = 1 - \overline{P_{(C_k)}}$ [7]. Результати дослідження наведено в таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати дослідження ефекту реакції з феруму (III) хлоридом з 0,50 мл 0,10, 0,20, 0,25 та 0,30 % розчинів

| Вміст хлорамфеніколу, мг | Аліквота, мл | Число негативних результатів, n | | | Частота невиявлення, α | | | $\bar{\alpha}$ | $\bar{P}$ | *R, %* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | лаб. 1 | лаб. 2 | лаб. 3 | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\alpha_3$ | | | |
| *0,10 % розчин хлорамфеніколу* | | | | | | | | | | |
| 0,40 | 0,40 | 1 | 0 | 1 | 0,05 | 0,00 | 0,05 | 0,03 | 0,97 | 96,67 |
| 0,5 | 0,50 | 1 | 1 | 0 | 0,05 | 0,05 | 0,00 | 0,03 | 0,97 | 96,67 |
| 0,60 | 0,60 | 1 | 0 | 0 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| *0,20 % розчин хлорамфеніколу* | | | | | | | | | | |
| 0,80 | 0,40 | 1 | 0 | 1 | 0,05 | 0,00 | 0,05 | 0,03 | 0,97 | 96,67 |
| 1,00 | 0,50 | 0 | 0 | 1 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| 1,20 | 0,60 | 1 | 0 | 0 | 0,05 | 0,00 | 0,00 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| *0,25 % розчин хлорамфеніколу* | | | | | | | | | | |
| 1,00 | 0,40 | 0 | 1 | 1 | 0,00 | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,97 | 96,67 |
| 1,25 | 0,50 | 0 | 0 | 1 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| 1,50 | 0,60 | 0 | 0 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 100,00 |
| *0,30 % розчин хлорамфеніколу* | | | | | | | | | | |
| 1,20 | 0,40 | 0 | 1 | 0 | 0,00 | 0,05 | 0,00 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| 1,50 | 0,50 | 0 | 0 | 1 | 0,00 | 0,00 | 0,05 | 0,02 | 0,98 | 98,33 |
| 1,80 | 0,60 | 0 | 0 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 100,00 |

Зазначимо, що вміст хлорамфеніколу в 5,00 мл 0,02 % розчину і в 0,50 мл 0,20 % розчину однаковий і дорівнює 1,00 мг. У першому досліді результат реакції негативний, а у другому – позитивний. На наш погляд, цей результат можна пояснити різницею концентрацій в аліквоті 0,02 % розчину, якої недостатньо для перебігу реакції утворення забарвленого продукту з феруму (III) хлоридом.

У результаті дослідження визначили, що для 0,01 і 0,02 % розчинів аналітичний ефект цієї реакції ідентифікації хлорамфеніколу не спостерігається. Для інших випробовуваних аптечних розчинів оптимальна аліквота для аналізу дорі-

внює 0,50 мл. Для 0,10 % водного розчину хлорамфеніколу та 0,20, 0,25, 0,30 % ізотонічних розчинів , які містять у складі борну кислоту та натрію хлорид, відповідно, експериментально було доведено, що ці компоненти не впливають на результат і не заважають проведенню досліджуваної методики ідентифікації хлорамфеніколу.

Результати дослідження наведено в таблиці 3 і підтверджують коректність використання цієї методики ідентифікації хлорамфеніколу в його аптечних водних розчинах.

**Висновки.** 1. З метою ідентифікації хлорамфеніколу у складі ЕЛФ досліджено хімічну методику із встановленням мінімальної граничної концентрації хлорамфеніколу, що дає аналітичний ефект реакції; оптимального співвідношення аліквот ЛФ та реагентів, при якому достовірність ефекту досліджуваних реакцій на всьому мінімальному діапазоні застосування перевищує регламентований ДФУ рівень 95,00 %.

2. Проведено валідацію специфічної методики ідентифікації хлорамфеніколу за методикою ДФУ та експериментально доведено прийнятність їх для виконання в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості лікарських засобів.

**Література**

1. British Pharmacopoeia / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – P. 10952.
2. Deutsches Arzneibuch.: Kommentar. – 9-th ed. – Stuttgart: Wissenschaftliche VerlagsgesellschaftmbH, 2000. – P. 3941–3943.
3. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2007. – 3308 p.
4. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / за ред. проф. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. – К., 2005. – 98 с.
5. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек / за ред. проф. О. І. Тихонова, проф. Т. Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 76 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.; – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608с.
7. Євтіфєєва О. А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів / О. А. Євтіфєєва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.– 2010.– № 1(7). – С. 19–24.

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛОРАМФЕНИКОЛА В СОСТАВЕ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**А. Ю. Мординсон, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина, В. А. Георгиянц**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** осуществлена валидация методики идентификации хлорамфеникола в лекарственных формах аптечного приготовления. Установлено минимальную граничную концентрацию хлорамфеникола, которая дает аналитический эффект, в исследуемых экстемпоральных лекарственных формах (ЭЛФ), оптимальное соотношение реагентов, при котором достоверность эффекта исследуемой реакции на всем минимальном диапазоне концентрации ±20,00 % от номинальной по прописи превышает регламентируемый ГФУ уровень 95,00 %.

**Ключевые слова:** валидация, испытание на идентификацию, хлорамфеникол.

## VALIDATION OF METHODS OF IDENTIFICATION OF CHLORAMPHENICOL IN THE EXTEMPORANEOUS DOSAGE FORMS

**A. Yu. Mordinson, O. A. Yevtifieyeva, K. I. Proskurina, V. A. Heorhiyants**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the validation of methods of identification of chloramphenicol in the medical forms of the pharmacy making is carried out. The minimum value of concentration of chloramphenicol that shows analytical effect is established, the optimal quantity proportion of reagents is established and it means that the authenticity of effect of reaction during all the range of application of concentration ±20,00 % is exceeded the regulated level in 95,00 % by State Pharmacopeia of Ukraine.

**Key words:** validation, test of identification, chloramphenicol.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк*
УДК 547.436

# КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТАУРИНУ В РІЗНИХ РЕЦЕПТУРАХ ГЕЛІВ

**©Н. І. Волянська, Л. В. Соколова, І. І. Бердей, О. Б. Поляк, О. І. Павх**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** у статті представлено результати визначення кількісного вмісту таурину в різних рецептурах гелів. Встановлено, що хімічна природа консерванту, температурний режим зберігання та вид упаковки не впливають на кількісний вміст таурину в мазі.

**Ключові слова:** таурин, гель, алкаліметрія.

**Вступ**. На сучасному стані розробка та впровадження ефективних фармакотерапевтичних засобів для лікування офтальмологічних захворювань, зокрема катаракти та глаукоми, є досить актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки. Це пов'язано зі значним поширенням цих патологій [4 – 6, 9].

Таурин – 2- аміноетансульфонова кислота синтезується в організмі тварин та людини, відіграє суттєву роль у процесі травлення і засвоєння жирів [11]. Вона застосовується в медицині та в харчовій промисловості (як один з компонентів БАД). В медицині таурин є основною діючою речовиною таких лікарських препаратів, як «Тауфон», «Кратал» [1, 2, 8, 10]. Показаннями до застосування таурину в офтальмології є дистрофічні ураження сітківки ока; дистрофія рогівки; стареча, діабетична, травматична, променева катаракта; глаукома; травми рогівки [5,9]. Для лікування вказаних патологій з успіхом використовують очні краплі з таурином. Проте недоліком застосування очних крапель є короткочасність їх терапевтичної дії. Науковцями ТДМУ імені І. Я. Горбачевського розроблено різні рецептури очних мазей на основі таурину з метою пролонгування дії останнього.

Зазначимо, що у Державній фармакопеї України відсутня методика визначення субстанції таурину [7]. Фармакопея Японії XV видання рекомендує проводити кількісне визначення таурину методом алкаліметрії у присутності формальдегіду потенціометрично [3].

Мета роботи – визначення кількісного вмісту таурину в різних рецептурах гелів з таурином.

**Методи досліджень.** Об'єкти досліджень – 12 зразків гелів, що містять 4 % таурину на гелевій основі без консерванту і з консервантами, які зберігалися протягом шести місяців при різних температурних режимах (від 2 до 8 °С, від 15 до 25 °С) та в різних контейнерах: скляних мазевих банках та алюмінієвих тубах.

Кількісний вміст таурину визначали методом алкаліметрії у присутності формальдегіду (індикатор фенолфталеїн).

**Результати й обговорення.** Для визначення таурину у вигляді субстанції та у мазевій основі нами була запропонована і апробована видозмінена методика згідно з Фармакопеєю Японії, що передбачає використання прямого алкаліметричного титрування у присутності формальдегіду (формольне титрування), яку було спочатку апробовано для кількісного визначення субстанції таурину. Методика виявилася експресною та точною. Дану методику ми апробували для визначення таурину в гелях. Для вилучення таурину із гелю необхідно було підібрати розчинник, який селективно і повністю вимиває його із мазевої основи. Експериментально нами встановлено, що найкраще таурин переходив в розчин при співвідношенні вода Р і гель 10:0,5. Для усунення можливого впливу карбополу його нейтралізували тріетаноламіном у присутності фенолфталеїну. Методика хімічного визначення таурину в мазі полягала в наступному:

0,5 г гелю (точна наважка) вносили в колбу для титрування, додавали 10 мл води Р, 5 мл нейтралізованого за фенолфталеїном 37 % формальдегіду Р, вносили в колбу декілька крапель фенолфталеїну і титрували 0,1 моль/л розчином натрію гідроксиду до рожевого забарвлення. Кількісний вміст таурину в мазі визначали за формулою:

$$X = \frac{Vт \times Кп \times Т \times 100}{mн},$$

де Vт – об'єм стандартного 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування, мл;

Кп – коефіцієнт поправки концентрації стандартного розчину натрію гідроксиду до 0,1 М;

Т – кількість таурину, що відповідає 1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду, г/мл;

$m_н$ – маса наважки лікарської форми, г.

1 мл стандартного 0,1 моль/л розчину натрію гідроксиду відповідає 0,01252 г таурину ($C_2H_7NO_3S$).

Результати кількісного визначення таурину в гелях наведено в таблиці 1.

Дані дослідження, наведені в таблиці 1, свідчать, що хімічна природа консерванту, температурний режим зберігання та вид упаковки не чинить значного впливу на кількісний вміст таурину в мазі.

**Таблиця 1.** Результати кількісного визначення таурину в різних рецептурах гелів

| Характеристики | Гель таурину 4 % | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | в алюмінієвих тубах | | | у скляних мазевих баночках | | |
| | без консерванту | консервант: сорбат калію | консервант: сорбінова кислота | без консерванту | консервант: сорбат калію | консервант: сорбінова кислота |
| | Зберігання в холодильнику від 2 до 8 °С | | | | | |
| Знайдено препарату, % | 3,86<br>3,90<br>3,87<br>3,96<br>3,95 | 4,17<br>4,12<br>4,08<br>4,13<br>4,14 | 4,23<br>4,19<br>4,19<br>4,21<br>4,20 | 3,96<br>3,98<br>4,01<br>3,99<br>4,02 | 4,09<br>4,07<br>4,10<br>4,09<br>4,13 | 4,21<br>4,13<br>3,97<br>3,99<br>4,15 |
| Метрологічні характеристики | $x_{ср}$=3,91 %<br>$S^2$=0,0170<br>S=0,130<br>$Sx_{ср}$=0,058<br>Δx=0,16<br>ε=4,14 %<br>RSD=3,32 % | $x_{ср}$=4,13 %<br>$S^2$=0,0020<br>S=0,045<br>$Sx_{ср}$=0,020<br>Δx=0,06<br>ε=1,36 %<br>RSD=1,09 % | $x_{ср}$=4,20 %<br>$S^2$=0,0325<br>S=0,180<br>$Sx_{ср}$=0,081<br>Δx=0,23<br>ε=5,36 %<br>RSD=4,29 % | $x_{ср}$=3,99 %<br>$S^2$=0,0198<br>S=0,141<br>$Sx_{ср}$=0,063<br>Δx=0,18<br>ε=4,39 %<br>RSD=3,52 % | $x_{ср}$=4,10 %<br>$S^2$=0,0090<br>S=0,094<br>$Sx_{ср}$=0,042<br>Δx=0,12<br>ε=2,85 %<br>RSD=2,29 % | $x_{ср}$=4,10 %<br>$S^2$=0,0150<br>S=0,123<br>$Sx_{ср}$=0,055<br>Δx=0,15<br>ε=3,74 %<br>RSD=3,01 % |
| | Зберігання при кімнатній температурі від 15 до 25 °С | | | | | |
| Знайдено препарату, % | 3,77<br>3,80<br>3,99<br>3,90<br>3,90 | 3,83<br>3,89<br>3,85<br>3,86<br>3,86 | 4,16<br>4,22<br>4,19<br>4,20<br>4,19 | 3,88<br>3,87<br>3,89<br>3,87<br>3,88 | 4,10<br>3,97<br>4,12<br>4,05<br>4,01 | 4,23<br>4,20<br>4,22<br>4,20<br>4,01 |
| Метрологічні характеристики | $x_{ср}$=3,87 %<br>$S^2$=0,0263<br>S=0,162<br>$Sx_{ср}$=0,073<br>Δx=0,20<br>ε=5,21 %<br>RSD=4,19 % | $x_{ср}$=3,89 %<br>$S^2$=0,0003<br>S=0,016<br>$Sx_{ср}$=0,007<br>Δx=0,02<br>ε=0,52 %<br>RSD=0,41 % | $x_{ср}$=4,19 %<br>$S^2$=0,0198<br>S=0,141<br>$Sx_{ср}$=0,063<br>Δx=0,18<br>ε=4,18 %<br>RSD=3,35 % | $x_{ср}$=3,88 %<br>$S^2$=0,0010<br>S=0,032<br>$Sx_{ср}$=0,014<br>Δx=0,04<br>ε=1,00 %<br>RSD=0,83 % | $x_{ср}$=4,05 %<br>$S^2$=0,0068<br>S=0,082<br>$Sx_{ср}$=0,037<br>Δx=0,10<br>ε=2,54 %<br>RSD=2,03 % | $x_{ср}$=4,21 %<br>$S^2$=0,0198<br>S=0,141<br>$Sx_{ср}$=0,063<br>Δx=0,18<br>ε=4,16 %<br>RSD=3,34 % |

**Висновки.** За результатами експерименту ми можемо зробити висновок про стабільність таурину в різних рецептурах гелів в різних упаковках при різних температурах зберігання. Хімічна природа консерванту, температурний режим зберігання та вид упаковки не впливає на кількісний вміст таурину в мазі. Результати дослідження будуть використані для розробки проекту МКЯ на мазь із таурином.

**Література**

1. http://www.compendium.com.ua/
2. http://www.morion.ua/
3. The Japanese Pharmacopoeia – 15-ed. The National Institute of Health Sciences. 2007. – 1802 p.
4. Глазные болезни: учебник / под ред. В. Г. Копаевой. – М. : Медицина, 2002. – 560 с.
5. Глаукома – причина невиліковної сліпоти, тому важливо її не пропустити – http://health.unian.net/ukr/detail/188954
6. Деев А. И. Возможно ли задержать развитие катаракты? / А. И. Деев, Н. А. Бабижаев, А. В. Асеичев // Цитология. – 1997. – № 6. – P. 468.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
8. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій. – К., 2011.
9. Катаракта – http://excimer.ua/cataract/.
10. Компендіум 2010. Кратал – http://compendium.com.ua
11. Таурин – http://ru.wikipedia.org/wiki/Таурин

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАУРИНА В РАЗНЫХ РЕЦЕПТУРАХ ГЕЛЕЙ

**Н. И. Волянская, Л. В. Соколова, И. И. Бердей, О. Б. Поляк, О. И. Павх**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** в статье представлены результаты исследования количественного содержания таурина в разных рецептурах гелей. Установлено, что химическая природа консерванта, температурный режим хранения и вид упаковки не влияют на количественное содержание таурина в мази.

**Ключевые слова:** таурин, гель, алкалиметрия.

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF TAURINE IN DIFFERENT RECIPES OF GELS

**N. I. Volianska, L. V. Sokolova, I. I. Berdey, O. B. Polyak, O. I. Pavkh**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary**: in the article there are presented results of determination of quantitative content of taurine in different recipes of gels. It was established, that the chemical nature of preservative, storage temperature and type of packaging do not influence into the quantitative content of taurine in the ointment.

**Key words:** taurine, gel, alkalimetry.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром*
УДК 615.411:633.884.271+543.544]-004

# ЗАСТОСУВАННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ МЕТОДІВ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ НАСТОЙКИ ВАЛЕРІАНИ

**©Л. В. Вронська**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** проведено дослідження якісного і кількісного складу сесквітерпенових кислот методами ТШХ і ВЕРХ. Встановлено, що для ідентифікації настойки валеріани необхідно проводити виявлення валеренової та гідроксивалеренової кислот. Кількісний вміст сесквітерпенових кислот у вітчизняних зразках настойок валеріани коливається у широких межах ($2{,}96 \cdot 10^{-4}$ % до 0,028 %), тому він не може бути використаний як кількісний критерій якості настойки.

**Ключові слова:** настойка валеріани, хроматографічні методи, сесквітерпенові кислоти, ідентифікаційні маркери якості.

**Вступ.** Високоселективні хроматографічні методи – газова, тонкошарова і високоефективна рідинна хроматографія (ТШХ і ВЕРХ) займають чільне місце в монографіях останніх редакцій провідних фармакопей світу для контролю якості лікарської рослинної сировини і рослинних препаратів [1–4] і в зв'язку з гармонізацією Державної Фармакопеї України (ДФУ) з Європейською Фармакопеєю (ЄФ), все частіше застосовуються у специфікаціях виробників. Настойка валеріани належить до засобів з тривалим позитивним досвідом застосування, проте підвищені вимоги до якості рослинних препаратів і зміна нормативної документації на сировину – корені валеріани лікарської, зумовлюють необхідність перегляду аналітичної документації на даний лікарський засіб.

Вітчизняні виробники настойки валеріани, з ряду об'єктивних причин, здійснюють ідентифікацію біологічно активних речовин (БАР) валеріани методом тонкошарової хроматографії без свідків, без вказівки на означення БАР, зони яких проявляються на ТШХ-хроматограмі та з використанням неселективних проявників. Звичайно, що такий підхід можна виправдати відсутністю і високою вартістю стандартних речовин для ідентифікації, наприклад, сесквітерпенових кислот, і, власне, самого аналітичного забезпечення хроматографічного аналізу. Проте у ДФУ 1.2 [3] наведено монографію на корені валеріани, згідно з якою у сировині для виробництва препаратів валеріани повинні бути присутні валеренова і гідроксивалеренова кислоти, а при кількісному визначенні вміст суми валеренової і ацетоксивалеренової кислот повинен бути не менше 0,17 % (вимоги ЄФ) або не менше 0,10 % (вимоги національного доповнення). У ЄФ наведено монографію на настойку валеріани, у якій обов'язковою є ідентифікація (ТШХ) і кількісне визначення (ВЕРХ) валеренової і ацетоксивалеренової кислот [4].

Мета роботи – дослідження можливостей застосування хроматографічних методів для ідентифікації біологічно активних речовин валеріани лікарської у її настойках вітчизняного виробництва, вибір ідентифікаційних маркерів як показників якості та напрацювання критеріїв якості.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили на 10 зразках настойки валеріани 5 вітчизняних виробників ВАТ "Тернофарм" (три серії), ЗАТ фармацевтична фабрика "Віола" (три серії), ВАТ "Фітофарм" (м. Артемівськ) (одна серія), ТОВ ДКП "Фармацевтична фабрика", м. Житомир (1 серія), ДП "Агрофірма Ян" ПП "Ян" (2 серії).

Вивчення якісного складу сесквітерпенових кислот у настойках проводили методами ТШХ і ВЕРХ із застосуванням хроматографічних систем, описаних в ДФУ [3] для коренів валеріани або в ЄФ 7 видання [4] для настойки валеріани.

У роботі використано первинний стандартний зразок валеренової кислоти з вмістом 99,7 % (HWI ANALYTIK GMBH). Інші використані для досліджень реактиви відповідали вимогам ДФУ щодо кваліфікації чистоти, їхнє приготування проводилось згідно з ДФУ або приводиться при описі методик.

**Результати й обговорення.** Згідно з вимогами ДФУ [3], при контролі якості коренів валеріани застосовують ТШХ-методику ідентифікації сесквітерпенових кислот. Відповідно до цієї методики отримують метанольне вилучення з коренів валеріани, його очищають від ліпофільних речовин у лужному середовищі, проводять лужний гідроліз присутніх у витязі естерів, відокремлюють отримані кислоти шляхом екстракції з кис-

лого середовища та ідентифікують методом ТШХ гідроксивалеренову та валеренову кислоти.

Для ідентифікації цих кислот у настойці валеріани дослідили умови і можливості їх відокремлення і виділення, для чого фармакопейну методику адаптували для аналізу настойки. Встановлено, що для ТШХ-ідентифікації сесквітерпенових кислот оптимальним є об'єм досліджуваної настойки 5 мл: при менших кількостях проби не завжди вдається виявляти необхідні зони визначуваних речовин. При більшому об'ємі настойки, взятої для аналізу, важким є розділення шарів при екстракційному очищенні від ліпофільних речовин і при екстракційному виділенні сесквітерпенових кислот – допомагає лише центрифугування проб у присутності насиченого розчину натрію хлориду, що неминуче призводить до втрат.

Оптимальний об'єм проб, підготовлених відповідним чином, для нанесення на пластинку становить 20 мкл – більший об'єм спричиняє накладання смуг БАР, погіршується їх розділення, внаслідок перевантаження хроматографічного шару.

Крім того, нами було досліджено, що час нагрівання пластинки після обробки розчином анісового альдегіду слід скоротити до 3–4 хв, порівняно з фармакопейною вимогою – 5–10 хв, оскільки в останньому випадку спочатку спостерігають почервоніння шару сорбенту, обробленого розчином реактиву, а потім і почорніння.

Детально відпрацювавши методику ідентифікації сесквітерпенових кислот у настойці валеріани, пропонуємо її у наступній редакції.

Методика ідентифікації сесквітерпенових кислот (валеренової і гідроксивалеренової) у настойці валеріани методом тонкошарової хроматографії.

*Випробовуваний розчин*. 5,0 мл настойки валеріани випарюють на водяній бані при температурі не вище 40 °С до об'єму близько 1,5 мл, додають 3 мл розчину 100 г/л калію гідроксиду Р і струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, хлороформу Р. Після розшарування нижній шар зливають. Водний шар (верхній) поміщають у випарювальну чашку і нагрівають на водяній бані при температурі 40 °С протягом 10 хв, охолоджують, додають кислоту хлористоводневу розведену Р до кислої реакції (за універсальним індикаторним папірцем) та струшують із двома порціями, по 5 мл кожна, хлороформу Р. Об'єднані нижні шари фільтрують через паперовий фільтр з 3 г натрію сульфату безводного Р, попередньо змоченого хлороформом Р. Одержаний фільтрат випарюють насухо, залишок розчиняють в 1,0 мл метанолу Р.

*Розчин порівняння*. 5,0 мг флуоресцеїну Р та 5,0 мг судану червоного G Р розчиняють у 20,0 мл метанолу Р.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами по 10 мм наносять 20 мкл випробуваного розчину та 20 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру із сумішшю розчинників кислота оцтова льодяна Р – етилацетат Р – гексан Р (0,5:35:65). Коли фронт розчинників пройде 10 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі та переглядають при денному світлі. На хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися: у середній частині – червона зона, відповідна судану червоному G, у нижній частині – зеленувато-жовта зона, відповідна флуоресцеїну. Пластинку обприскують розчином анісового альдегіду Р, нагрівають при температурі від 100 до 105 °С протягом 3–4 хв і переглядають при денному світлі. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: фіолетово-синя зона, відповідна гідроксивалереновій кислоті, на рівні зони, відповідній флуоресцеїну на хроматограмі розчину порівняння, і фіолетова зона, відповідна валереновій кислоті, на рівні зони, відповідній судану червоному G на хроматограмі розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину у верхній частині мають виявлятися інші, менш інтенсивні, зони від рожевого до фіолетового кольору.

У вибраних і відпрацьованих умовах пробопідготовки і хроматографування отримано хроматограми, аналіз за якими наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати ідентифікації валеренової і гідроксивалеренової кислот у настойках валеріани різних виробників

| Смуга | № зр. | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Фіолетова (валеренова кислота) на рівні зони судану червоного G) | слабка | сильна | сильна | слабка | сильна | сильна | середньої інтенсивності | слабка | середньої інтенсивності | слабка |
| Синьо-фіолетова (гідроксивалеренова кислота) на рівні зони флуоресцеїну | слабка | сильна | сильна | слабка | сильна | сильна | середньої інтенсивності | слабка | середньої інтенсивності | слабка |

Як випливає з наведених у таблиці 1 результатів, валеренова і гідроксивалеренова кислоти ідентифікуються у всіх досліджуваних зразках настойок, однак що є принциповим: в одних зразках ці зони спостерігаються сильної інтенсивності, а в інших – слабкої інтенсивності. Це вказує на можливі відмінності у якості сировини, використовуваної різними виробниками, але прослідковуючи якість різних серій одного виробника, можна припускати і недостатній рівень валідності технології настойки валеріани, через застаріле обладнання для фітохімічного виробництва.

Таким чином, розроблена нами методика принципово може застосовуватись для об'єктивного встановлення тотожності настойки валеріани, через ідентифікацію її маркерів – валеренової і гідроксивалеренової кислот. Ідентифікаційним критерієм якості настойки валеріани є присутність на ТШХ- хроматограмах зони кислоти валеренової та зони кислоти гідроксивалеренової.

Ідентифікацію настойки валеріани за вимогами ЄФ 7-го видання [4] здійснюють через встановлення присутності валеренової та ацетоксивалеренової кислот методом тонкошарової хроматографії. Відхід від ідентифікації гідроксивалеренової кислоти як продукту гідролізу тієї ж ацетоксивалеренової кислоти, є наслідком висунення жорсткіших вимог до якості як сировини, так і лікарських засобів на її основі. У ЄФ [4] змінено вимоги і до коренів валеріани – забравши попередній гідроліз естерів валеріани з пробопідготовки випробовуваного розчину для ТШХ-аналізу, узгодили вимоги до сировини і до препарату. Тобто, якість настойки має підтверджуватись присутністю у її складі вільних валеренової і ацетоксивалеренової кислот, які також повинні ідентифікуватись і в коренях валеріани.

Принципова відмінність від розробленої нами методики – відсутність гідролізу, розділення, виділення і концентрування сесквітерпенових кислот. Згідно з вимогами [4] 5 мл настойки розбавляється до 10 мл 70 % спиртом етиловим та наноситься на пластинку. Для об'єктивності ідентифікації як розчин порівняння вимагається застосувати розчин, що містить стандартні зразки речовин-свідків: валеренової і ацетоксивалеренової кислот. Крім того, для кращого розділення БАР зменшено неполярність рухомої фази – зменшено вміст гексану і він замінений на циклогексан, збільшено вміст льодяної оцтової кислоти і етилацетату.

При випробуванні вітчизняних зразків настойки валеріани в умовах, наведених у ЄФ на настойку валеріани, нами отримано хроматограми, аналіз яких представлено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Результати ідентифікації валеренової і ацетоксивалеренової кислот у настойках валеріани різних виробників за методикою ЄФ

| Пляма, $R_f$ | № зр. | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Синя | 0,14 | 0,14 | 0,15 | - | 0,15 | - | 0,14 | 0,14 | - | - |
| Рожево-фіолетова | 0,19 | 0,19 | 0,20 | 0,19 | 0,18 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,19 |
| Фіолетова | - | - | - | - | - | - | 0,29 | - | - | - |
| Жовта | 0,34 | - | 0,35 | - | - | 0,34 | 0,34 | 0,34 | - | 0,34 |
| Синя | - | 0,38 | - | - | 0,38 | - | - | - | - | - |
| Синя | **0,43** дуже слабка | **0,43** сильна | **0,43** дуже слабка | - | **0,43** | **0,42** сильна | **0,42** дуже слабка | **0,42** дуже слабка | - | **-** |
| Рожева (рожево-фіолетова | 0,49 | 0,47 | 0,47 | - | 0,47 | 0,48 | 0,48 | 0,48 | - | 0,47 |
| Синьо-фіолетова | **0,53** слабка | **0,53** дуже сильна | **0,53** дуже слабка | **0,53** дуже слабка | **0,53** | **0,53** дуже сильна | **0,52** слабка | **0,52** слабка | **0,53** дуже слабка | **0,53** дуже слабка |
| Синя | - 0,73 | 0,67 0,73 | 0,67 0,72 | слабка - | - 0,72 | - - | - 0,72 | - 0,72 | слабка - | - - |

**Примітки:** валеренова кислота – $R_f$ = 0,52-0,53; ацетоксивалеренова кислота – $R_f$ = 0,42-0,43

Аналізуючи результати ТШХ-випробувань настойок валеріани різних виробників, можна зробити декілька висновків. Усі випробувані зразки ідентифікуються як настойки валеріани, завдяки наявності кислоти валеренової ($R_f$=0,53) сильнішої або дуже слабкої інтенсивності. Кислота ацетоксивалеренова ($R_f$=0,41-0,43) міститься у кількостях, які можуть бути ідентифіковані методом тонкошарової хроматографії лише в семи з десяти випробуваних зразках настойок валеріани. Для всіх випробуваних зразків настойок виконується вимога щодо присутності однієї з двох слабких або дуже слабких зон у нижній частині пластинки (значно нижче зони ацетоксивалеренової кислоти) ($R_f$=0,19).

Таким чином, методика ідентифікації валеренової і ацетоксивалеренової кислот у настойках валеріани вітчизняних виробників лише частково витримує вимоги ЄФ [4], а саме ідентифікується валеренова кислота і ще одна речовина, рожево-фіолетова зона якої проявляється на хроматограмі випробовуваного розчину ($R_f$=0,19). На жаль, не всі проаналізовані зразки містили кислоту ацетоксивалеренову. Причини цього обговорювались нами вище як з точки зору якості сировини, так і валідності технології настойки. Але незважаючи на негативний результат ідентифікації ацетоксивалеренової кислоти в певних зразках, дана методика є простішою у виконанні, тому з окремими змінами критеріїв, порівняно із європейськими, може застосовуватись для встановлення тотожності настойки валеріани і бути введеною згодом – після гармонізації монографії у ДФУ на "Валеріани корені" з європейськими вимогами, у національне доповнення.

Досліджувані зразки настойок були проаналізовані методом ВЕРХ в умовах, описаних у ЄФ [4].

*Випробовуваний розчин*. 10,0 г настойки поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл і доводять об'єм розчину метанолом Р1 до позначки, перемішують.

*Розчин порівняння*. 1,0 мг стандартного зразка кислоти валеренової поміщають у мірну колбу місткістю 10,0 мл, додають метанол Р1, розчиняють і доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником, перемішують.

Колонка: XTerra RP 18 або аналогічна, яка задовольняє наступним вимогам:

– розмір: l = 0,25 м x 4,6 мм;

– нерухома фаза: силікагель октадецилсилильний для хроматографії Р(5 мкм).

Рухома фаза:

– рухома фаза А: ацетонітрил Р1, 5 г/л розчину фосфорної кислоти Р (20:80);

– рухома фаза В: 5 г/л розчину фосфорної кислоти Р, ацетонітрил Р1 (20:80).

Режим елюювання представлено у таблиці 3.

**Таблиця 3.** Програма елюювання при визначенні сесквітерпенових кислот у настойці валеріани

| Час (хв) | Рухома фаза А (%) | Рухома фаза В (%) |
|---|---|---|
| 0 – 5 | 55 | 45 |
| 5 – 18 | 55 – 20 | 45 – 80 |
| 18 – 22 | 20 | 80 |

Швидкість рухомої фази: 1,5 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 220 нм.

Об'єм проби: 20 мкл.

Ідентифікація піків: використовують хроматограму випробуваного розчину і хроматограму, отриману для розчину порівняння для ідентифікації піків ацетоксивалеренової і валеренової кислоти.

Придатність хроматографічної системи: відносний час утримування ацетоксивалеренової кислоти порівняно з валереновою кислотою (час утримування – близько 15 хв) близько 0,5 за хроматограмою розчину порівняння.

Розрахунок відсоткового вмісту сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту проводять за формулою:

$$X = \frac{(A_1 + A_2) \cdot m_0 \cdot p \cdot 5}{A_0 \cdot m \cdot 100} \cdot 100 = \frac{(A_1 + A_2) \cdot m_0 \cdot p \cdot 5}{A_0 \cdot m},$$

де $A_1$ – площа піку ацетоксивалеренової кислоти на хроматограмі випробовуваного розчину;

$A_2$ – площа піку валеренової кислоти на хроматограмі випробовуваного розчину;

$A_0$ – площа піку валеренової кислоти на хроматограмі розчину порівняння;

m – маса настойки валеріани, використана для приготування випробовуваного розчину, в грамах;

$m_0$ – маса наважки стандартного зразка валеренової кислоти, використаної для приготування розчину порівняння, в грамах;

p – вміст валеренової кислоти в стандартному зразку, у відсотках.

Зразки отриманих хроматограм для стандартного розчину кислоти валеренової та певних зразків настойок валеріани наведено на рисунках 1–3.

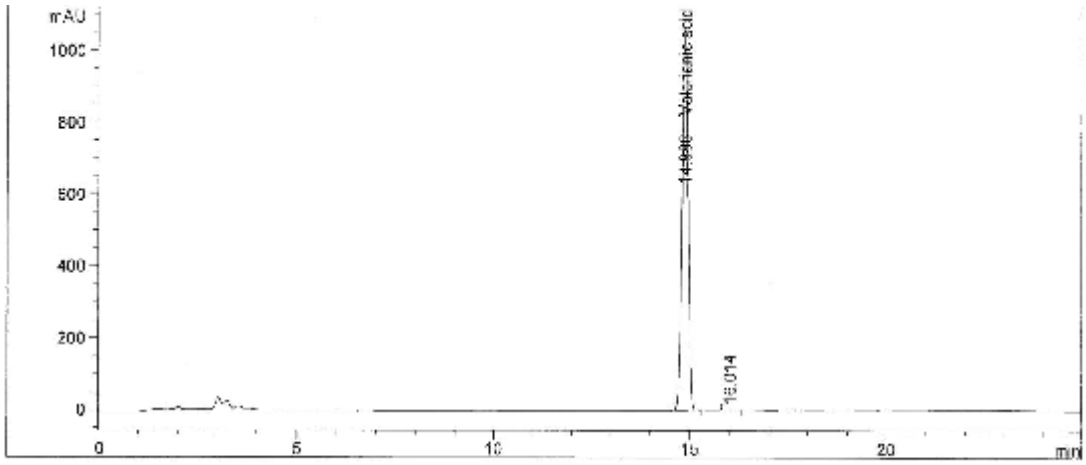



***Рис. 1.*** Хроматограма розчину порівняння (валеренова кислота).

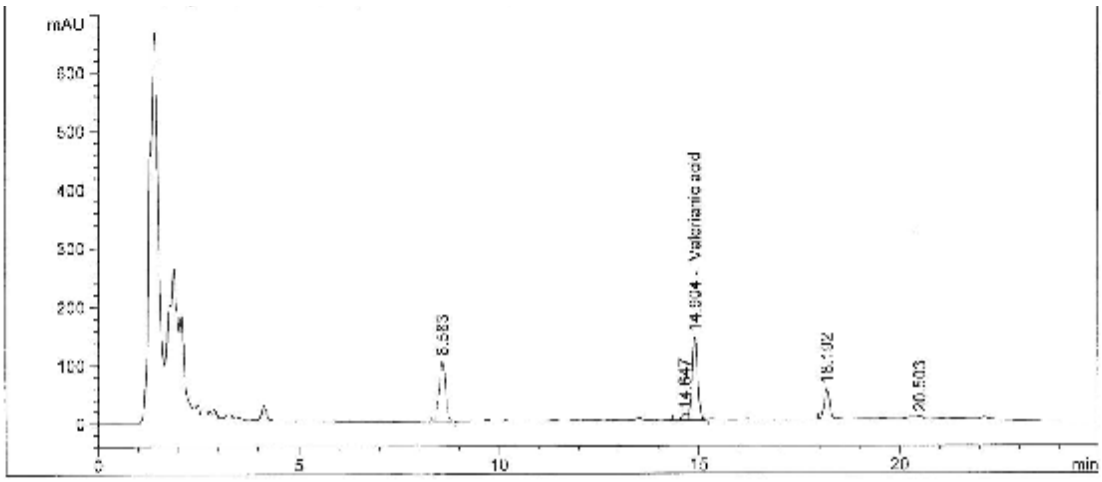



***Рис. 2.*** Хроматограма випробовуваного розчину для зразка настойки № 6.

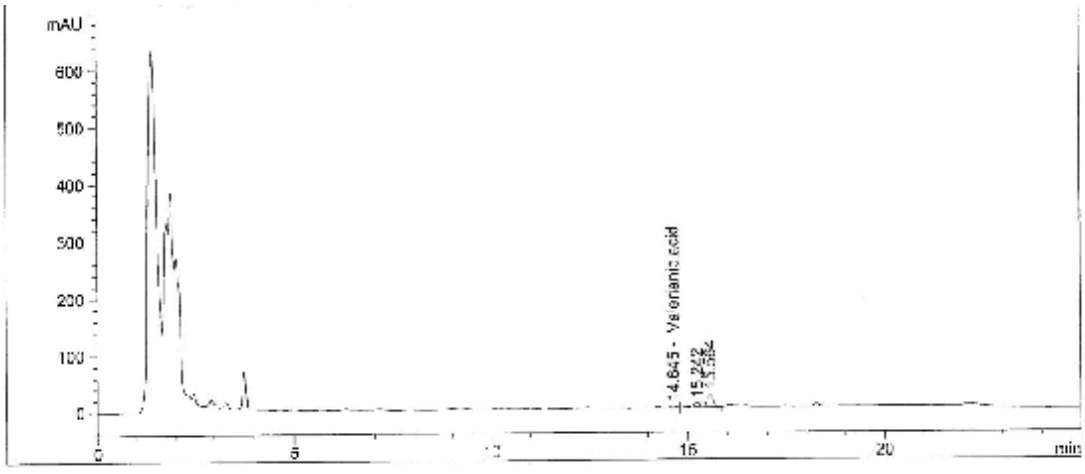



***Рис. 3.*** Хроматограма випробовуваного розчину для зразка настойки № 10.

Результати ідентифікації методами ТШХ та ВЕРХ збігаються. Результати кількісного визначення вмісту суми сесквітерпенових кислот у настойках представлено у таблиці 4.

**Таблиця 4.** Результати визначення вмісту сесквітерпенових кислот у настойках валеріани різних виробників

| № зразка | Середня площа піку кислоти валеренової, $A_2$ | Середня площа піку кислоти ацетоксивалеренової, $A_1$ | Сума площ $A_1 + A_2$ | Вміст, $x10^4$, % |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 39,94 | 32,53 | 72,47 | 7,9 |
| 2 | 1241,76 | 1219,32 | 2461,08 | **268,7** |
| 3 | 65,79 | 54,61 | 120,4 | 13,2 |
| 4 | 27,14 | - | 27,14 | 2,96 |
| 5 | 369,23 | 299,69 | 668,92 | 73,0 |
| 6 | 1417,69 | 1169,34 | 2587,03 | **282,5** |
| 7 | 151,56 | 105,98 | 257,54 | 28,1 |
| 8 | 43,55 | 24,88 | 68,43 | 7,47 |
| 9 | 32,15 | - | 32,15 | 3,51 |
| 10 | 35,14 | - | 35,14 | 3,84 |

Як випливає із наведених у таблиці 4 результатів, вміст суми сесквітерпенових кислот у настойці валеріани коливається у дуже широкому інтервалі: від $2,96 \cdot 10^{-4}$ до 0,028 %, тобто практично відмінність у 100 разів. За вимогами ЄФ [4] вміст суми сесквітерпенових кислот повинен бути не менше 0,015 % у перерахунку на кислоту валеренову. Два зразки настойок – 2 і 6 витримують цю вимогу, бо вміст становить 0,027 і 0,028 % відповідно. Причому зразок № 2 є якісним за цією вимогою, тоді як зразки № 1 і 3 цього ж виробника мають дуже малий вміст. Аналогічна ситуація із зразком настойки № 6, який витримує вимогу щодо вмісту сесквітерпенових кислот, тоді як зразок № 5 цього ж виробника має значно менший вміст. Така різниця пов'язана з рядом причин, серед яких відмінності у підходах та вимогах до якості сировини, відмінності у методах контролю якості вхідної сировини коренів валеріани, відмінності і нестійкість застосовуваних технологічних прийомів, що в кінцевому випадку дає значні флуктуації якісного і кількісного складу настойки навіть у межах одного виробництва.

**Висновки.** 1. Об'єктивна ідентифікація настойки валеріани може бути здійснена шляхом виявлення валеренової та гідроксивалеренової кислот після спеціальної пробопідготовки, яка включає гідроліз естерів та екстракцію сесквітерпенових кислот, методом ТШХ.

2. Ідентифікаційним маркером якості настойки валеріани пропонується наявність валеренової і гідроксивалеренової кислот.

3. Визначення вмісту сесквітерпенових кислот вказує на значні відмінності вітчизняних зразків настойок валеріани за даним показником, що свідчить про неможливість введення його як кількісного критерію на даний час.

**Література**

1. Аналіз методів стандартизації кореневищ із коренями валеріани та препаратів на їх основі за вмістом діючих речовин / О. В. Середа, Л. О. Середа, В. О. Бовтенко [та ін.] // Фармаком. – 2007. – № 2. – С. 41 – 54.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

4. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 2009. – 3357 p.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НАСТОЙКИ ВАЛЕРИАНЫ

**Л. В. Вронска**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** проведено исследование качественного и количественного состава сесквитерпеновых кислот методами ТСХ и ВЭЖХ. Установлено, что для идентификации настойки валерианы необходимо проводить обнаружение валереновой и гидроксивалереновой кислот. Количественное содержание сесквитерпеновых кислот в

отечественных образцах настоек валерианы колеблется в широких пределах (2,96·10$^{-4}$ до 0,028%), поэтому их содержание не может быть использовано как количественный критерий качества настойки.

**Ключевые слова:** настойка валерианы, хроматографические методы, сесквитерпеновые кислоты, идентификационные маркеры качества.

## CHROMATOGRAPHIC METHODS APPLICATION FOR VALERIAN TINCTURE IDENTIFICATION

**L. V. Vronska**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** investigation of sesquiterpenic acids qualitative and quantitative composition was conducted by TLC and HPLC. It was found, that for identification of valerian tincture should be conducted, the discovery of valerenic and hydroxyvalerenic acids. Quantitative content of sesquiterpenic acids in native samples valerian tinctures varies widely (2,96·10$^{-4}$ to 0.028 %), so it can't be used as a quantitative criterion of quality of tincture.

**Key words:** tincture of valerian, chromatographic methods, sesquiterpenic acids, markers of identification.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром*
УДК 615.322:66.061.54+577.15/.17

# ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЕКСТРАКТАХ ЛИСТЯ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ

**©О. З. Барчук, Л. В. Вронська**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*
*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме**: проведено аналіз екстрактів листя чорниці звичайної, визначено вміст поліфенолів, проантоціанідинів та арбутину, досліджено залежність їх вмісту від концентрації спирту етилового.

**Ключові слова**: поліфеноли, проантоціанідини, арбутин, екстракти, листя, чорниця звичайна.

**Вступ**. Важливим завданням фармацевтичної науки є пошук та створення лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Однією з рослин, що широко використовується в медицині, є чорниця звичайна (Vaccinium myrtillus L.) – багаторічний чагарник з родини вересових (Ericaceaea) [1]. У листі чорниці звичайної переважають флавоноїди (похідні кверцетину та кемферолу), проантоціанідини, дубильні речовини, фенольні сполуки – неоміртилін, міртилін (2 %), арбутин (1 %), тритерпени (олеанолова та урсулова кислоти), вітаміни групи В, каротиноїди, органічні кислоти [1-3]. У медичній практиці листя чорниці звичайної виявляє протидіабетичну активність [3] , С- і Р-вітамінну активність. Листя чорниці – основа багатьох протидіабетичних зборів, ефективних при інсулінозалежному цукровому діабеті [3]. Встановлено сприятливий вплив листя чорниці на процес окисного фосфорилювання в мітохондріях печінки [4, 5]. При атеросклерозі листя чорниці проявляє мембраностабілізувальну і колагенстабілізувальну активність на стінки судин, що сприяє зменшенню кількості склеротичних бляшок, не впливаючи на рівень холестерину [3, 5]. Настій з листя чорниці призначають в нефрології та урології при уретритах, пієлітах, циститах, у зборах – при ниркокам'яній та жовчнокам'яній хворобах [3].

В Україні існує велика сировинна база чорниці, тому актуальним є напрямок з розробки якісних і доступних вітчизняних препаратів рослинного походження на її основі. Мета роботи – визначити вміст поліфенолів, проантоціанідинів і арбутину в екстрактах листя чорниці звичайної, отриманих за допомогою екстрагентів із різним вмістом спирту етилового.

**Методи дослідження**. Кількісне визначення поліфенолів [6, 7], суми проціанідинів [8] проводили методом спектрофотометрії за модифікованими нами методиками, наведеними нижче. Запис спектрів та вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі Carry-50. Кількісне визначення арбутину проводили титриметричним методом [9].

Екстракти листя чорниці отримували шляхом реперколяції, використовуючи сировину – листя чорниці звичайної, зібрану в серпні 2010 р. в Івано-Франківській області (с. Витвиця) і застосовуючи як екстрагенти воду і спиртові розчини різної концентрації. Для всіх отриманих екстрактів зберігалось однаковим екстракційне співвідношення сировина – екстракт. Таким чином нами одержано 11 рідких екстрактів, які в подальшому аналізували на вміст біологічно активних речовин (БАР).

Усі використовувані реактиви та розчини реагентів готували згідно з методиками, наведеними у ДФУ [10] або їх опис наведено одразу у методиці, де реагент застосовується.

**Результати й обговорення.** Фармакологічна активність листя чорниці звичайної зумовлена комплексом БАР, які присутні у цій лікарській рослинній сировині. Нами зроблено спробу дослідити динаміку вмісту окремих з них залежно від концентрації спирту етилового в екстрагенті, використовуваному для отримання екстракту. Показниками якості екстрактів нами обрано вміст поліфенолів, проантоціанідинів і арбутину. Для кількісного визначення БАР застосовували відомі методики, але зі змінами, тому наводимо їх детальний опис.

**Методика кількісного визначення поліфенолів в екстрактах листя чорниці звичайної.**

*Випробуваний розчин.* До аліквотної частини розчину досліджуваного спиртового екстракту, достатню для отримання оптичної густини в межах 0,2–0,6, додають 1,0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву Р, 10,0 мл води Р і доводять об'єм розчину до 25,0 мл розчином 290 г/л натрію карбонату Р. Через 30 хв вимірюють оптичну густину розчину при довжині хвилі

760 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

*Приготування стандартного розчину*: безпосередньо перед випробуванням 50 мг пірогалолу Р розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5,0 мл одержаного розчину доводять водою до об'єму 100.0 мл. Суміш 2,0 мл одержаного розчину, 1,0 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву і 10.0 мл води доводять розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25,0 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину розчину при довжині хвилі 760 нм, використовуючи як компенсаційний розчин воду.

Вміст поліфенолів (Х) у рідкому екстракті, в перерахунку на пірогалол, у відсотках (Х), розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot P}{10 \cdot A_0 \cdot V_a},$$

де $A_x$ – оптична густина випробуваного розчину;

$A_0$ – оптична густина стандартного розчину пірогалолу;

$m_0$ – наважка стандартного зразка пірогалолу, в грамах;

$V_a$ – об'єм аліквоти розчину досліджуваного екстракту, взятої для приготування випробуваного розчину, в мілілітрах;

Р – кратність розведення екстракту при приготуванні розчину досліджуваного екстракту.

Результати визначення кількісного вмісту поліфенолів в екстрактах листя чорниці звичайної наведено у таблиці 1.

**Методика кількісного визначення суми проантоціанідинів в екстрактах листя чорниці звичайної.**

Аліквотну частину спиртового екстракту поміщають у конічну колбу місткістю 50 мл зі шліфом, додають 15,0 мл кислоти хлористоводневої Р1 і 10,0 мл води Р та нагрівають на киплячій водяній бані протягом 80 хв, охолоджують і фільтрують та доводять об'єм фільтрату спиртом (70 % V/V) до 100,0 мл.

*Випробуваний розчин.* 25,0 мл одержаного розчину поміщають у випарну чашку і випарюють на киплячій водяній бані до об'єму близько 3 мл і переносять у ділильну лійку місткістю 250 мл. Чашку обполіскують послідовно 10,0 мл і 5,0 мл води Р, яку потім переносять у ділильну лійку. Об'єднаний розчин струшують із трьома порціями, по 15,0 мл кожна, бутанолу Р. Бутанольні вилучення збирають у мірну колбу місткістю 50 мл, фільтруючи їх через паперовий фільтр з 5 г натрію сульфату безводного Р. Об'єм одержаного бутанольного розчину доводять до 50,0 мл, промиваючи фільтр бутанолом Р. Оптичну густину одержаного розчину вимірюють за довжини хвилі 545 нм, використовуючи як компенсаційний розчин бутанол Р.

Вміст проантоціанідинів (Х) у рідкому екстракті, в перерахунку на ціанідину хлорид, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X = \frac{2 \cdot A_x \cdot 100}{75 \cdot V_a},$$

де $A_x$ – оптична густина досліджуваного розчину;

75 – питомий показник поглинання ціанідину хлориду за довжини хвилі 545 нм;

$V_a$ – об'єм аліквоти досліджуваного екстракту, взятої для аналізу, у мілілітрах.

За вказаних умов в електронному спектрі поглинання випробуваного розчину спостерігали максимум поглинання за довжини хвилі (545 ± 2) нм (рис. 1).

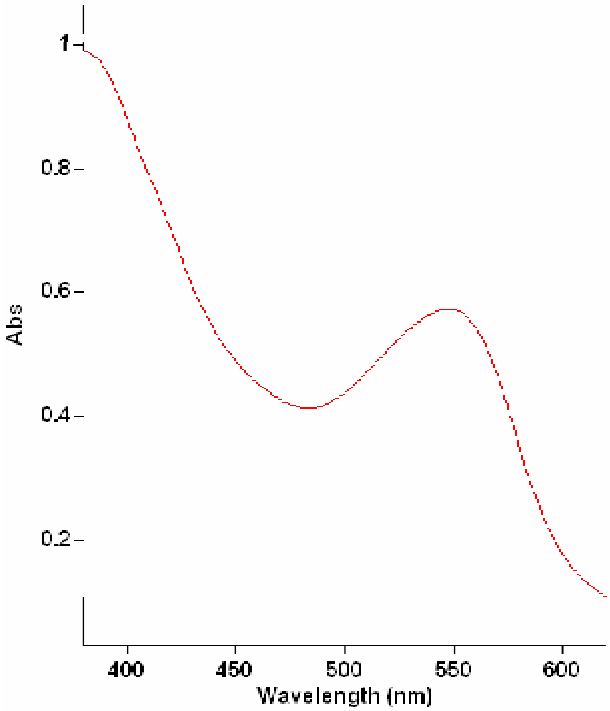



***Рис. 1.*** Електронний спектр поглинання випробуваного розчину в умовах кількісного визначення проантоціанідинів в екстрактах листя чорниці звичайної.

Результати визначення вмісту суми проантоціанідинів в екстрактах листя чорниці звичайної наведено у таблиці 1.

**Методика кількісного визначення арбутину в екстрактах листя чорниці звичайної.**

Аліквотну частину досліджуваного спиртового екстракту поміщають у конічну колбу місткістю 200 мл зі шліфом і додають 3 мл розчину свинцю (II) ацетату основного Р, 50,0 мл води Р. Кол-

бу приєднують до зворотного холодильника і нагрівають на киплячій водяній бані до повної коагуляції осаду. Гарячий розчин фільтрують в конічну колбу місткістю 200 мл через паперовий фільтр, промиваючи колбу і осад на фільтрі двома порціями, по 10 мл кожна, води Р. Після охолодження до фільтрату додають 1,0 мл сірчаної кислоти Р. Колбу приєднують до зворотного холодильника та нагрівають на киплячій водяній бані протягом 1,5 год.

Одержаний розчин охолоджують і фільтрують у конічну колбу місткістю 200 мл через паперовий фільтр. До фільтрату додають 0,1 г цинкового порошку Р і струшують протягом 5 хв. Розчин нейтралізують по лакмусовому папірцю натрію гідрокарбонатом Р, після чого додають ще 2,0 г натрію гідрокарбонату Р, добре струшують протягом 5 хв. Одержану суміш фільтрують у мірну колбу місткістю 200,0 мл через паперовий фільтр, промиваючи колбу і осад на фільтрі двома порціями, по 10,0 мл кожна, води Р.

25,0 мл фільтрату переносять в колбу місткістю 500 мл, додають 200 мл води і титрують з мікробюретки 0.1 моль/л розчином йоду до появи синього забарвлення, який не зникає протягом 1 хв (індикатор – крохмаль).

Вміст арбутину (Х) у рідкому екстракті, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X = \frac{0{,}01361 \cdot V \cdot K \cdot 200 \cdot 100}{25 \cdot V_e},$$

де 0,01361 – маса арбутину, що відповідає 1 мл 0,1 моль/л розчину йоду, у грамах;

V – об'єм розчину йоду, витраченого на титрування, у мілілітрах;

K – коефіцієнт поправки до концентрації 1 моль/л розчину йоду;

$V_e$ – об'єм аліквоти досліджуваного екстракту, взятої для аналізу, у мілілітрах.

Результати визначення вмісту арбутину в екстрактах листя чорниці звичайної наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати кількісного визначення поліфенолів, проантоціанідинів та арбутину в екстрактах листя чорниці звичайної

| Концентрація спирту в екстрагенті, % | Вміст поліфенолів, % | Вміст проантоціанідинів, $x10^3$, % | Вміст арбутину, $x10^2$, % |
|---|---|---|---|
| 0 | 1,36 | 0,08 | 3,27 |
| 10 | 2,05 | 0,09 | 4,08 |
| 20 | 2,54 | 0,12 | 5,13 |
| 30 | 2,34 | 0,14 | 6,96 |
| 40 | 3,20 | 0,40 | 7,56 |
| 50 | 3,58 | 5,01 | 9,32 |
| 60 | 3,67 | 3,52 | 5,05 |
| 70 | 3,34 | 2,71 | 3,66 |
| 80 | 2,62 | 2,05 | 1,88 |
| 90 | 2,27 | 2,71 | 1,69 |
| 96 | 1,88 | 3,21 | 0,65 |

Аналіз отриманих даних (табл. 1) дає можливість зробити висновок, що найбільша кількість поліфенольних сполук міститься в екстрактах, отриманих з використанням 60 % спирту етилового, тоді як 50 % спирт етиловий є кращим екстрагентом проантоціанідинів та арбутину з листя чорниці звичайної. Дані результати можна використовувати при розробці технології екстрактів з листя чорниці звичайної, а також з аналітичною метою – при отриманні спиртових витягів для подальшого контролю якості даної лікарської сировини.

**Висновки.** 1. Запропоновано спектрофотометричні методики кількісного визначення поліфенольних сполук, проантоціанідинів і титриметричну методику визначення арбутину в екстрактах листя чорниці звичайної, які також можна застосовувати при аналізі сировини – листя або пагонів чорниці звичайної.

2. Аналіз залежності вмісту БАР в екстрактах від концентрації використаного для отримання екстракту екстрагента показує, що екстрагентом поліфенольних сполук з листя чорниці звичайної слід обирати 60 % спирт етиловий, а екстракцію проантоціанідинів та арбутину необхідно здійснювати 50 % спиртом етиловим.

**Література**

1. Яковлева Г. П. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Под ред.. Г. П. Яковлева, К. Ф. Блиновой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2004. – С. 551–554.

2. Оптимизация условий экстрагирования природных антиоксидантов из растительного сырья / Н. И. Базыкина, А. Н. Николаевский, Т. А. Филипенко [и др.] //

Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – № 2. – С. 46–49.
3. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині: навчальний посібник / А. Я. Кобзар. – К.: Медицина, 2007. – С 311–313.
4. Пономаренко Т. М. Вплив водорозчинної субстанції й одержаних з неї таблеток з різними термінами зберігання на перебіг експериментальної уремії / Т. М. Пономаренко // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 5. – С. 98–102.
5. Макро- і мікроелементи брусниці, буяхів, чорниці та мучниці / М. Г. Марсов, М. С. Фурса, Т. А Горохова [та ін.] // Фармацевтичний журнал. –2004. – № 3. – С. 102–104.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
7. Бензель І. Л. Стандартизація листя скумпії звичайної / І. Л. Бензель // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 4, вип. XXII. – С. 11–12.
8. Farmakopea Polska VIII. Monografia 01/2008:1602 Myrtilli fructus recens. – Warszawa: Polske Towarzystwo Farmaceutyczne, 2008. – S. 2385.
9. Государственная фармакопея СССР. – Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССЗ. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНИХ ВЕЩЕСТВ В ЭКСТРАКТАХ ЛИСТЬЕВ ЧЕРНИКИ ОБЫКНОВЕННОЙ

**О. З. Барчук, Л. В. Вронска**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*
*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме**: проведен анализ экстрактов листьев черники обыкновенной, определено содержание полифенолов, проантоцианидинов и арбутина, исследована зависимость их содержания от концентрации спирта этилового.

**Ключевые слова**: полифенолы, проантоцианидины, экстракты, листя, черника обыкновенная.

## THE DETERMINATION OF THE CONTENT OF BIOLOGICALY ACTIVE SUBSTANCES IN VACCNIUM MYRTILLUS LEAVES EXTRACTS

**O. Z. Barchuk, L. V. Vronska**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*
*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the analys is of extracts leaves Vaccinium myrtillus has been conducted, the content of polyphenols, proantocyanins and arbutin has been determined, the dependence between their content and ethanol concentration has been investigated.

**Key words:** polyphenols, proantocyanins, arbutine, leaves, extracts, Vaccinium myrtillus.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком*

УДК 615.03:(616.9+616.1/.8)

# СУЧАСНА ТЕНДЕНЦІЯ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМ І НЕІНФЕКЦІЙНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ОДНОЧАСНО: ФАРМАЦЕВТИЧНА СКЛАДОВА

**©А. І. Бойко**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** розглянуто проблемні питання опрацювання методології фармацевтичних, організаційно-економічних та інформаційних досліджень для оптимізації фармацевтичної допомоги хворим, у яких одночасно діагностовано цукровий діабет і туберкульоз.

**Ключові слова:** доказова фармація, фармацевтична допомога, хворі одночасно з цукровим діабетом і туберкульозом, взаємодія гіпоглікемічних та протитуберкульозних лікарських засобів, база знань.

**Вступ.** Сучасна охорона здоров'я акцентує увагу на двох фундаментальних напрямах: лікування неінфекційних захворювань та боротьба з інфекційними хворобами. ВООЗ проведено Першу глобальну міністерську конференцію із боротьби з неінфекційними хворобами (квітень 2011 р.) [10]. У вересні 2011 р. на Нараді високого рівня Генеральної Асамблеї ООН прийнято «Політичну декларацію з профілактики неінфекційних хвороб та боротьби з ними» [12], а на засіданні Європейського регіонального комітету ВООЗ затверджено «Комплексний план дій з профілактики та боротьби з туберкульозом з множинною та широкою лікарською стійкістю у Європейському регіоні на 2011 – 2015 рр.» [8].

Недостатньо вивченим питанням, що на даний час знаходиться в полі зору медичної науки, є індивідуалізація лікування хворих, які одночасно мають інфекційну та неінфекційну патологію. Зокрема, цукровий діабет (ЦД) як хронічне неінфекційне імуносупресорне захворювання, часто є фоновим для інфекційних патологій, зокрема, туберкульозу (ТБК). У доповіді Генерального секретаря ООН наголошено, що при обстеженні на ТБК у 22 країнах (80 % загальної кількості хворих у світі), одночасне захворювання на ЦД та ТБК діагностовано у 10 % випадків [14].

Відповідним завданням доказової фармації є обґрунтування раціонального та безпечного використання лікарських засобів (ЛЗ), передусім, специфічної дії, які хворий повинен приймати при наявності двох (або більше) патологій. Таким чином, класична фармацевтична проблема вивчення наслідків взаємодії різних ЛЗ набуває ще більшої актуальності.

До фундаментальних системних знань доказової фармації повинні належати, на наш погляд, узагальнення фармацевтичної інформації про взаємодію ЛЗ специфічної дії (що належать до різних фармакологічних груп), які рекомендовані доказовою медициною та включені в Національні, Державні формуляри, відповідні стандарти лікування тощо.

Мета роботи – розглянути проблемні питання опрацювання методології фармацевтичних, організаційно-економічних та інформаційних досліджень для оптимізації фармацевтичної допомоги хворим, у яких одночасно діагностовано цукровий діабет і туберкульоз.

**Методи дослідження.** При проведенні дослідження інтегровано використано методи фармацевтичної інформатики (семантичного аналізу фармацевтичних інформаційних джерел з різними рівнями доказовості, створення фармацевтичних комп'ютерних баз знань) та доказової фармації (пошуку доказової інформації про лікарські засоби, систематизацію отриманої доказової інформації та трансформацію її у доказові фармацевтичні знання) опрацьовані нами у попередніх публікаціях [4] .

**Результати й обговорення.** ЦД – соціально важливе хронічне захворювання, яке має значні темпи поширення. Так, згідно з даними Міжнародної Федерації Діабету, в 2010 році у світі було 285 млн хворих на ЦД, у серпні 2011 р., в Інформаційному бюлетені ВООЗ констатовано 346 млн таких хворих [7], а у 5-му випуску Атласу Діабету (5th edition Diabetes Atlas, 2011) – 366 млн хворих на ЦД у світі [33].

Генеральна Асамблея ООН у 2006 р. прийняла «Резолюцію про цукровий діабет» [11], в рамках Глобального Форуму ВООЗ «Прийняття заходів по боротьбі з неінфекційними хворобами» (2011 р.) актуалізовано питання та конкретизовано шляхи боротьби з поширенням ЦД [6].

Кількість хворих на ЦД в Україні перевищує 1 млн 200 тис. зі стійкою негативною тенденцією до зростання. Постановою Кабінету Міністрів від 19.08.2009 р. № 877 затверджено Державну цільову програму «Цукровий діабет», одним із завдань якої є належне лікарське та інформаційне забезпечення фармакотерапії при цьому захворюванні [13].

У квітні 1993 р. ВООЗ оголосила ТБК хворобою глобального масштабу. За її даними, третина населення планети (близько 1,9 млрд осіб) інфікована мікобактерією туберкульозу, з них близько 60 млн – хворі на ТБК [15]. У 1995 р. в Україні офіційно зареєстровано епідемію туберкульозу, а в 2001 р. Указом Президента України затверджено Національну програму боротьби з туберкульозом [16]. Законом України в 2007 р. затверджено Загальнодержавну програму протидії захворюванню на туберкульоз у 2007 – 2011 роки [18]. Згідно з даними Європейської бази ВООЗ захворюваність на ТБК в Україні у 2009 р. становила 82,4 на 100 тис. населення [17].

Поширення ЦД (366 млн хворих) та ТБК (60 млн хворих) у світі, оприлюднені ООН та ВООЗ результати епідеміологічних досліджень цих захворювань, дозволяють зробити припущення, що у світовому масштабі кількість ЦД-ТБК асоційованих хворих сягає 6 млн. Безперечно, фоновий ЦД значно ускладнює лікування хворих на ТБК, а інфекційні захворювання, у свою чергу, також утруднюють лікування цукрового діабету.

У квітні 2011 р. ВООЗ та Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями (International Union Against TB and Lung Disease) виступили з новою ініціативою створення Структури з співпраці для лікування хворих, у яких спостерігається ТБК та ЦД одночасно (Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes) [32], доказовою базою якої стали експертні оцінки висококваліфікованих спеціалістів у галузі діабетології та фтизіатрії та три системних огляди з наступними результатами:

1. ЦД пов'язаний з ризиком активного ТБК (в дослідженнях «випадок–контроль» та когортних дослідженнях). Асоціативний зв'язок між недостатнім контролем цукру в крові та ризиком виникнення ТБК ймовірний, але потрібно проведення додаткових досліджень для його доведення.

2. ЦД впливає на декілька ключових результатів лікування ТБК, підвищує ризик смертності від ТБК та ризик повторного захворювання на ТБК. ЦД може асоціюватися зі зниженням концентрації рифампіцину, що пов'язано із взаємодією з гіпоглікемічними препаратами. ЦД – фактор ризику токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на печінку. Таким чином, зниження концентрації протитуберкульозних препаратів та збільшення їх токсичного впливу на печінку можуть впливати на показники перебігу ТБК та смертності від нього. Отримані дані свідчать про необхідність підвищеної уваги до лікування ТБК у хворих на ЦД, що повинно включати тестування на ЦД, покращений контроль за рівнем глюкози, посилений клінічний та терапевтичний контроль.

3. Рівень захворюваності та поширення ТБК був вищий у когорті хворих на ЦД, ніж в загальній популяції (однак отримані значні відмінності даних показників у різних країнах) [19].

У листопаді 2011 р. CoRSUM (Коаліцією з раціонального та безпечного застосування лікарських засобів) та Асоціацією фармацевтів Республіки Молдова у м. Кишиневі проведено науково-практичну конференцію, присвячену Міжнародному дню боротьби з пневмонією, де накреслено напрями реалізації ініціативи ВООЗ та Міжнародного союзу боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями щодо створення нової Структури з співпраці для лікування хворих, у яких спостерігається ЦД та ТБК одночасно. Принципово, що на основі методів доказової фармації опрацьовано і закладено доказову базу фармацевтичної складової комплексного лікування неінфекційних та інфекційних патологій власне для цукрового ЦД та ТБК [1]. Цій проблемі була присвячена пленарна доповідь А. І. Бойка.

Узагальнюючи глобальні фактори інтегруючого впливу неінфекційного захворювання ЦД та інфекційного захворювання ТБК, можна стверджувати, що ТБК впливає на толерантність організму до глюкози та є фактором ризику виникнення ЦД (підвищує схильність до виникнення ЦД), а препарати для лікування ТБК погіршують контроль за рівнем цукру у крові хворих ЦД.

Модельний Формуляр ВООЗ (WHO Model Formulary) 2008 р. розглядає взаємодію між класичним сульфоніламідним пероральним гіпоглікемічним засобом – глібенкламідом та антибіотиком, що застосовується для лікування ТБК – рифампіцином, при якій можливе прискорення метаболізму протидіабетичного ЛЗ та зниження його ефективності. Дане видання має високий ступінь доказовості і визначає таку взаємодію, як «потенційно небезпечну» та вказує, що одночасного приймання вищевказаних препаратів слід уникати [36].

У результаті численних досліджень в цьому напрямку, проведеними M. Niemi, J.Backman та співавт. (2003), виявлено, що рифампіцин як потужний індуктор ферментного метаболізму (системи цитохромів Р450 та ферментів II фази)

може значно пришвидшувати метаболізм ЛЗ в організмі, а тому впливати на терапевтичний ефект інших препаратів [28].

За даними S. Atkin, E. Masson та співавт. (1992), M. Niemi, J.Backman та співавт. (2003), рифампіцин безпосередньо чи опосередковано (через взаємодію з пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами) впливає на рівень цукру в крові у хворих на ЦД [23, 26].

Згідно з результатами досліджень M. Niemi, J.Backman та співавт. (2001), сучасні сульфоніламідні пероральні гіпоглікемічні засоби глібурид та гліпізид метаболізуються системою цитохром Р450 (CYP2C9), а тому активно взаємодіють з рифампіцином. При такій взаємодії концентрація глібуриду у крові хворих на ЦД зменшується на 39 %, а гліпізиду – на 22 % порівняно з тими, що не приймали рифампіцин. Очевидно, що при такому зменшенні концентрації гіпоглікемічних препаратів відбувається підвищення рівня цукру у крові [23].

За даними J. Park, K. Kim та співавт. (2004), M. Niemi, J.Backman та співавт. (2004), T. Jaakkola, J. Backman та співавт. (2006), тіазолідиндіони – група препаратів (розіглітазон та піоглітазон), які (з деякими застереженнями для окремих категорій хворих) застосовують у фармакотерапії ЦД. Метаболізуються ферметами CYP2C8, тому встановлено, що при одночасному прийманні з рифампіцином концентрація розіглітазону зменшується на 54–65 %, а піоглітазону – на 54 %, що значно утруднює контроль ЦД [21, 22, 27].

У результаті досліджень V. Hatorp, K. Hansen та співавт. (2003), M. Niemi, J.Backman та співавт. (2000, 2003) виявлено, що поспрандіальні регулятори глюкози репаглінід та нателінід (на сьогодні в Україні не зареєстрований) біотрансформуються під впливом CYP2C9 та CYP3A4, тому при взаємному прийманні їх з рифампіцином біодоступність змінюється: площа під кривою нателініду при одночасному прийманні з рифампіцином зменшується на 24%, репаглініду – на 31–57 %. При цьому вказано, що вплив взаємодії постпрандіальних регуляторів глюкози та рифампіцину на рівень цукру в крові потребує додаткових досліджень [20, 25, 31].

N. Takasu, T. Yamada та співавт. (1982), M. Waterhouse, C. Wilson та співавт. (2005) виявили, що рифампіцин також має прямий вплив на виникнення ранньої фази гіперглікемії навіть у осіб без ЦД [29, 30]. Рекомендації щодо лікування ТБК, спільно опрацьовані Американською торакальною асоціацією, Центром із профілактики та контролю захворювань та Асоціацією інфекційних захворювань Америки (American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America), містять дані про те, що протитуберкульозний препарат «Ізоніазид» може викликати периферичну нейропатію (одне з найтяжчих ускладнень) у хворих на ЦД, а тому потрібно призначати препарати піридоксину для зменшення токсичного впливу ізоніазиду [35].

У свою чергу, ЦД також впливає на фармакотерапію ТБК. Так, результати досліджень P. Gwilt, R. Nahhas та співавт. (1991) вказують на те, що ЦД змінює фармакокінетику та фармакодинаміку непрофільних препаратів (в т. ч. протитуберкульозних). Змінюється всмоктування ЛЗ в ШКТ, їх взаємодія з білками крові, біотрансформація та виділення з організму [34].

Дослідження H. Nijland, R. Ruslami та співавт. (2006) показало, що концентрація рифампіцину у крові хворих на ЦД була на 53% нижчою, ніж у хворих виключно на ТБК. Також у даному дослідженні отримано суперечливі дані про можливу залежність концентрації рифампіцину від рівня глюкози в крові [24].

Протягом останнього десятиліття ми проводимо системні дослідження щодо оптимізації лікарського та інформаційного забезпечення хворих на ЦД, у яких діагностовано інші інфекційні (ТБК, ВІЛ/СНІД тощо) та неінфекційні (гіпертонічна хвороба, епілепсія, психічні розлади тощо) захворювання [5, 9]. Розроблені комп'ютерні бази даних для аналізу споживання ЛЗ для лікування діабету та інформаційно-пошукові системи у сфері фармацевтичної діабетології, які містять блок «Взаємодія протидіабетичних ЛЗ з іншими препаратами» та призначені для оптимізації фармакотерапії хворих на ЦД та іншими захворюваннями (в т. ч. туберкульозом) [2].

Для актуалізації інформаційного забезпечення визначено та доведено шляхи переходу від традиційних баз даних до баз знань, розроблено концепцію бази знань «Фармацевтична діабетологія», яка дозволяє інтегрувати релевантну інформацію про взаємодію ЛЗ [3, 4].

Результати наведених вище досліджень слід розглядати як потенційний внесок у доказову фармацевтичну базу знань з системної взаємодії лікарських засобів.

**Висновки.** 1. Опрацьовано концепцію фармацевтичної складової сучасної тенденції до фармакотерапії хворих, що одночасно мають неінфекційне та інфекційне захворювання (на прикладі діабету і туберкульозу).

2.Результати представлених досліджень – потенційний внесок у доказову фармацевтичну базу знань з системної взаємодії лікарських засобів.

**Література**

1. Бойко А. И. По инициативе ВОЗ создана новая структура по сотрудничеству в области лечения и контроля туберкулеза и диабета / А. И. Бойко // MEDEX. – 2011. – № 100. – С. 7–8. – Режим доступу: www.corsum.info
2. Бойко А. І. Експертна оцінка індивідуальної фармакотерапії діабету за допомогою комп'ютерних баз даних / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Матеріали Першого Всеукраїнського з'їзду «Медична та біологічна інформатика і кібернетика» з міжнародною участю. – К., 2010. – С. 31.
3. Бойко А. І. Трансформація баз даних до баз знань на прикладі комп'ютерного моніторингу споживання протидіабетичних лікарських засобів / А. І. Бойко, Б. Л. Парновський // Збірник праць конференції «Медична та біологічна інформатика і кібернетика: віхи розвитку» з міжнародною участю. – К.: НМАПО імені П. Л. Шупика, 2011. – С. 43.
4. Бойко А. І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних в бази знань на прикладі створення експертних систем по взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А. І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.
5. Використання комп'ютерних інформаційно-пошукових систем і баз даних для моніторингу споживання і вивчення потреби в лікарських засобах / А. І. Бойко, О. В. Парамош, Н. А. Прилипко [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Випуск XXIII, № 4. – С. 15–16.
6. Глобальный форум ВОЗ: принятие мер для решения проблемы неинфекционных болезней // MEDEX (лекарственный бюллетень Коалиции за рациональное и безопасное применение лекарственных средств (CoRSUM)). – 2011. – Май-июнь. – С. 1. – Режим доступу: www.corsum.info
7. Диабет // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2011. – № 312. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/index.html
8. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011–2015 гг. / Европейский региональный комитет EUR/RC61/15. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/147738/wd15R_TB_111391_lko.pdf
9. Маркетинговий аналіз та проблеми оптимізації арсеналу протитуберкульозних лікарських засобів в Україні / Н. А. Прилипко, А. І. Бойко, М. В. Слабий [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 1. – С. 32–35.
10. Материалы Первой всемирной министерской конференции по здоровому образу жизни и борьбе с неинфекционными болезнями (28–29 апреля 2011 года, Москва). – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.who.int/nmh/events/moscow_ncds_ 2011/ru/index.html
11. Паньків В. І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання/ В. І. Паньків // Здоров'я України. – 2007. – № 10. – С. 47.
12. Политическая декларация совещания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (19-20 сентября 2011 г., Нью-Йорк). – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.un.org/ru/ga/ncdmeeting2011/documents.shtml
13. Постанова Кабінету Міністрів № 877 від 19.08.2009 р. «Про затвердження Державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009 – 2013 роки» // Урядовий кур'єр. – 2009. – № 164. – С. 12.
14. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними (Доклад Генерального секретаря ООН на 66 сессии Генеральной Ассамблеи ООН).– [Електронний ресурс]: Режим доступу: www.un.org/ru/ga/66/docs/ 66res.shtml
15. Процюк Р. Г. Сучасні проблеми епідемії туберкульозу в Україні: причини та шляхи її подолання / Р. Г. Процюк // Здоров'я України. – 2008. – № 16/1. – С. 63–66.
16. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Український пульмонологічний жрнал. – 2009. – № 1. – С. 5–7.
17. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник за 1998-2008 роки. – Київ, 2009. – 88 с.
18. Фещенко Ю. І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 5–8.
19. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Supporting documents / WHO. International Union Against TB and Lung Disease. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.who.int/tb/publications/2011/en/index.html
20. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy subjects / M. Niemi, J. Backman, M. Neuvonen [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – № 56. – P. 427–432.
21. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone / T.Jaakkola, J.Backman, M.Neuvonen [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2006. – № 61. – P. 70–78.
22. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects / J.Park, K.Kim, M.Kang [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – № 75. – 157–162.
23. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide / M. Niemi, J. Backman, M. Neuvonen [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2001. – № 69. – P. 400–406.
24. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes / H. Nijland, R. Ruslami, J. Stalenhoef [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2006. – № 43. – P. 848–854.
25. Hatorp V. Influence of drugs interacting with CYP3A4 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety

of the prandial glucose regulator repaglinide / V.Hatorp, K.Hansen, M.Thomsen // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2003. – № 43. – P. 649–660.
26. Increased insulin requirement in a patient with type 1 diabetes on rifampicin / S. Atkin, E. Masson, C. Bodmer [et al.] // Diabetic Medicine. – 1992. – № 10. – P. 202.
27. Niemi M. Effects of trimethoprim and rifampin on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C8 substrate rosiglitazone / M. Niemi, J. Backman, M. Neuvonen // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – № 76ю – P. 239–249.
28. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance / M. Niemi, J. Backman, M. Fromm [et al.] // Clinical Pharmacokinetics. – 2003. – № 42. – P. 819–850.
29. Resolution of insulin-requiring diabetes after cessation of chemotherapy for tuberculosis / M. Waterhouse, C. Wilson, V. White [et al.] // Journal of the Royal Society of Medicine. – 2005. – № 98. – P. 270–271.
30. Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans / N.Takasu, T. Yamada, H.Miura [et al.] // American Review of Respiratory Disease. – 1982. – № 125. – P. 23–27.
31. Rifampin decreases the plasma concentrations and effects of repaglinide / M. Niemi, J. Backman, M. Neuvonen [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2000. – № 68. – P. 495–500.
32. Taking action on the link between TB and diabetes – launch of new collaborative framework. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.who.int/tb/features_archive/diabetes_link/en/index.html).
33. The Diabetes Atlas (5th Edition). – [Електронний ресурс]: Режим доступу: http://www.idf.org/diabetesatlas/
34. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans // P. Gwilt, R. Nahhas, W. Tracewell // *Clinical Pharmacokinetics.* – 1991. – № 20. – P. 477–490.
35. Treatment of tuberculosis / American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America // MMWR Recommendations and Reports. – 2003. – № 52. – P. 1–77.
36. WHO model formulary / edit.: M. Stuart, M. Kouimtzi, S.Hill. – WHO, 2008. – 634p.

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕНДЕНЦИЯ В ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ И ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ОДНОВРЕМЕННО: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ

**А. И. Бойко**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** рассмотрены проблемные вопросы разработки методологии фармацевтических, организационно-экономических и информационных исследований для оптимизации фармацевтической помощи больным, у которых одновременно диагностированы сахарный диабет и туберкулез.

**Ключевые слова:** доказательная фармация, фармацевтическая помощь, болные сахарным диабетом и туберкулезом, взаимодействие гипогликемических и притивотуберкулезных лекарственных средств, база знаний.

## MODERN TENDENCY TO PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH INFECTIOUS AND NONCOMMUNICABLE DISEASE: PHARMACEUTICAL CONSTITUENT

**A. I. Boyko**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** the problem questions of development of methodology of pharmaceutical, organizational-economic and informative researches for optimization of pharmaceutical care for patients whith diabetes mellitus and tuberculosis were considered.

**Key words:** evidence pharmacy, pharmaceutical care, patients with diabetes mellitus and tuberculosis, drug-drug interactions between anti-TB drugs and hypoglycaemic drugs, knowledge bases.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. З. М. Мнушко*

УДК 615.21:616.831–005.1].036.8.001.36

# ОСОБЛИВОСТІ ФОРМАЛЬНОГО ТА ЕКСПЕРТНОГО VED-АНАЛІЗІВ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (НА ПРИКЛАДІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МОЗКУ)

**©О. Р. Левицька, Б. П. Громовик**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** на підставі VED/VD-аналізів використання лікарських засобів при фармакотерапії інфаркту мозку встановлено неоднозначність думок експертів щодо більшості лікарських засобів та значну розбіжність між результатами зазначених аналізів.

**Ключові слова:** VED/VD-аналізи, лікарські засоби, інфаркт мозку.

**Вступ.** Сучасний підхід до покращення фармацевтичної допомоги населенню передбачає раціональне використання лікарських засобів (ЛЗ), однією з передумов якого є їх всебічна клініко-економічна оцінка. Один із елементів такої оцінки – аналіз призначення ЛЗ на засадах індексу життєвої необхідності, що слугує основою для аргументованого вибору ЛЗ з позицій їх пріоритетності для лікувального процесу [1].

Дослідження індексу життєвої необхідності (або VEN-аналіз) знайшло широке використання у низці клініко-економічних досліджень [2, 7–11]. Нами, у свій час, було проведено аналіз клінічної практики використання ЛЗ хворими з гострою церебральною судинною патологією та їх VEN-аналіз. Для цього використано формальний підхід, при якому ЛЗ присвоювали лише два індекси: V (життєво важливі ЛЗ) та N (другорядні). Індекс V присвоювали ЛЗ, наявним у Державному формулярі лікарських засобів (2009 р.), індекс N – усім іншим ЛЗ. VN – аналіз дозволив установити, що до групи життєво важливих увійшло 23 ЛЗ [5].

Вартими уваги, на нашу думку, є міркування зарубіжних науковців стосовно об'єктивності критеріїв VEN-аналізу, і, як наслідок, неоднозначності їх інтерпретації [6]. Ймовірно, саме з цим можна пов'язати модифікацію назви цього методу, коли замість абревіатури VEN пропонується абревіатура VED (де D – Desirable, бажаний). Така заміна передбачає більший ступінь однозначності, коли замість терміну «другорядні ЛЗ» як антонім «обов'язкових», під якими розуміють сукупність життєво важливих (V) та необхідних (E) ЛЗ, пропонується термін «бажані ЛЗ». Виходячи з цих міркувань, VN – аналіз, на наш погляд, можна модифікувати у VD-аналіз. Принагідно слід зауважити, що методологія VED – аналізу уже знайшла своє застосування в наукових дослідженнях [6,12].

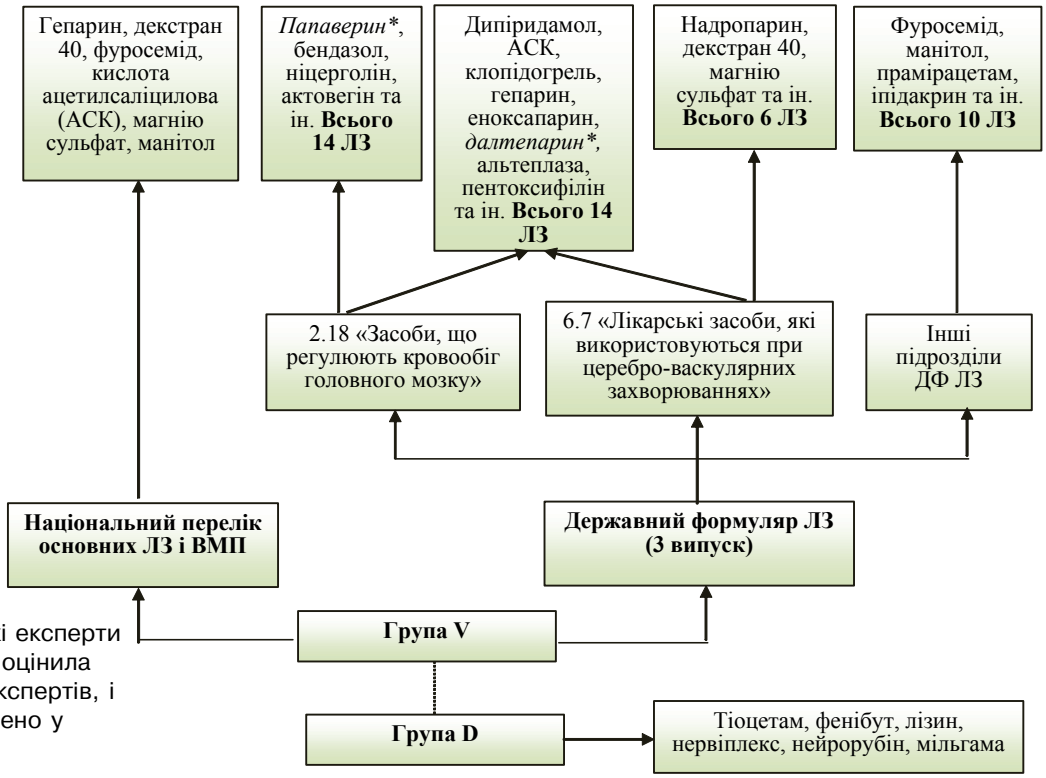
Питання порівняльного використання формального та експертного VED-аналізів на сьогодні недостатньо висвітлене. В розвиток цього напрямку досліджень нами використано підхід до визначення індексу життєвої необхідності або VED/VD-аналізи ЛЗ, призначених для фармакотерапії (ФТ) інфаркту мозку (ІМ), оскільки раніше такі дослідження не проводили.

Мета дослідження – дослідити особливості застосування VED/VD-аналізів для оптимізації вибору ЛЗ, призначених для фармакотерапії ІМ.

**Методи дослідження.** Методи – спостереження, VED/VD-аналізів, статистики, узагальнення. Об'єктами досліджень слугували первинна інформація з 62 анкет експертної оцінки лікарів-неврологів про 52 ЛЗ, що використовуються для ФТ ІМ, за торговими назвами (27 за міжнародними непатентованими назвами (МНН), які оцінили від 21,0 до 58,3 % експертів та інформація з Національного переліку основних ЛЗ і виробів медичного призначення (ВМП) [4] та Державного формуляра лікарських засобів України (випуск 3) (ДФ ЛЗ) [3].

**Результати й обговорення.** Національний перелік основних ЛЗ і ВМП включає 6 ЛЗ із досліджуваних, а саме: гепарин, декстран 40, фуросемід, кислоту ацетилсаліцилову (АСК), магнію сульфат та манітол (рис. 1). Ці ж ЛЗ включено і в ДФ ЛЗ.

Щодо ДФ ЛЗ, то в першому його випуску в розділі «Неврологія» окремим підрозділом була виділена інформація про ЛЗ для лікування гострого ІМ. У третьому випуску ДФ ЛЗ структура розділу «Неврологія» повністю змінена, тому інформація про ЛЗ, призначені для ФТ ІМ, знаходиться в підрозділах 2.18 «Засоби, що регулюють кровообіг головного мозку», 6.7 «Лікарські за-




**Примітка.** *– ЛЗ, які експерти не оцінювали або їх оцінила невелика кількість експертів, і тому ці ЛЗ не включено у порівняння.

***Рис. 1.*** Результат розподілу ЛЗ на групи внаслідок VD-аналізу.

соби, які використовуються при цереброваскулярних захворюваннях» та інших підрозділах ДФ ЛЗ. Позаяк зазначені вище підрозділи містять ЛЗ, які призначені для ФТ різних цереброваскулярних захворювань, до групи V було включено лише ті, що використовуються для ФТ ІМ. Групу D склали ЛЗ, які були оцінені експертами, але котрі відсутні в Національному переліку основних ЛЗ і ВМП та ДФ ЛЗ (3 випуск). При VD-аналізі приналежність до окремої групи встановлено для МНН або загальноприйнятої назви ЛЗ, тоді як при VED – розподіл було здійснено для окремих торгових назв (ТН) ЛЗ. Результати VED-аналізу представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Результати VED-аналізу

| МНН | Торгова назва ЛЗ | Кількість експертів | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | оцінили ЛЗ,% | віднесли ЛЗ до груп, абс. | | |
| | | | V | E | D |
| Альтеплаза | Актилізе, пор.д/п інфузій | 25,8 | 12 | 4 | 0 |
| Гепарин | Гепарин р-н для ін'єкцій | 41,9 | 12 | 12 | 2 |
| Надропарин | Фраксипарин ФОРТЕ, р-н для ін'єкцій | 33,9 | 9 | 11 | 1 |
| | Фраксипарин®, р-н для ін'єкцій | 30,6 | 10 | 8 | 1 |
| | Всього | | 19 | 19 | 2 |
| Еноксапарин | Клексан, р-н для ін'єкцій | 32,3 | 10 | 9 | 1 |
| АСК | Аспекард, табл. | 40,3 | 6 | 16 | 3 |
| Клопідогрель | Атерокард, табл. | 22,6 | 5 | 7 | 2 |
| | Плавікс, табл. | 21,0 | 4 | 7 | 2 |
| | Всього | | 9 | 14 | 4 |
| Дипіридамол | Дипіридамол, р-н для ін'єкцій | 24,2 | 3 | 7 | 5 |
| | Дипіридамол табл. | 22,6 | 3 | 7 | 4 |
| | Курантил 25, драже | 24,2 | 3 | 8 | 4 |
| | Всього | | 9 | 22 | 9 |
| Пентоксифілін | Латрен, р-н для інф. | 22,6 | 4 | 9 | 1 |
| | Пентоксифілін, р-н для ін'єкцій | 45,2 | 12 | 14 | 2 |

Продовження табл. 1

| МНН | Торгова назва ЛЗ | Кількість експертів | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | оцінили ЛЗ,% | віднесли ЛЗ до груп, абс. | | |
| | | | V | E | D |
| Пентоксифілін | Трентал, р-н для ін'єкцій | 51,6 | 9 | 21 | 2 |
| | Агапурин, табл. пролонг. дії | 21,0 | 3 | 7 | 3 |
| | Вазоніт, табл. ретард | 21,0 | 2 | 7 | 1 |
| | Пентоксифілін, табл. | 38,7 | 6 | 15 | 3 |
| | Всього | | 30 | 58 | 9 |
| Ніцерголін | Серміон, табл. | 45,2 | 6 | 18 | 4 |
| | Ніцерголін, табл. | 21,0 | 3 | 9 | 1 |
| | Всього | | 9 | 27 | 5 |
| Бендазол | Дибазол, р-н для ін'єкцій | 38,7 | 8 | 13 | 3 |
| Фуросемід | Фуросемід, р-н для ін'єкцій | 54,8 | 16 | 15 | 3 |
| | Лазикс, р-н для ін'єкцій | 38,7 | 13 | 10 | 1 |
| | Фуросемід, табл. | 35,5 | 8 | 13 | 1 |
| | Всього | | 37 | 38 | 5 |
| Манітол | Маніт, р-н для інфузій | 43,5 | 20 | 4 | 3 |
| Декстран 40 | Реополіглюкін, р-н інфузій | 35,5 | 9 | 11 | 2 |
| | Р-н Рінгера, р-н для інфузій | 33,9 | 11 | 10 | 0 |
| | Реосорбілакт, р-н для інфузій | 38,7 | 12 | 11 | 1 |
| | Церебролізин, р-н для ін'єкцій | 58,1 | 13 | 19 | 4 |
| Цитиколін | Цераксон, р-н д/ін., р-н для перор. заст. | 53,2 | 14 | 16 | 3 |
| | Сомазина, р-н д/ін., р-н для перор. заст. | 21,0 | 6 | 5 | 2 |
| | Всього | | 20 | 21 | |
| Магнію сульфат | Магнію сульфат, р-н для ін'єкцій | 54,8 | 15 | 15 | 4 |
| Пірацетам | Пірацетам табл., капс., р-н д/ін. | 40,3 | 7 | 17 | 1 |
| | Ноотропіл, капс. | 27,4 | 4 | 13 | 0 |
| | Луцетам, табл., р-н для ін'єкцій | 40,3 | 7 | 17 | 1 |
| | Всього | | 18 | 47 | 2 |
| | Тіоцетам, табл., р-н для ін'єкцій | 35,5 | 5 | 15 | 2 |
| Прамірацетам | Прамістар,табл. | 32,3 | 4 | 15 | 1 |
| Вінпоцетин | Кавінтон, табл., р-н для ін'єкцій | 48,4 | 13 | 16 | 1 |
| | Кавінтон-Форте, табл. | 41,9 | 8 | 16 | 2 |
| | Вінпоцетин, табл., р-н для ін'єкцій | 27,4 | 3 | 13 | 1 |
| | Всього | | 24 | 45 | 4 |
| Фенібут | Ноофен, табл. | 35,5 | 5 | 12 | 6 |
| Гамма-аміномасляна кислота | Аміналон, капс. | 22,6 | 5 | 5 | 4 |
| Гліцин | Гліцисед, табл. | 37,1 | 4 | 10 | 9 |
| Тіотріазолін | Тіотріазолін, табл., р-н для ін'єкцій | 51,6 | 8 | 17 | 7 |
| Етилметилгідроксипіридину сукцинат | Мексидол, табл., р-н для ін'єкцій | 29,0 | 4 | 11 | 3 |
| Іпідакрин | Нейромідин, табл., р-н для ін'єкцій | 45,2 | 8 | 16 | 4 |
| Неостигмін | Прозерин, р-н для ін'єкцій | 48,4 | 8 | 18 | 4 |
| Лізин | L-лізину есцинат, р-н для ін'єкцій | 53,2 | 15 | 14 | 4 |
| | Нервіплекс, р-н для ін'єкцій | 35,5 | 6 | 9 | 7 |
| | Нейрорубін, табл., р-н для ін'єкцій | 45,2 | 7 | 15 | 6 |
| | Мільгама, р-н для ін'єкцій | 33,9 | 5 | 10 | 6 |
| | Актовегін, табл., р-н для ін'єкцій | 58,1 | 8 | 22 | 6 |
| Мілдронат | Мілдронат, капс., р-н для ін'єкцій | 50,0 | 6 | 18 | 7 |

Нами досліджено також особливості експертної оцінки окремих ТН ЛЗ в межах однієї МНН. Встановлено, що у деяких випадках думка експертів стосовно окремих ТН в межах певної МНН збіглася із сумарною оцінкою по групі (наприклад, для надропарину (Фраксипарин, Фраксипарин форте), клопідогрелю (Атерокард, Плавікс), дипіридамолу (Дипіридамол, Курантил), цитиколіну (Цераксон, Сомазина), пірацетаму (Пірацетам, Ноотропіл, Луцетам), вінпоцетину (Кавінтон, Кавінтон форте, Вінпоцетин). Пентоксифілін експерти сумарно віднесли до групи Е. При цьому в межах цієї МНН Латрен, Трентал, Вазоніт та Агапурин, на думку експертів, є необхідними ЛЗ (група Е), а Пентоксифілін – або життєво важливим (V), або необхідним (Е), оскільки майже однакова кількість експертів так їх оцінила. Стосовно Фуросеміду в експертів також нема одностайності: сумарно приблизно однакова кількість експертів вважають його або життєво важливим (V), або необхідним (Е). При цьому Лазикс (р-н д/ін.) вони віднесли до групи V, Фуросемід (табл.) – до групи Е, а Фуросемід (р-н д/ін.) – до обох груп. Як бачимо, в межах однієї МНН експертна оцінка окремих ТН відрізнялася.

За результатами проведеного дослідження усі ЛЗ було розподілено на 7 кластерів (табл. 2):

**Таблиця 2.** Матриця VED/VD-аналізів

| | V | E | D |
|---|---|---|---|
| **V** | 1 2 | 3 4 | |
| **D** | 5 | 6 7 | |

1. ЛЗ, які згідно з VED/VD-аналізами входять до групи V: Альтеплаза, Манітол.

2. ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V, а VED – до груп V та Е: Гепарин, Еноксапарин, Пентоксифілін, Цитиколін, кислота гамма-аміномасляна, Надропарин, Магнію сульфат, Фуросемід, розчин Рінгера, Реосорбілакт.

3. ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V, а VED-аналізом – Е: Дипіридамол, кислота ацетилсаліцилова, Клопідогрель, Вінпоцетин, Пірацетам, Церебролізин, Бендазол, Мексидол, Ніцерголін, Актовегін, Декстран 40, Прамірацетам, Іпідакрин, Неостигмін, Тіотріазолін, Мілдронат.

4. ЛЗ, які за VD-аналізом входять до групи V, а VED-аналізом – Е чи D: Гліцин.

5. ЛЗ, які за VED-аналізом входять до груп V та Е, а за VD – до групи D: Лізин.

6. ЛЗ, які за VED-аналізом входять до групи Е, а за VD – до групи D: Фенібут, Нейрорубін, Мільгама, Тіоцетам.

7. ЛЗ, які за VED-аналізом входять до груп Е чи D, а за VD – до групи D: Нервіплекс.

**Висновки.** Проведено порівняльне дослідження використання ЛЗ для фармакотерапії ІМ за допомогою VED/VD-аналізів. Встановлено значну розбіжність між результатами цих аналізів. Показано, що незважаючи на перевагу у відносній простоті проведення VD-аналізу, VED-аналіз є інформативнішим і доцільнішим до використання з метою прийняття певних рішень стосовно раціоналізації ФТ, а також оптимізації вибору ЛЗ, зокрема, для створення локальних формулярів ЛЗ.

**Література**

1. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації: наукове видання / А. Б. Зіменковський, В. М. Пономаренко, О. Р. Піняжко, Т. Г. Калинюк; за наук. ред. В. М. Пономаренка. – Львів; Київ : Ліга-Прес, 2004. – 446 с.

2. Бочанова Е. Н. Оценка лечения внебольничной пневмонии с позиции ABC/VEN-анализа / Е. Н. Бочанова, Ю. А. Терещенко, С. Д. Гусев // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали III наук.-практ. конференції, 25–26 лютого 2010 р. – Харків, 2010. – С. 32–41.

3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій. МОЗ України. Центральний формулярний комітет МОЗ України. ДП «Державний експертний центр МОЗ України». – К. – 2011. – 1259 с. – Електронна версія.

4. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення: Постанова КМ України від 25 березня 2009 р. № 333. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua

5. Левицька О. Р. Аналіз клінічної практики використ-

тання лікарських засобів хворими з гострою церебральною судинною патологією / О. Р. Левицька, Б. П. Громовик, О. Б. Волоско // Фармац. журн. – 2010. – № 4. – С. 82–86.
6. Методические рекомендации про проведению ABC, VEN- и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем / Л. Е. Зиганшина, Р. Р. Ниязов, Е. И. Полубенцева [и др.]. – М., 2007. – 23 с.
7. Міщенко О. Я. Аспекти реальної практики споживання антибактеріальних препаратів за результатами інтегрованого аналізу їх продажу в аптеці / О. Я. Міщенко, С. В. Жолубак // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 4. – С. 40–44.
8. Немченко А. С. Клініко-економічний аналіз фармацевтичного забезпечення хворих на розсіяний склероз / А. С. Немченко, Ю. С. Стрельникова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (48). – С. 145–148.
9. Немятих О. Д. Інтегрований ABC/VEN/частотний аналіз споживання педіатричних препаратів в рамках регіонального ринку / О. Д. Немятих // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали III наук.-практ. конференції, 25?26 лютого 2010 р. – Харків, 2010. – С. 86?99.
10. Панфілова Г. Л. Клініко-економічний аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на ішемічну хворобу серця / Г. Л. Панфілова, Ю. В. Корж // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (48).– С. 149-154.
11. Яковлєва Л. В. Фармакоекономічний аналіз застосування лікарських препаратів для лікування депресії / Л. В. Яковлєва, О. В. Ткачова, Т. Ю. Щукіна // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали III наук.-практ. конференції, 25–26 лютого 2010 р. – Харків, 2010. – С. 147–159.
12. ABC and VED analysis in medical stores inventory control [Електронний ресурс] / R.Gupta, K.K. Gupta, B.R. Jain, R.K. Garg // MJAFI. – 2007. – Vol. 63, Issue 4. – P. 325–327. – Режим доступу: http://www.mjafi.net/article/S0377-1237(07)80006-2/abstract.

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМАЛЬНОГО И ЭКСПЕРТНОГО VED-АНАЛИЗОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (НА ПРИМЕРЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА)

**О. Р. Левицкая, Б. П. Громовик**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** на основании VED/VD-анализов использования лекарственных средств при фармакотерапии инфаркта мозга установлена неоднозначность оценок экспертов по отношению к большинству лекарственных средств и значительное различие между результатами указанных анализов.

**Ключевые слова:** VED/VD-анализы, лекарственные средства, инфаркт мозга.

## PECULIARITIES OF FORMAL AND EXPERT VED – ANALYSIS OF USE OF DRUGS (ON THE BASIS OF PHARMACOTHERAPY OF ISCHEMIC STROKE)

**O. R. Levytska, B. P. Hromovyk**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** on the basis of VED/VD-analysis of the use of drugs for the pharmacotherapy of ischemic stroke, an ambiguity of experts' opinions on the majority of the drugs and a significant discrepancy between the results of their tests were found.

**Key words:** VED/VD-analysis, drugs, ischemic stroke.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком*
УДК 614.274:615.281.211:362.123].001.36

# ОПРАЦЮВАННЯ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ (НА ПРИКЛАДІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ)

**©Н. А. Прилипко, І. Ю. Рев'яцький, Б. Л. Парновський**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** алгоритм опрацьованої методики моніторингу споживання та вивчення потреби в лікарських засобах при політерапії туберкульозу включає: виділення сукупності стаціонарних хворих для аналізу споживання; встановлення практичного арсеналу протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) при політерапії в окремих лікарських формах (ЛФ) та дозах ПТЛЗ; виявлення усіх випадків комбінацій політерапії в досліджених об'єктах; вивчення показників індивідуального споживання за кожною комбінацією політерапії; обчислення потреби на курс лікування для кожної комбінації політерапії.

**Ключові слова**: протитуберкульозні лікарські засоби, споживання ПТЛЗ, потреба в ПТЛЗ.

**Вступ.** В Україні у 1995 р. офіційно зареєстровано епідемію туберкульозу, а у 2001 р. прийнято «Національну програму боротьби з туберкульозом». Законом України затверджено Загальнодержавну програму протидії захворюванню на туберкульоз у 2007 – 2011 роках [4].

Проведено низку досліджень із фармацевтичної складової забезпечення ПТЛЗ [1, 3], одначе вони базувалися виключно на монотерапії туберкульозу. 61-ша сесія Європейського регіонального комітету ВООЗ (21.07.2011 р.) опрацювала комплексний план дій з профілактики та боротьби з туберкульозу в Європейському регіоні ВООЗ на 2011 – 2015 рр., який базується на застосуванні переважно комбінованої терапії ПТЛЗ [2]. Стратегія та сучасні стандарти лікування хіміорезистентного туберкульозу в Україні використовують політерапію, тому актуальним є вивчення процесу формування споживання ПТЛЗ при комбінованій фармакотерапії як фактора, що формує потребу в них.

Мета нашого дослідження – опрацювання методики та алгоритму моніторингу споживання і вивчення потреби в лікарських засобах при політерапії туберкульозу.

При цьому окремим завданням було промоделювати опрацьовану методику на прикладі конкретного контингенту хворих в обраних протитуберкульозних стаціонарах з використанням сучасних комп'ютерних баз даних [5].

**Методи дослідження.** Методи аналізу рецептури, інформатики, а також статистичні.

**Результати й обговорення.** При виборі контингенту хворих ми використовували рекомендації ВООЗ (2010 р.) про особливу увагу до лікування дитячого туберкульозу [6]. Тому об'єктом нашого дослідження були діти та підлітки (разом 73 особи) з Винницької, Волинської, Закарпатської, Одеської областей та м. Києва. Вказану кількість дітей і підлітків можна вважати репрезентативною, оскільки вона складає 42 % від загальної кількості таких хворих у вказаних регіонах за 2010 р. Зазначимо, що 19 хворих становили діти від 0 до 4 років, для яких існує особлива загроза хіміорезистентності [6]. Одначе фармацевтична промисловість виготовляє лише один лікарський препарат для дітей: сироп «Ізоніазид».

Взагалі в Україні на даний час не виготовляють комбіновані лікарські засоби (що включають дві і більше активних речовин). Загалом в обраних об'єктах дослідження використовують комбінації 8 ПТЛЗ, а саме: етамбутол, ізоніазид, канаміцин, парааміносаліцилова кислота, піразинамід, протіонамід, рифампіцин, стрептоміцин. Зазначені ЛЗ призначалися у 5 лікарських формах: таблетки (етамбутол, ізоніазид, піразинамід, протіонамід), капсули (рифампіцин), порошки для приготування ін'єкційних розчинів (стрептоміцин, канаміцин), сироп (ізоніазид) та розчин для інфузій (парааміносаліцилова кислота).

Наведена вище інформація вміщується в перших чотирьох елементах блок-схеми алгоритму методики аналізу споживання ПТЛЗ в умовах стаціонару (схема 1).

Для обраних 73 хворих загалом застосовувалося 14 комбінацій таких ПТЛЗ (від 2 до 5 препаратів). Нижче додається їх ранжований перелік, причому в дужках наведено кількість випадків використання такої комбінованої фармакотерапії за всіма вивченими стаціонарами: ізоніазид + рифампіцин (29); етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин (28); ізоніазид

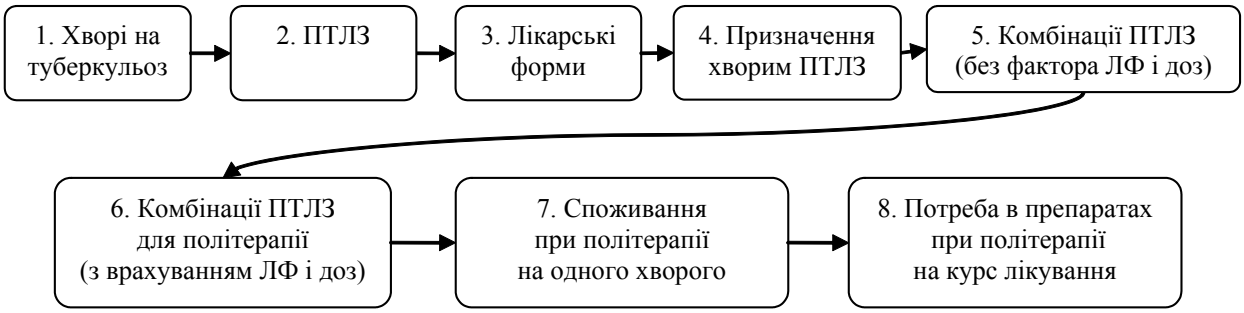



***Схема 1.*** Комбінації ПТЛЗ (без фактора ЛФ і доз).

+ піразинамід + рифампіцин + стрептоміцин (27); ізоніазид + піразинамід + рифампіцин (24); ізоніазид + піразинамід (14); етамбутол + канаміцин + піразинамід + протіонамід (10); етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин + стрептоміцин (10); етамбутол + ізоніазид + канаміцин + піразинамід + рифампіцин (10); етамбутол + піразинамід + протіонамід (3); етамбутол + ізоніазид + рифампіцин (2); ізоніазид + піразинамід + стрептоміцин (2); піразинамід + рифампіцин + стрептоміцин (1); канаміцин + піразиамід + протіонамід (1); піразинамід + канаміцин + протіонамід + ПАСК (1).

Необхідно вказати, що комбінації етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин, а також ізоніазид + піразинамід + рифампіцин, зустрічаються у всіх вивчених стаціонарах.

Тепер перейдемо до інтегрованого аналізу споживання комбінацій ПТЛЗ, що проілюструємо на прикладі 22 хворих Вінницького обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

**Таблиця 1.** Розподіл за частотою випадків комбінацій політерапії туберкульозу (Вінницька область, 2010 р.)

| № за/п | Комбінації ЛЗ | Кількість призначень |
|---|---|---|
| 1 | ізоніазид + піразинамід | 12 |
| 2 | ізоніазид + рифампіцин | 11 |
| 3 | етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин | 9 |
| 4 | ізоніазид + піразинамід + рифампіцин | 8 |
| 5 | етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин + стрептоміцин | 5 |
| 6 | ізоніазид + піразинамід + рифампіцин + стрептоміцин | 4 |
| 7 | етамбутол + піразинамід + протіонамід | 3 |
| 8 | етамбутол + ізоніазид + рифампіцин | 2 |
| 9 | ізоніазид + піразинамід + стрептоміцин | 1 |
| 10 | канаміцин + піразинамід + протіонамід | 1 |
| 11 | піразинамід + канаміцин + протіонамід + ПАСК | 1 |
| 12 | етамбутол + канаміцин + піразинамід + протіонамід | 1 |

Таким чином, з 29 комбінацій ізоніазид + рифампіцин, які призначають у протитуберкульозних лікувальних закладах, 11 припадає на Вінницьку область. Отже, частота споживання окремих комбінацій ПТЛЗ при політерапії має регіональні особливості.

*Комбінації ПТЛЗ для політерапії (з врахуванням ЛФ і доз)*

Ми встановили, що інтегрально зустрічалися 92 комбінації політерапії (з урахуванням лікарської форми і дози). При цьому загальна кількість двокомпонентних комбінацій становить 19, трикомпонентних – 22, чотирикомпонентних – 40, п'ятикомпонентних – 11.

Зокрема, для комбінації ізоніазид + рифампіцин, яку призначали 29 разів, налічується 10 варіантів ЛФ та доз: ізоніазид 0,05 + рифампіцин 0,08; ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,45 + рифампіцин 0,6; ізоніазид (сироп) 10 мл + рифампіцин 0,3; ізоніазид (сироп) 5,0 мл + рифампіцин 0,075.

Комбінація етамбутол + ізоніазид + піразинамід + рифампіцин, яка зустрічалася 28 разів, представлена 15 варіаціями доз: ізоніазид 0,07 + етамбутол 0,2 + піразинамід 0,15 + рифампіцин 0,1; ізоніазид 0,15 + етамбутол 0,6 + піразинамід 0,75 + рифампіцин 0,9; ізоніазид 0,15 + етамбутол 0,8 + піразинамід 0,75 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,2 + етамбутол 0,6 + піразинамід 0,75 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,2 + етамбутол 0,8 + піразинамід 1,0 + рифампіцин 0,3; ізоніазид 0,2 + етамбутол 0,6 + піразинамід 1,25 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,2 + етамбу-

тол 0,2 + піразинамід 0,5 + рифампіцин 0,2; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,0 + піразинамід 1,0 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,0 + піразинамід 1,25 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 2,0 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,45 + етамбутол 1,2 + піразинамід 2,0 + рифампіцин 0,6; ізоніазид 0,45 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45; ізоніазид 0,5 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45. Аналогічно визначено склад інших комбінацій з врахуванням ЛФ і доз. Вказана інформація є базовою для визначення потреби в ПТЛЗ для політерапії в стаціонарах.

Окремо слід зупинитися на 5-ти компонентних комбінаціях, які є індивідуалізованими в усіх моніторингових областях. Вказаний факт свідчить про необхідність персоніфікованого вивчення споживання лікарських засобів.

**Споживання при політерапії на одного хворого**

У даному блоці спеціальна увага була присвячена вивченню комбінацій, які припадають на початкове призначення (з якого починається фармакотерапія кожного хворого). Наведемо одержані результати на прикладі семи хворих з Вінницької області.

**Таблиця 2**. Комбінації ПТЛЗ при початковому призначенні та змінах призначень протитуберкульозної політерапії

| № за/п | Комбінації лікарських препаратів | Хворі | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | ізоніазид (сироп) 10мл + рифампіцин 0,3 | | | | 5 | | | |
| 2 | ізоніазид 0,2 + рифампіцин 0,3 | | | | 1, 4 | | | |
| 3 | ізоніазид 0,3 + рифампіцин 0,45 | 4 | 2 | 2 | | | | |
| 4 | ізоніазид 0,45 + рифампіцин 0,6 | | | | | 3 | | 4 |
| 5 | ізоніазид 0,2 + етамбутол 0,8 + рифампіцин 0,3 | | | | 3 | | | |
| 6 | ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + рифампіцин 0,45 | 3 | | | | | | |
| 7 | ізоніазид 0,2 + етамбутол 0,8 + піразинамід 1,0 + рифампіцин 0,3 | | | | 2 | | | |
| 8 | ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45 | 2 | 1 | 1 | | 1 | 1, 3 | |
| 9 | ізоніазид 0,45 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6 + стрептоміцин 1,0 | | | | | 2 | | 3 |
| 10 | ізоніазид 0,45 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,6 | | | | | | | 1 |
| 11 | ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45 + стрептоміцин 1,0 | | | | | | 2 | |
| 12 | ізоніазид 0,45 + етамбутол 0,8 + піразинамід 1,0 + рифампіцин 0,45 + стрептоміцин 1,0 | | | | | | | 2 |
| 13 | ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45 + стрептоміцин 2,0 | 1 | | | | | | |

Наведені в таблиці 2 (у стовпчиках) дані вказують, що максимально спостерігалося в одного індивідуального хворого 5 різних варіантів політерапії. Всього у вказаній таблиці подано 13 комбінацій, у двох випадках спостерігалося повернення до попередньої фармакотерапії. Важливим фактором є те, що у більш ніж половини хворих першим було призначення за порядковим № 8: ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45.

**Потреба в препаратах при політерапії на курс лікування**

Заключним результатом нашої роботи, на основі моніторингу споживання комбінацій ПТЛЗ, є визначення місячної потреби кожною з встановлених комбінацій ПТЛЗ з врахуванням лікарської форми та дози.

Для прикладу розрахунків обрали найвживанішу комбінацію № 8 з таблиці 2 з врахуванням ЛФ та доз: ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45. Потреба на курс лікування (місяць) для кожного препарату становить: ізоніазиду – 9,3 г (ізоніазид 300 мг – 31 таблетка), етамбутолу – 37,2 г (етамбутол 400 мг – 93 таблетки), піразинаміду – 46,5 г (піразинамід – 93 таблетки), рифампіцину – 13,95 г (рифампіцин 150 мг – 93 капсули).

Аналогічні розрахунки для кожного варіанту політерапії (з врахуванням ЛФ та доз) дозволяють визначати потребу на курс лікування для кожного ПТЛЗ.

На прикладі 73 хворих на туберкульоз дітей та підлітків ми встановили, що при їх політерапії використовували 92 комбінації призначень з урахуванням ЛФ та доз, тому для планування потреби ПТЛЗ при політерапії необхідно враховувати споживання за кожною окремою комбінацією з врахуванням їх лікарської форми та дози.

Запропоновано спосіб планування потреби на курс лікування на прикладі комбінації: ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45.

При обробці результатів аналізу моніторингу споживання ПТЛЗ при моно- та політерапі використовували опрацьовану нами комп'ютерну базу даних «Моніторинг використання протитуберкульозних лікарських засобів в стаціонарних умовах». Це дозволило, зокрема автоматично, виявляти випадки невідповідності доз призначених препаратів дозам готових ЛЗ, які виготовляє фармацевтична промисловість.

Зокрема у Вінницькому обласному клінічному протитуберкульозному диспансері виявлено випадки невідповідності дози призначення (мг) дозуванню готових лікарських засобів (тобто випадки, коли при прийомі хворим необхідно було навіть розкривати капсулу рифампіцину з наступним діленням її вмісту на окремі дози для прийому, ділити таблетки тощо). Рифампіцин випускається в капсулах по 150 мг, а призначали дози 50 та 75 мг.

Загалом на 151 призначення ПТЛЗ для 73 хворих невідповідність доз спостерігалось у 26 випадках. Тому, на нашу думку, вказані факти свідчать про необхідність ставити питання про актуальність екстемпорального виготовлення та дозування ПТЛЗ в умовах спеціалізованої аптеки.

**Висновки.** Доведено доцільність при плануванні потреби в ПТЛЗ для політерапії базуватися на результатах аналізу споживання вказаних препаратів на кожний індивідуальний курс призначень. Наведено алгоритм обчислення базової потреби в ПТЛЗ на курс лікування для типової комбінації: ізоніазид 0,3 + етамбутол 1,2 + піразинамід 1,5 + рифампіцин 0,45.

**Література**

1. Грушковська Д. Т. Оптимізація лікарського забезпечення хворих туберкульозом : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / Д. Т. Грушковська. – Львів, 2011. – 20 с.
2. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011 – 2015 //Европейский региональный комитет, 2011. [Електронный ресурс]. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/147738/wd15R_TB_111391_lko.pdf
3. Кулькова М. В. Разработка и использование информационно-компьютерных технологий для управления лекарственной помощью больным туберкулезом на региональном уровне (на примере республики Татарстан): автореф. ... канд. фармац. наук по специальности: 14.04.03. «Организация фармацевтического дела» / М. В. Кулькова. – Курск, 2011. – 22 с.
4. Парновський Б. Л. Проблеми інтеграції систем медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз в Україні / Б. Л. Парновський, Н. А. Прилипко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 1. – С. 40–44.
5. Фармацевтична інформатика: [монографія] / [Парновський Б. Л., Слабий М. В., Заліська О. М. та ін.]. – Львів: Кварт, 2008. – 446 с.
6. Review of the National Tuberculosis Programme in Ukraine / edited by: Pierpaolo de Colombani, Jaap Veen 2010. - 68 p. [Електронный ресурс]. Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/142369/e95006.pdf

## ОБРАБОТКА МЕТОДИКИ АНАЛИЗА ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА (НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ)

**Н. А. Прилипко, И. Ю. Ревяцкий, Б. Л. Парновский**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** алгоритм разработанной методики мониторинга потребления и изучения потребности в лекарственных средствах при политерапии туберкулеза включает: выделение совокупности стационарных больных для анализа потребления, установление практического арсенала противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛЗ) при политерапии в отдельных лекарственных формах (ЛФ) и дозах ПТЛЗ; выявление всех случаев комбинаций политерапии в исследованных объектах, изучение показателей индивидуального потребления по каждой комбинации политерапии; вычисления потребности на курс лечения для каждой комбинации политерапии.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные лекарственные средства, потребление ПТЛЗ, потребность в ПТЛЗ.

# PROCESSING OF THE TECHNIQUE OF THE ANALYSIS OF CONSUMPTION OF DRUGS IN THE CONDITIONS OF THE HOSPITAL (ON THE EXAMPLE OF ANTITUBERCULAR PREPARATIONS)

**N. A. Prylypko, I. Yu. Revyatskyi, B. L. Parnovskyi**

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** the algorithm of the developed technique of monitoring of consumption and studying of requirement for drugs at tuberculosis polytherapy includes: allocation of set of inpatients for the consumption analysis, an establishment of a practical arsenal of antituberculosis drugs at polytherapy in separate medicinal forms and doses; revealing of all cases of combinations of polytherapy in the investigated objects, studying of indicators of individual consumption on each combination of polytherapy; requirement calculations on course of treatment for each combination of polytherapy.

**Key words:** antituberculosis drugs, consumption antituberculosis drugs, requirement in antituberculosis drugs.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком*
УДК 615.2/3:658.8

# МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**©О. І. Онишків, М. М. Васенда**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме**: у статті наведено результати маркетингових досліджень вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, які зареєстровано на території України і дозволено до застосування у медичній практиці.

**Ключові слова**: гастроентерологічні лікарські засоби, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок.

**Вступ**. Актуальність проблем сучасної гастроентерології пов'язана з підвищенням рівня захворюваності та поширення патології органів травлення, їх прогресуючим перебігом, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації і смерті хворих.

Серед населення України у 2010 р. захворювання органів травного каналу займають третє місце (9,6 %) в структурі хвороб внутрішніх органів, поступаючись лише хворобам системи кровообігу (30,63 %) та органів дихання (20,58 %). У структурі поширення хвороб органів травлення на виразку шлунка та дванадцятипалої кишки припадає 12,83 % [1]. Висока захворюваність, часті рецидиви, тривала непрацездатність хворих – все це дозволяє вважає проблему виразкової хвороби найактуальнішою у сучасній медицині [5, 6].

З огляду на вищевказане актуальними є маркетингові дослідження сучасного стану вітчизняного ринку лікарських засобів (ЛЗ) для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Моніторинг розвитку даного сегмента українського ринку за останні роки засвідчив необхідність його проведення з метою розробки рекомендацій щодо удосконалення асортименту досліджуваної групи ЛЗ [2, 3].

Мета роботи – маркетингове вивчення сучасного стану вітчизняного фармацевтичному ринку лікарських засобів для лікування хвороб органів травлення, а саме препаратів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

**Методи дослідження.** Загальноприйняті статистичні та маркетингові дослідження паперових і електронних джерел інформації щодо препаратів даної фармакологічної групи.

**Результати й обговорення.** При маркетинговому вивченні вітчизняного ринку гастроентерологічних лікарських засобів (ГЕЛЗ) дотримувались АТХ класифікаційної системи, відповідно до якої дані ЛЗ належать до групи А02 «Препарати для лікування кислотозалежних захворювань». Вивченню підлягав асортимент ЛЗ двох підгруп, а саме А02В «Засоби для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби» та А02Х «Інші засоби для лікування кислотозалежних захворювань» [7].

Аналіз державного реєстру лікарських засобів, дозволених до медичного застосування в Україні, за даними електронної версії «Довідник лікарських засобів» (2010) та повідомлень Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України за 2010 рік про реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів показав, що асортимент ГЕЛЗ станом на січень 2011 р налічує 164 найменування [8, 9].

Аналіз номенклатури ЛЗ груп А02В і А02Х за фармакологічною дією встановлено (рис. 1), що найпитомішу частину у структурі асортименту за-

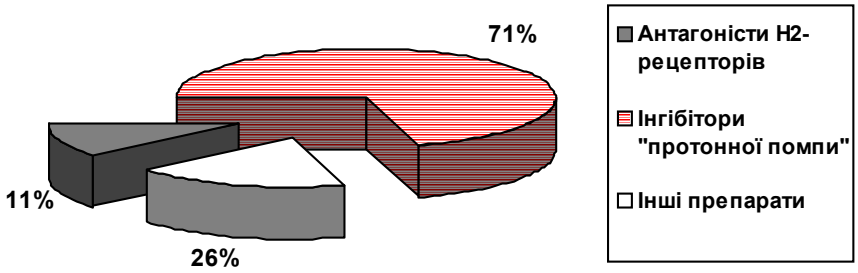



***Рис. 1.*** Діаграма розподілу асортименту ГЕЛЗ за фармакологічними групами.

реєстрованих ГЕЛЗ має група інгібіторів «протонної помпи», яка нараховує 116 позицій (71 % асортименту).

Маркетинговий аналіз вітчизняного ринку ГЕЛЗ за окремо діючою речовиною свідчить, що в досліджуваній фармако-терапевтичній групі максимальну частку займають препарати на основі омепразолу, пантопразолу та рабепразолу, що складають у загальній структурі асортименту 29, 14 і 13 % відповідно (рис. 2). Поряд з цим кількість асортиментних позицій препаратів на основі езомепразолу дещо менша та охоплює 9 % асортименту.

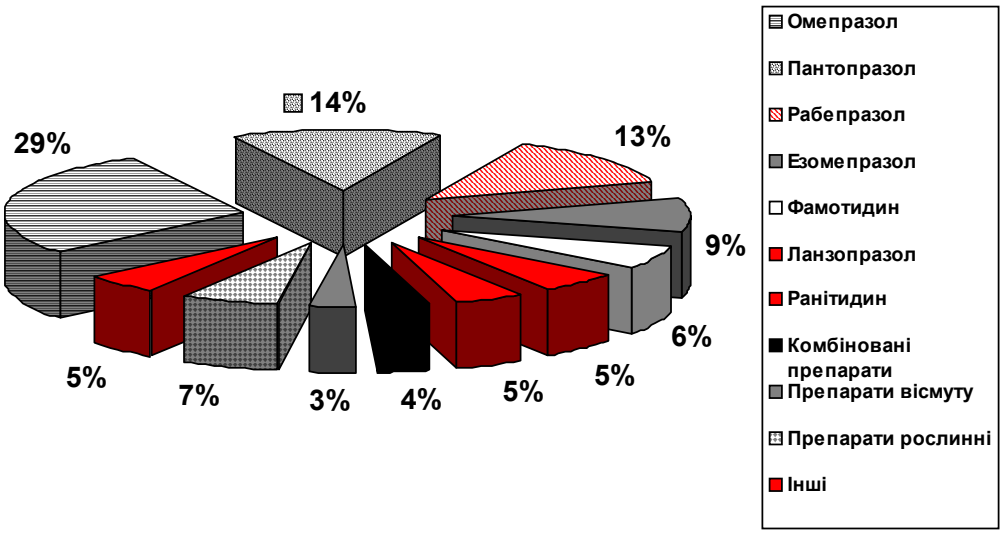



***Рис. 2.*** Діаграма розподілу асортименту ГЕЛЗ за діючою речовиною.

Варто зазначити, що на сьогодні основний асортимент ГЕЛЗ формується за рахунок ЛЗ закордонного виробництва, на їх частку припадає близько 77 % асортименту, вітчизняні препарати займають на ринку відповідно – 23 %, причому деякі ЛЗ надходять на ринок одночасно від декількох виробників, тобто спостерігається дублювання асортименту.

Аналіз державного реєстру ЛЗ показав, що препарати даної групи постачають на український ринок фірми-виробники із 22 країн світу. Лідером за кількістю запропонованих ГЕЛЗ виступає Індія, яка репрезентує на внутрішньому фармацевтичному ринку 66 асортиментних позицій, тобто 40 % усього асортименту. Активні позиції серед країн-імпортерів також займають Словенія – 6 % асортименту та Чехія, Швеція, Португалія – по 4 % кожна. Частка ж асортименту ГЕЛЗ інших країн, які присутні на вітчизняному ринку, коливається в межах 0,5 – 3 % (рис. 3).

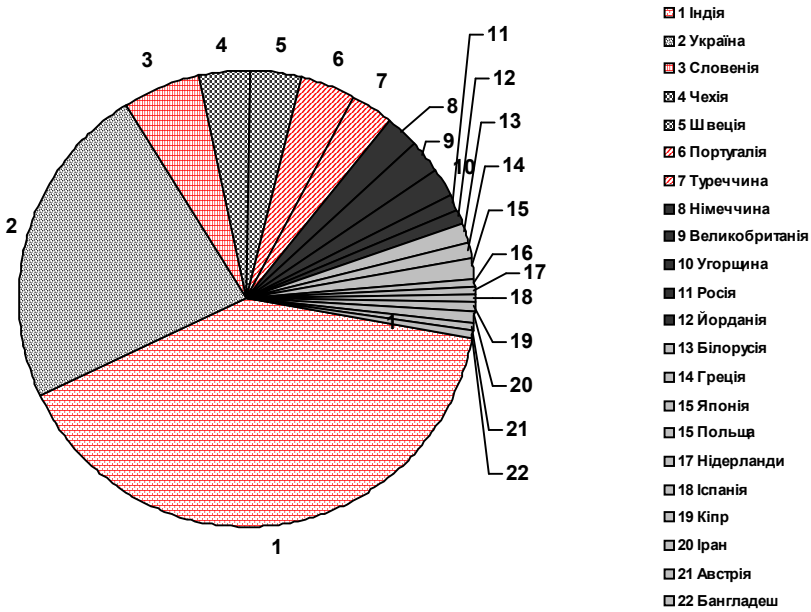



***Рис. 3.*** Діаграма розподілу асортименту ГЕЛЗ за країнами-виробниками.

Номенклатуру українських препаратів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби складають 38 ЛЗ, тобто українські виробники займають одну із передових позицій щодо виробництва препаратів даної групи. Випуск вітчизняних ГЕЛЗ забезпечують 16 заводів-виробників, у тому числі ЗАТ ФФ «Дарниця», ТОВ ФФ «Здоров'я», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», корпорація «Артеріум», ВАТ «Фармак», ЗАТ «Ліктрави», ТОВ «Тернофарм» та ін.

Порівняльна оцінка асортиментних пропозицій груп А02В і А02Х, репрезентованих на фармацевтичному ринку України щодо лікарської форми, вказує на те, що найпитомішу частку в цьому аспекті мають тверді лікарські форми (80 %), а саме таблетки та капсули, на фоні незначної частки ліофілізованих порошків, рослинних зборів, таблеток для жування, гранул, розчинів для внутрішнього введення та вживання, які сумарно складають 20 % номенклатури (рис. 4).

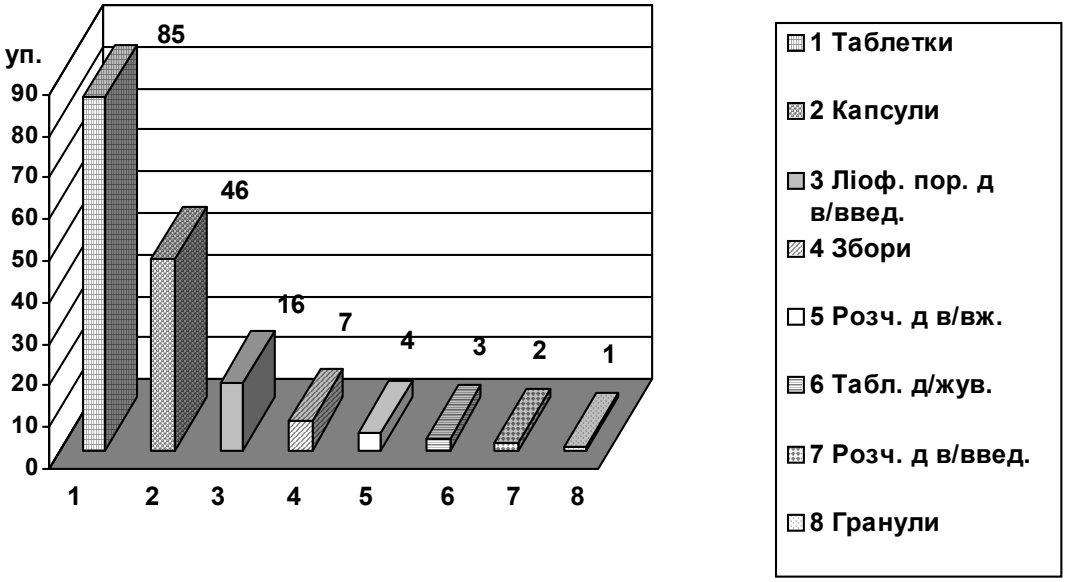



***Рис. 4.*** Діаграма розподілу асортименту ГЕЛЗ за формами випуску.

Проведено диференційоване вивчення лікарських рослинних препаратів та лікарських рослин промислового виробництва, які використовують у гастроентерології і згідно з АТХ класифікаційної системи належать до групи А02Х. Результати проведених досліджень показали, що номенклатуру рослинних препаратів для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби складають лише 11 найменувань, це свідчить про недостатню наповненість даного сегмента українського ринку. Зокрема, частка препаратів на основі лікарської рослинної сировини становить лише 7 % загальної структури асортименту вітчизняного ринку ГЕЛЗ (рис. 2.).

Також необхідно зауважити, що порівняльна оцінка пропозицій ЛЗ рослинного походження щодо форми випуску (рис. 5) засвідчила про майже повну відсутність на даному сегменті ринку твердих лікарських форм, зокрема таблетованих, та перспективність його розвитку.

Препарати рослинного походження можуть знайти застосування при лікуванні передвиразкових станів, а в період загострення – як засоби допоміжної терапії в поєднанні з сильнодіючими препаратами. Незаповненість цієї ніші

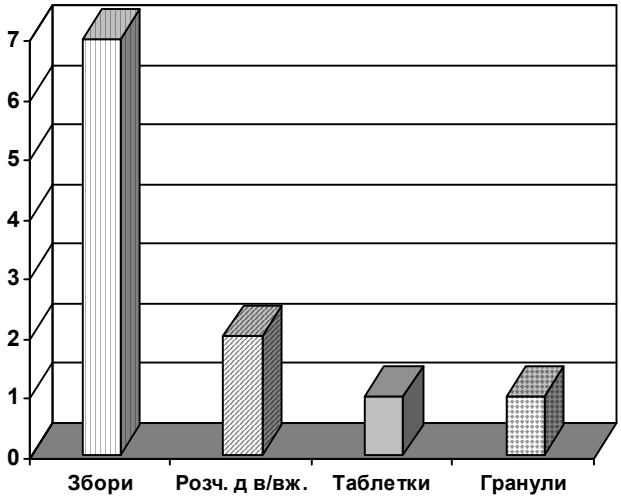



***Рис. 5.*** Діаграма розподілу рослинних ГЕЛЗ за формами випуску.

вітчизняного ринку повною мірою, свідчить про необхідність оновлення асортименту вітчизняних фітопрепаратів досліджуваної групи, які б задовольнили потреби сучасної медицини та фармації.

**Висновки.** 1. Український ринок лікарських засобів для лікування пептичної виразки і гаст-

роезофагеальної рефлюксної хвороби, сформований переважно закордонними виробниками. Серед країн-імпортерів лідером є Індія. Вітчизняне виробництво здійснюється, головним чином, за рахунок модифікації препаратів традиційної номенклатури та випуску препаратів-генериків.

2. Досліджено, що найпоширенішими лікарськими формами у загальній структурі асортименту даної групи є таблетки і капсули, які становлять 52 і 28 % відповідно.

3. Встановлено, що номенклатура вітчизняного ринку препаратів з лікарської рослинної сировини для лікування гастроентерологічних захворювань є досить вузькою і налічує лише 11 асортиментних позицій.

4. Отримані результати проведених досліджень свідчать про необхідність оновлення асортименту вітчизняних фітопрепаратів досліджуваної групи, які б задовольнили потреби сучасної медицини та фармації.

**Література**

1. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». – К. : МОЗ України, 2011. – 104 с.
2. Онишків О. І. Аналіз ринку гастроентерологічних лікарських засобів / О. І. Онишків, М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 1. – С. 64– 70.
3. Слободянюк Н. Н. Состояние рынка противоязвенных препаратов // Провизор. – 2007. – № 16. – С. 8–11.
4. Ткач С. М. Достижение гастроэнтерологии в 2010 году // Медична газета «Здоров'я України». – 2011. – № 1 (9). – С. 10 – 14.
5. Украинская гастроэнтерологическая неделя: основные итоги и перспективы. По материалам IV Украинской гастроэнтерологической недели, 22–23сентября, г. Киев // Медична газета «Здоров'я України». – 2011. – №19 (272). – С. 64–65.
6. Філіппов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). – 2008. – № 239. – С. 6–7.
7. http://compendium.com.ua
8. http://mozdocs.kiev.ua
9. http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas

## МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО РЫНКА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**О. И. Онышкив, М. М. Васенда**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме**: в статье приведены результаты маркетинговых исследований рынка лекарственных препаратов для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, зарегистрированных на территории Украины и разрешенных к применению в медицинской практике.

**Ключевые слова**: гастроэнтерологические лекарственные средства, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок.

## MARKETING RESEARCH OF THE DOMESTIC MARKET OF GASTROENTEROLOGICAL DRUGS

**O. I. Onyshkiv, M. M. Vasenda**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the article contains the results of marketing researches of market of gastroenterology drugs for the treatment of peptic ulcer and gastroenterological reflux disease, which registered in Ukraine and approved for use in medical practice.

**Key words**: gastroenterological drugs, marketing researches, pharmaceutical market.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком*
УДК 615.322:615.254.2/.276]:615.07

# МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЇ

**©А. І. Денис, М. Б. Демчук**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** досліджено асортиментну структуру групи лікарських препаратів рослинного походження, які проявляють діуретичну та протизапальну дії, представлених на українському фармацевтичному ринку. Проведено аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного ринку рослинних лікарських препаратів даної фармакологічної групи.

**Ключові слова**: лікарські засоби, рослинне походження, діуретична та протизапальна дії, маркетингові дослідження.

**Вступ.** Незважаючи на значний прогрес у галузі створення нових лікарських засобів синтетичного походження, значний науковий інтерес становлять ліки на рослинній основі. Це зумовлено їх високою ефективністю та безпечністю при тривалому застосуванні. Інтерес до фітотерапії викликано також зміною вікової структури населення: збільшення осіб похилого та старечого віку, які, як правило, страждають від хронічних захворювань, і вимагають тривалого застосування лікарських засобів із мінімальним ризиком розвитку побічних явищ [1].

При багатьох патологічних станах – хронічній серцевій недостатності, гіпертонічній хворобі, хворобах нирок, цирозі печінки тощо затримується вода і сіль в організмі, що призводить до появи набряків. Тому в комплексному лікуванні таких захворювань широко використовують діуретичні засоби [2].

У терапії захворювань органів сечовидільної системи застосовують лікарські засоби рослинного походження, оскільки вони за рахунок біологічно активних речовин проявляють не тільки сечогінну дію, але і знімають спазм гладкої мускулатури, зменшують болі, сприяють відходженню мікролітів і піску, знижують ступінь запального процесу в сечовивідних шляхах [3–6]. Мета нашої роботи – провести маркетингові дослідження українського фармацевтичного ринку лікарських засобів рослинного походження, які проявляють діуретичну та протизапальну дії.

**Методи дослідження.** Загальноприйняті статистичні та маркетингові дослідження паперових і електронних джерел інформації щодо препаратів даної фармакологічної групи.

**Результати й обговорення.** Для досягнення поставленої мети ми проводили комплексне маркетингове вивчення вітчизняного ринку лікарських засобів (ЛЗ) рослинного походження, які проявляють діуретичну та протизапальну дії згідно з АТХ класифікаційної системи. Досліджувані ЛЗ належать до групи С03 «Діуретичні препарати», підгрупи С03В Х10 – «Різні діуретичні засоби» та групи G04 – «Засоби, що застосовуються в урології», підгрупи G04B – «Інші засоби, що застосовуються в урології, включно спазмолітики».

Встановлено, що станом на грудень 2011 року номенклатура лікарських засобів рослинного походження з діуретичною та протизапальною дією нараховує 50 найменувань [7]. У склад лікарських засобів підгрупи С03В Х10 входять бруньки берези, листя мучниці та ортосифону тичинкового, трава ерви шерстистої та хвоща польового, плоди ялівцю, пагони і листя леспедези головчастої, які проявляють виражений діуретичний ефект і, разом з тим, мають протизапальну дію. Препарати з цієї групи застосовують при патологічних станах, які супроводжуються набряками, а також в комплексному лікуванні гіпертонічної хвороби.

Із підгрупи G04B проаналізовано лікарські препарати рослинного походження, що проявляють протизапальну та діуретичну дії, застосовуються при лікуванні запальних захворювань нирок, сечового міхура і сечовивідних шляхів. Високий попит і рівень конкуренції у цій підгрупі мають препарати «Уролесан», «Канефрон», «Уронефрон», «Фітоліт» та «Цистон».

Потреба в препаратах досліджуваної групи забезпечується значною мірою вітчизняними виробниками, на їх частку припадає 76 % усього асортименту (рис.1).

Вітчизняне виробництво препаратів цієї фармакологічної групи забезпечують ВАТ «Лубнифарм», ЗАТ «Ліктрави», ТОВ «Тернофарм», ЗАТ «Фармацевтична фабрика «Віола», АТ «Галичфарм», ВАТ «Фармак», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

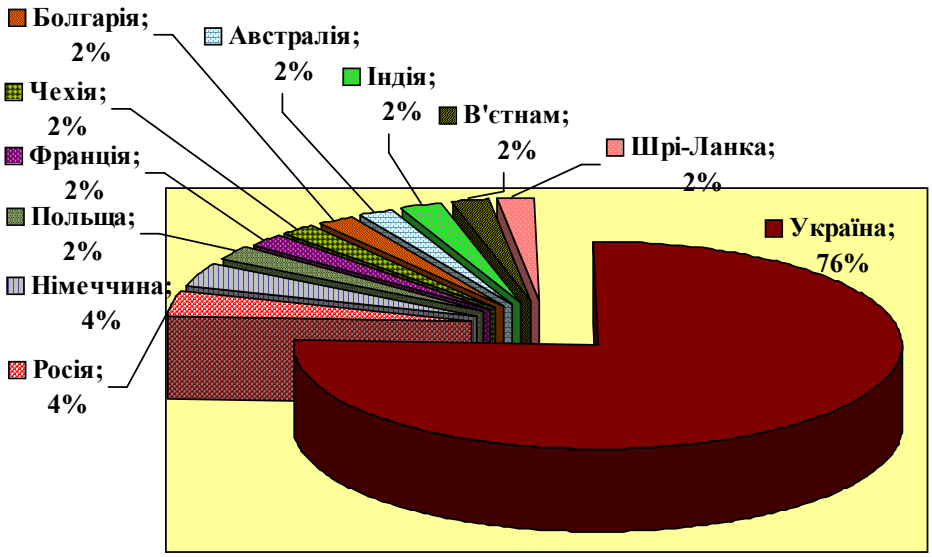



***Рис. 1.*** Співвідношення країн-виробників рослинних лікарських препаратів із діуретичною та протизапальною дією на фармацевтичному ринку України.

Лікарські засоби рослинного походження з діуретичною та протизапальною дією постачають на український ринок фірми-виробники із 10 країн світу. Аналіз державного реєстру ЛЗ дозволив визначити частку кожної із країн-виробників в товарному асортименті на ринку ЛЗ рослинного походження. Найактивніші позиції серед країн-імпортерів займають Росія (ЗАТ «ВІФІТЕХ», Фармацевтична фабрика «Красногорсклексредства») та Німеччина («Біонорика АГ»), які зареєстрували на українському ринку по 4 % від загальної кількості найменувань. Решта країн, які присутні на ринку (Польща, Франція, Чехія, Болгарія, Австралія, Індія, В'єтнам, Шрі-Ланка), займають по 2 %.

Серед зареєстрованих досліджуваних лікарських засобів рослинного походження 56 % асортименту формують монопрепарати, а частка комбінованих препаратів становить – 44 %.

На фармацевтичному ринку України усі ЛЗ аналізованої групи представлені виробниками у різних лікарських формах (рис. 2). Найпоширенішою є лікарська рослинна сировина (ЛРС) – 63,4 % ( 38,4 % – власне ЛРС, 20% у формі чаю у фільтр-пакетах, 5% у вигляді збору). Друге місце за кількістю пропозицій займають тверді (таблетки, капсули – по 8,3 %, драже – 1,7 %) третє – рідкі лікарські форми (розчини/краплі – 11,7%, сиропи – 3,3%). Вагома частина твердих лікарських форм в товарному асортименті зумовлена точністю дозування та зручністю використання. Рідкі лікарські форми посідають значну частку завдяки хорошій біодоступності та відносній традиційності технології їх отримання.

Серед монопрепаратів найчисленнішими на ринку України є ЛРС, частка яких становить 62,8 % від пропозицій, на другому місці чаї – 22,8 %. Частка лікарських засобів у формі таблеток та роз-

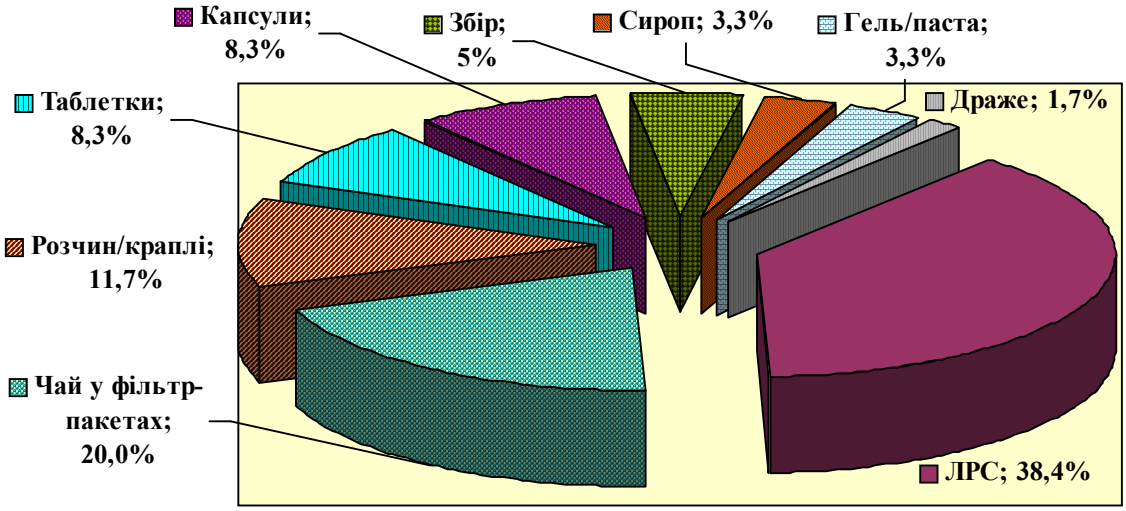



***Рис. 2.*** Діаграма розподілу лікарських форм рослинних препаратів із діуретичною та протизапальною дією.

чинів для внутрішнього застосування становить по 5,8 %, та капсул – 2,8 %. Неохідно зазначити, що монопрепарати у формі таблеток на вітчизняному ринку представлені лише іноземними країнами-імпортерами (В'єтнам, Болгарія), що свідчить про необхідність розширення асортименту твердих лікарських форм за рахунок доступних та якісних вітчизняних лікарських засобів.

Ціноутворення на будь-якому ринку є одним з визначальних моментів його життєздатності. Для оцінки економічної доступності ЛЗ рослинного походження для українського споживача вивчали цінову кон'юнктуру ринку. Для цього проводили аналіз динаміки цін виробників та посередників, опублікованих в прайсах щотижневика «Аптека», а також вивчали коефіцієнти ліквідності та адекватності платоспроможності [8].

Аналіз цінових пропозицій досліджуваних ЛЗ, представлених на ринку України, дозволив провести умовний розподіл препаратів на три цінові ніші: високовартісну (більше 50 грн), середньовартісну (від 20 до 50 грн) і низьковартісну (до 20 грн).

Низьковартісну нішу в основному формують ЛРС, збори та чаї вітчизняних виробників. Також сюди належать розчини для внутрішнього вживання «Уронефрон» краплі ор. фл 25 мл №1 ВАТ «Фармак» та «Урохолум» краплі ор. фл 25 мл №1 Житомирської фармацевтичної фабрики, капсули «Фітоліт» № 30 ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Найчисленнішою є середньовартісна ніша, яку значною мірою формують вітчизняні високоефективні препарати рослинного походження, що проявляють діуретичну та протизапальну дії. До цієї групи увійшли такі препарати, як «Уролесан» у формі капсул ВАТ «Київмедпрепарат», сиропу та крапель АТ «Галичфарм», «Уронефрон» у формі гелю та сиропу ВАТ «Фармак», «Урохолум» краплі ор. фл 40 мл № 1 Житомирської фармацевтичної фабрики, паста для пригот. суспензії д/перор. застос. по 100 г у тубах «Фітолізин» Варшавського заводу лікарських рослин «Гербаполь», капс. № 60 «Фітоліт» та «Фітоліт Форте Н» ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», а також табл. № 100 «Цистон» Хімалая Драг Компані.

У високовартісну нішу увійшли лише препарати: «Канефрон» у формі драже та крапель для внутрішнього вживання німецького виробника «Біонорика АГ», а також «Трибестан» табл. 250 мг, № 60 «Софарма» (Болгарія).

Для детального аналізу цінової кон'юнктури ринку ми розрахували коефіцієнти ліквідності ціни та адекватності платоспроможності станом на грудень 2011 року.

Із врахуванням концепції соціально-етичного маркетингу, коефіцієнт ліквідності ціни на оптовому сегменті внутрішнього фармацевтичного ринку повинен знаходитися в межах від 0,01 до 0,16. Серед досліджуваного асортименту ЛЗ коливання ціни відповідало цим вимогам лише на 31 %. Необхідно зазначити, що діапазон зміни цін на інші лікарські засоби рослинного походження, які проявляють діуретичну та протизапальну дії, не перевищував 0,5. Хоча це теж досить високий показник варіації оптової ціни для даної групи, оскільки 76 % асортименту сформовано саме вітчизняними виробниками.

Наступним етапом нашого дослідження став розрахунок коефіцієнта адекватності платоспроможності, який характеризує співвідношення між ціною препарату і платоспроможністю населення. Для досліджуваної групи ЛЗ рослинного походження значення коефіцієнта є достатньо низьким і коливається в межах до 0,38 %, що вказує на доступність цих препаратів українському споживачу.

**Висновки.** Аналіз стану товарної кон'юнктури українського ринку лікарських засобів рослинного походження, які проявляють діуретичну та протизапальну дії, дозволив встановити, що 63,4 % із представленого асортименту українські виробники пропонують у вигляді ЛРС, чаїв та зборів, що вказує на перспективність та необхідність розробки і впровадження у виробництво твердих лікарських форм із вищою ефективністю, точністю дозування та зручністю використання.

**Література**

1. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.В. Попов [и др.]; под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанеца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполис, 2003. – 608 с.
2. Іванов Д. Д. Місце тіазидоподібних діуретиків у нефрології та кардіології / Д. Д. Іванов // Здоров'я України. – 2008. – №11–1. – С. 80–81.
3. Мартинюк Л. П. Ефективність комплексного застосування рослинних препаратів у лікуванні хронічного пієлонефриту у фазі загострення / Л. П. Мартинюк, Т. О. Мильніков // MED Експерт. – 2010. Режим доступу: http://medexpert.org.ua/modules/myarticles/article_storyid_618.html.
4. Неймарк А. И. Комплексное лечение больных нефролитиазом, осложненным вторичным пиелонефритом / А. И. Неймарк, Н. А. Ноздрачев, А. П. Скопа // Урология. – 2011. – № 3. – С. 9–13.
5. Опыт применения растительных препаратов в комплексном лечении хронической инфекции верхних мочевыводящих путей у пациентов, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию / В. А. Максимов, Л. А. Ходырева, А. А. Дударева [и др.]

// Урология. – 2011. – № 3. – С. 6–9.
6. Ткачук В. Н. Возможности фитотерапии в лечении больных с камнями мочеточников / В. Н. Ткачук, И. Н. Ткачук, В. Я. Дубинский // Урология. – 2009. – № 3. – С. 13–15.
7. http://www.mozdocs.kiev.ua/
8. http://www.apteka.ua/

## МАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЫНКА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КОТОРЫЕ ОКАЗЫВАЮТ ДИУРЕТИЧЕСКОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

**А. И. Денис, М. Б. Демчук**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** исследовано ассортиментную структуру группы лекарственных препаратов растительного происхождения, которые оказывают диуретическое и противовоспалительное действие, представленных на украинском фармацевтическом рынке. Проведен анализ ценовой конъюнктуры отечественного рынка растительных лекарственных препаратов данной фармакологической группы.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, растительное происхождения, диуретическое и противовоспалительное действие; маркетинговые исследования.

## MARKETING RESEARCHES OF PLANT MEDICINES, WHICH PERFORM DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES

**A. I. Denys, M. B. Demchuk**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** assortment structure of group of medicinal preparations of vegetable origin, which show diuretic and anti-inflammatory actions, presented at the Ukrainian pharmaceutical market was searched. The analysis of the price situation on the national market of plant medicinal preparations from this pharmacological group was conducted.

**Key words:** medicinal preparations, vegetable origin, diuretic and anti-inflammatory actions, marketing researches.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком*
УДК 615. 214. 31. 07

# АНАЛІЗ СЕГМЕНТА НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ І ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ПІРАЦЕТАМУ ТА КИСЛОТИ БУРШТИНОВОЇ

**©М. В. Лелека, О. М. Заліська[1]**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*
*[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**Резюме:** опрацьовано джерела інформації про ноотропні лікарські засоби та вивчено вітчизняний ринок лікарських засобів ноотропної дії, зокрема препаратів пірацетаму. Обґрунтовано актуальність створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кислоти бурштинової.

**Ключові слова:** аналіз ринку, ноотропні препарати, пірацетам, кислота бурштинова.

**Вступ**. Захворювання нервової системи посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності в усьому світі. За даними ВООЗ, близько 30 % населення регулярно приймають нейротропні засоби. Ще вище (до 50 %) цей показник у осіб літнього віку, чия питома частка в сучасному суспільстві неухильно росте [11]. В той же час істотно зростає кількість неврологічної патології у осіб молодого віку. Дані факти свідчать про недостатню ефективність існуючих засобів терапії та/або про відсутність диференційованого підходу до лікування [3, 10]. Як відомо, найчастіше при лікуванні нервових захворювань використовують медичні препарати з групи ноотропів. Ноотропи – єдина група нейротропних засобів, які з успіхом застосовують для фармакотерапії і фармакопрофілактики. На відміну від інших засобів вони регулюють природні метаболічні процеси в центральній нервовій системі.

Мета роботи – вивчити асортимент ноотропних лікарських засобів за Державним реєстром (2011 рік), Державним Формуляром лікарських засобів (2011 рік), ознайомитись із пропозиціями прайс-листів у системі Фармзамовлення, проаналізувати Перелік ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні, розроблений державним Експертним центром та Формулярний довідник із використання лікарських засобів у неврології, провести пошук даних про застосування пірацетаму у базі доказових даних Кокрана та Британському національному формулярі.

**Методи дослідження**. Статистичні і маркетингові методи досліджень електронних і паперових джерел інформації. Об'єк дослідження – інформація про зареєстровані в Україні та світі ноотропні лікарські засоби, лікарські засоби, до складу яких входить пірацетам, препарати кислоти бурштинової.

**Результати й обговорення.** Актуальність розробки підтверджується проведенням вітчизняними вченими дослідження з розробки нових препаратів – ноотропів та церебропротекторів. Відомий препарат Тіоцетам – комбінація тіотріазоліну з пірацетамом широко представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку. На даний час у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) проводиться вивчення фармакологічних властивостей капсул Полленттар, до складу яких входить кислота бурштинова з обніжжям бджолиним, що проявляють спектр фармакологічної активності, одна з яких – церебропротекторна дія [4, 5, 6, 8].

Пірацетам (англ. Piracetam) – ноотропний лікарський засіб, історично перший (1972) і основний представник цієї групи препаратів.

У більшості країн світу, включно США і країни Західної Європи, Пірацетам та інші ноотропи не зареєстровані як лікарські препарати, оскільки їх ефективність не доведена в контрольованих дослідженнях. Незважаючи на це в Україні, Росії і деяких інших країнах Пірацетам широко застосовують в клінічній практиці для лікування багатьох неврологічних, психіатричних та інших захворювань.

У базі доказових даних Кокрана міститься інформація про використання Пірацетаму в таких випадках 1) дистрес-плода; 2) при деменції, або когнітивних порушеннях (докази ефективності недостатні для клінічного використання, але достатні, щоб виправдати подальші дослідження), і в цьому контексті доречним є вивчення комбінації пірацетаму з бурштиновою кислотою; 3) гострий ішемічний інсульт; 4) для зниження частоти болючих нападів при серпоподібній

анемії; 5) фармакологічне лікування втрати мовної функції після інсульту; 6) ефективне доповнення при лікуванні епілепсії; 7) один з методів лікування пізньої дискінезії, спричиненої застосуванням антипсихотичних препаратів; 8) профілактика мігрені у дітей [14].

У результаті дії препарату підвищується концентрація АТФ у мозковій тканині, посилюється біосинтез рибонуклеїнової кислоти і фосфоліпідів, стимулюються гліколітичні процеси.

Пірацетам є основним представником групи ноотропних препаратів. На даний час синтезовано ряд його безпосередніх аналогів (етірацетам, оксирацетам тощо), схожих з ним за дією, проте пірацетам продовжує залишатися основним препаратом цієї групи.

Механізм дії препарату остаточно не вивчено. Пірацетам позитивно впливає на обмінні процеси та кровообіг мозку. Стимулює окисновідновні процеси, посилює утилізацію глюкози, покращує регіонарний кровотік в ішемізованих ділянках мозку. Препарат збільшує енергетичний потенціал організму за рахунок прискорення обороту АТФ, підвищення активності аденілатциклази та інгібування нуклеотидфосфатази. Поліпшення енергетичних процесів під впливом пірацетаму приводить до підвищення стійкості тканин мозку при гіпоксії і токсичних впливах. Є дані про посилення під впливом пірацетаму синтезу ядерної РНК в головному мозку.

Використовується для поліпшення обмінних процесів, що відбуваються в корі головного мозку при різних захворюваннях ЦНС, особливо пов'язаних з судинними порушеннями і патологією обмінних процесів головного мозку. Лікувальні властивості пірацетаму визначаються його здатністю посилювати інтеграційну активність головного мозку та інтелектуальну діяльність, сприяти консолідації пам'яті, покращувати процеси навчання, відновлювати і стабілізувати функції головного мозку, в тому числі у людей похилого та старечого віку.

Інформація про застосування пірацетаму при різних порушеннях мозкового кровообігу міститься в базі доказових даних Кокрана [13]. Пірацетам включений до Британського національного формуляра (БНФ) та БНФ (дитячий) [14].

Державним Експертним центром опрацьовано Перелік ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні [1]. Перелік налічує 81 лікарський засіб за торговими назвами, включно різні лікарські форми. Аналіз цього переліку показав, що вітчизняні ноотропи займають лише 40 %, препарати ближнього зарубіжжя – 10 %, імпортні препарати – 50 % (рис. 1).

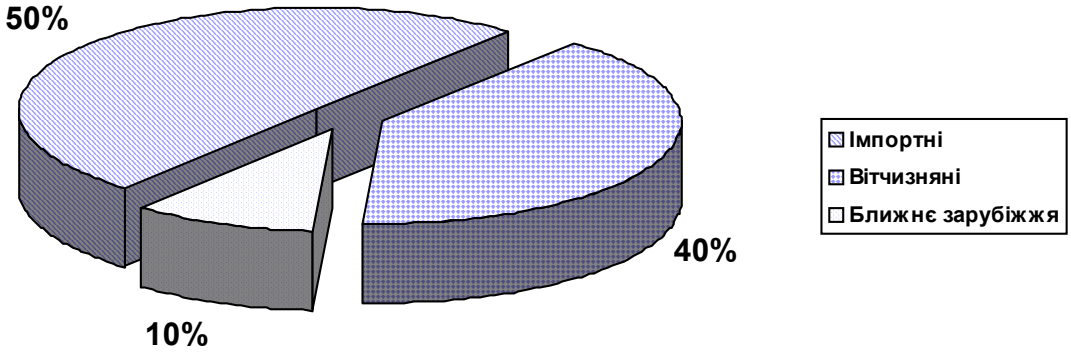



***Рис. 1.*** Сегмент ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні, залежно від країни-виробника.

Відповідно до даного переліку нараховується 19 країн-виробників препаратів даної групи. В Україні випускають 32 найменування ноотропних препаратів. Лідерами серед закордонних виробників є Бельгія (9 найменувань), Російська Федерація (7 найменувань), Латвія (5 найменувань), Іспанія (5 найменувань), Польща (4 найменування). Асортимент вітчизняних препаратів формують такі виробники: ВАТ «Дніпрофарм», (Дніпропетровськ), ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків), Одеське ВХФП «Біостимулятор», АТ «Галичфарм» (корпорація «Артеріум») (м. Львів/м. Київ), ВАТ «Фармак» (м. Київ), ТОВ «Ніко», (м. Макіївка Донецької обл.), ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ), ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), ТОВ «Фармастарт» (м. Київ) та деякі інші. Препарати майже рівномірно розподілились між вітчизняними виробниками, хоча основна частка препаратів у загальній номенклатурі належить ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ) – 4 найменування та АТ «Галичфарм» (корпорація «Артеріум») (м. Львів/м. Київ) – також 4 найменування. Досить успішно представлені препарати виробництва Латвії – 5 найменувань (Joint-Stock Company «Olainfarm», Латвія).

Нами проведено аналіз лікарських форм, представлених у Переліку ноотропних препаратів (рис. 2).

Дослідження показало, що вони пердставлені в різних лікарських формах (таблетки, капсули, сиропи, пілюлі, суспензії, розчини для ін'єкцій, розчини для інфузій, розчини для перорального застосування, порошок дозований у пакетах). Аналіз показав, що лідируючі позиції займають таблетки – 44 %. Частка капсул становить 28 %, розчини для ін'єкцій – 15 %, розчини для перорального використання – 4 %, інші лікарські форми складають 9 %. Велика частка ноотропних препаратів у формі таблеток чи капсул пояснюється зручністю у використанні та техніко-економічними показниками виробництва.

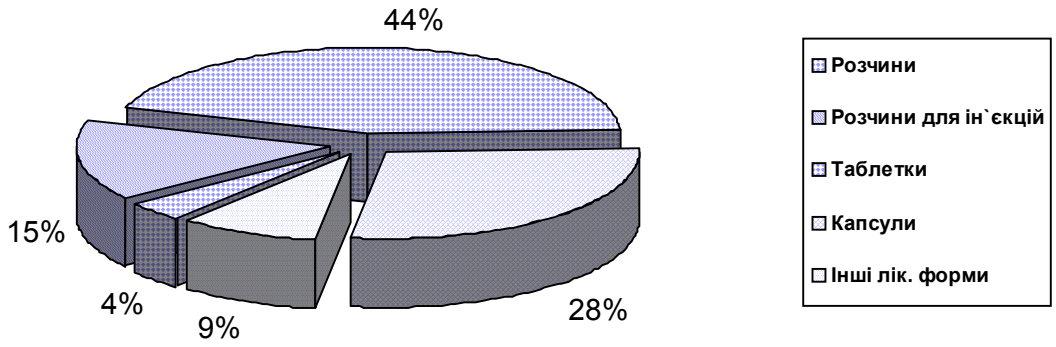



***Рис. 2.*** Структура сегмента ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні, залежно від лікарської форми.

Оскільки вивчається доцільність розробки нового лікарського засобу на основі пірацетаму та кислоти бурштинової ми провели аналіз препаратів пірацетаму з Переліку та комбінацій пірацетаму з іншими лікарськими засобами (рис. 3). Результати показали, що препарати пірацетаму складають 32 % з усіх ноотропних лікарських засобів. Досить поширена комбінація пірацетам + цинаризин – 7 %, пірацетам + тіотріазолін – 4 %, пірацетам + аміналон – 1 %. Інші ноотропні препарати розміщуються в такій послідовності: препарати на основі Ginkgo Biloba – 22 %, піритинол – 5 %, цитиколін – 5 %, гамма-аміномасляна кислота – 4 %, метилфенідат гідрохлорид – 4 %, фенібут – 4 %, альфа-аміно-бета-фенілолійної кислоти – 4 %, препарати на основі гопантенової кислоти – 3 %, N-нікотиноїл-аміномасляної кислоти – 3 %, фенотропіл – 1 %, ноопепт – 1 %.

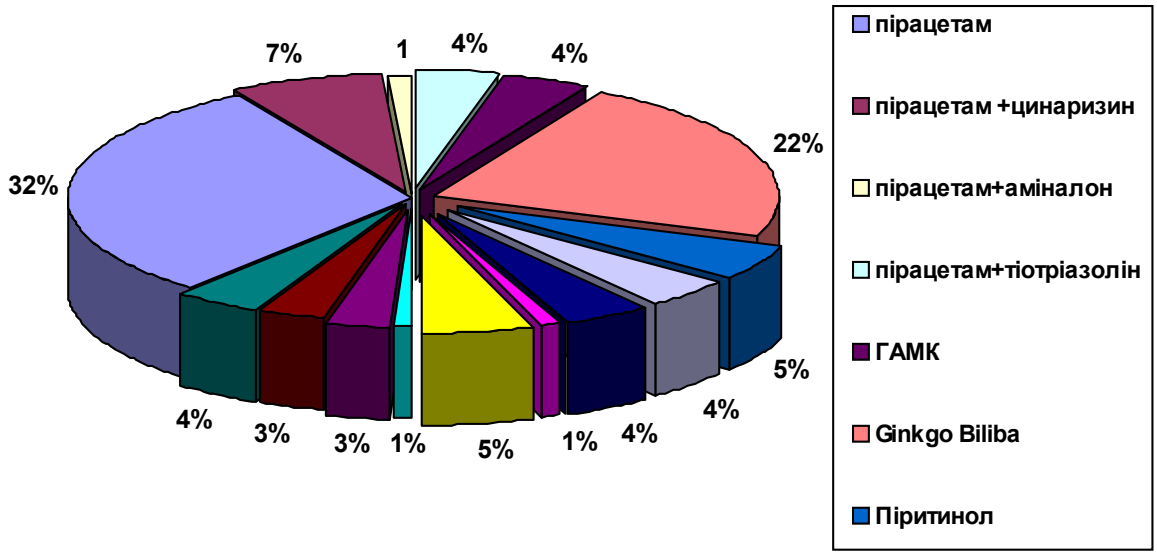



***Рис. 3.*** Аналіз номенклатури ноотропних препаратів.

Настуним кроком було вивчення лікарських засобів пірацетаму, включених у Державний формуляр (випуск третій, 2011 рік). Дослідження показало, що до формулярного переліку включені препарати пірацетаму 16 виробників. З них 9 – вітчизняні. Імпортні препарати – це препарати виробництва Польщі, Угорщини, Франції, Бельгії. Відсутні препарати виробництва Італії, Великобританії, які представлені у Переліку.

Наступний етап досліджень – вивчення пропозицій препаратів пірацетаму вітчизняними оптовими фармацевтичними компаніями. Нами були опрацьовані прайс-листи фірм Оптима-фарм, Альба Україна та Фарм Планета станом на 17.03.2012 року. Результати наведені в таблицо 1.

**Таблиця 1.** Аналіз пропозицій пірацетаму вітчизняними оптовиками

| Оптима-фарм | Альба Україна | Фарм Планета |
|---|---|---|
| Луцетам, ЕГІС (Угорщина) | Луцетам, ЕГІС (Угорщина) | - |
| Ноотропіл ЮСБ (Бельгія) | Ноотропіл ЮСБ (Бельгія) | - |
| Пірацетам<br>1 АТ «Галичфарм» (корпорація «Артеріум») (м. Львів/м. Київ),<br>2 ВАТ «Фармак» (м. Київ),<br>3 ЗАТ НВЦ «Борщагівський хімико-фармацевтичний завод» (м. Київ),<br>4) ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»<br>5 ТОВ «Ніко» (м. Макіївка Донецької обл.)<br>6 ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) | Пірацетам<br>1 АТ «Галичфарм» (корпорація «Артеріум») (м. Львів/м. Київ),<br>2 ВАТ «Фармак» (м. Київ),<br>3 ЗАТ НВЦ «Борщагівський хімико-фармацевтичний завод» (м. Київ),<br>4)ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» | Пірацетам<br>1 АТ «Галичфарм» (корпорація «Артеріум») (м. Львів/м. Київ),<br>2 ВАТ «Фармак» (м. Київ),<br>3 ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» |

Як видно з таблиці 1, вітчизняні виробники пірацетаму досить чисельно представлені у прайсах вітчизняних оптовиків.

Побічна дія пірацетаму виникає рідко. Вона виражається нервозністю, порушеннями сну, підвищеною збудливістю, як правило, у хворих похилого віку на початку лікування, а також при щоденному прийомі препарату в дозах, що перевищують 2400 мг.

Широкий діапазон фармакологічної дії, велика кількість вітчизняних підприємств, що випускають препарати пірацетаму, говорить про актуальність розробок нових, удосконалених лікарських засобів з пірацетамом.

Кислота бурштинова (КБ) має широкий спектр фармакологічного застосування. Вона сприяє активації енергетичного обміну, допомагає пристосуватися до негативного впливу навколишнього середовища, підвищує ефективність імунного захисту і стійкість організму до кисневого голодування.

Велику роль відіграє окиснення кислоти бурштинової в адекватному функціонуванні нервової тканини [12]. Саме в нервовій тканині діє гамма-амінобутиратний шунт (цикл Робертса), в якому з гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) через проміжну стадію бурштинового альдегіду знову і знову ресинтезується бурштинова кислота, яка є активним стимулятором синтезу АТФ. В умовах окисного стресу утворення кислоти бурштинової можливо також у реакції окиснювального дезамінування альфа-кетоглутарової кислоти в печінці. Антиоксидантна дія КБ зумовлена також її впливом на транспорт медіаторних амінокислот, нормалізацією вмісту гістаміну і серотоніну і підвищенням мікроциркуляції в органах і тканинах. Протиішемічний ефект КБ пов'язаний не тільки з активацією сукцінатдегідрогеназного окиснення, але і з відновленням активності ключового окисно-відновного фермента дихального мітохондріального ланцюга – цитохромоксидази.

Новизна та перспективність створення нових лікарських засобів на основі пірацетаму та кислоти бурштинової підтверджена патентом на корисну модель [9].

**Висновки.** Сфера застосування бурштинової кислоти залишається досить вузькою, незважаючи на широкий спектр її впливу на організм, а фармакологічна дія пірацетаму потребує подальшого вивчення. Поєднання цих речовин в одній лікарській формі може привести до підвищення фармакологічної активності пірацетаму та зменшення його дози. Саме тому ми вважаємо, що суміш бурштинової кислоти з пірацетамом ноотропної дії має майбутнє на фармацевтичному ринку України.

**Література**

1. Перелік ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні // Журнал Ліки України. – № 4 (150). – 2011 – С. 143–146

2. Бурчинский С. Г. Прамирацетам – ноотропный препарат нового поколения от фармакологии до клиники / С. Г. Бурчинский // Ліки України. – 2002. – № 3 – 4. – С. 1-8.

3. Виничук С. М. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция антиоксидантом мексидолом / С. М. Виничук // Междунар. неврол.

журн. 2006. – № 4. – С. 45–52.
4. Дем'яненко В.В. Поляризаційнофлуоресцентний метод дослідження конформерів бурштинової кислоти / В. В.Дем'яненко, М. В. Лелека // Сьогодення та майбутнє фармації : Всеукраїнський конгрес. 16–19 квітня 2008 р. : матеріали конф. – Харків, 2008. – С. 87.
5. Міщенко О. Я. Порівняльне вивчення церебропротекторної дії засобу Поллентар та його складових субстанцій при експериментальній церебральній ішемії / О. Я. Міщенко, Л. В. Яковлєва, С. Ю. Штриголь // Медична хімія. – 2007. – № 1. – С.43–46.
6. Міщенко О. Я. Вивчення церебропротекторної дії капсул "Поллентар" / О. Я. Міщенко, С. Ю. Штриголь, Л. В. Яковлєва // Медична хімія. – 2003. – № 3. – С. 14–17.
7. Наказ МОЗ України від 14 січня 2009 року № 11 Про затвердження Формулярного довідника із використання лікарських засобів у неврології.
8. Пат. 27344 А Україна. A61K36/00 A61K 9/48. Застосування фармацевтичної композиції „Поллентар" як засобу церебропротекторної дії / Л. В. Яковлєва, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. Я. Міщенко, С. Ю. Штриголь, М. В. Лелека; заявл. 25.06.07; опубл. 25.10.07, Бюл. № 17.
9. Пат. 38933 А Україна. A61K 9/20, A61K 31/185, A61K 31/045 / Медикаментозний засіб на основі пірацетаму „Сукцетам" / М. В. Лелека, В. В. Дем'яненко, М. О. Фретова, І. М. Кліщ; Заявл. 15.08.2008; опубл. 26.01.2009.
10. Парамош О. В. Оптимізація лікарського забезпечення хворих з психічними розладами: автореф. дис. ... кандидата. фарм. наук : 15.00.01 / О. В. Парамон. – Львів, 2009. – 21 с.
11. Мнушко З. М. Сегментування споживачів лікарських засобів ноотропної дії / З. М. Мнушко, Е. О. Кондакова // Клінічна фармація – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 35–40.
12. Хазанов В. А. Роль системы окисления янтарной кислоты в энергетическом обмене головного мозга: автореф. дисс. д. фарм. наук / В. А. Хазанов. — Томск, 1993. – 38 с.
13. Cochrane Database – [Електронний ресурс] – Режим доступу www.cochrane.org
14. British National Formulary.- [Електронний ресурс] – Режим доступу www.bnf.org.uk

## АНАЛИЗ СЕГМЕНТА НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПИРАЦЕТАМА И КИСЛОТЫ ЯНТАРНОЙ

**М. В. Лелека, О. Н. Залиска[1]**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*
*[1]Львовський национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Резюме:** изучены источники информации о ноотропных лекарственных средствах и изучен отечественный рынок лекарственных средств ноотропного действия, в частности препаратов пирацетама. Обоснована актуальность создания новых лекарственных средств на основе пирацетама и кислоты янтарной.

**Ключевые слова:** анализ рынка, ноотропные препараты, пирацетам, янтарная кислота.

## ANALYSIS OF SEGMENT OF NOOTROPIC DRUGS AND FOUNDATION OF APPROPRIATE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS BASED ON PIRACETAM AND SUCCINIC ACID

**M. V. Leleka, O. M. Zaliska[1]**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*
*[1]Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

**Summary:** there were processed sources of nootropic drugs and studied the domestic market of nootropic drugs, including drugs piracetam. There was substantiated the urgency of new drugs based on piracetam and succinic acid.

**Key words**: market analysis, nootropic drugs, piracetam, succinic acid.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим*

УДК 615.2: 614.272

# МЕТОДИКА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ОЦІНКИ ТУБЕРКУЛІНОДІАГНОСТИКИ В СИСТЕМІ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

**©А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, М. В. Подгайна**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** у статті викладено результати порівняльної фармакоекономічної оцінки технологій, що застосовуються з метою туберкулінодіагностики. Визначено вартість кожної технології туберкулінодіагностики залежно від групи пацієнтів, що обслуговуються у ЛПЗ. Розраховано економічні переваги застосування вітчизняних технологій туберкулінодіагностики в Україні.

**Ключові слова:** препарати туберкуліну, туберкулінодіагностика, методика прогностичної фармакоекономічної оцінки, медичні технології.

**Вступ.** Туберкулінодіагностику як специфічний діагностичний тест застосовують при масових обстеженнях населення на туберкульоз, а також у клінічній практиці для діагностики туберкульозу. Для її проведення використовують єдину внутрішньошкірну туберкулінову пробу Манту з двома туберкулінових одиницями (2 ТО) очищеного туберкуліну (ППД-Л) у стандартному розведенні для внутрішньошкірного застосування [1–3].

Історія розвитку методів туберкулінодіагностики починається з 1907 р., коли Пірке запропонував застосовувати туберкулін шляхом скарифікації поверхневого шару епідермісу. Внутрішньошкірний метод введення туберкуліну застосовують в нашій країні з 1965 р.

Відповідно до діючого законодавства в Україні, медичну технологію – туберкулінову пробу Манту, виконують за кошти бюджету охорони здоров'я, що в умовах дефіциту коштів робить актуальною проблему їх раціонального використання.

Вивчення сучасної інформаційної бази щодо фармакоекономічної оцінки медичних технологій туберкулінодіагностики свідчить про відсутність суттєвих організаційно-економічних та фармакоекономічних досліджень з даного питання в Україні, зокрема методики та результатів оцінки технологій, що досліджуються. Одночасно, аналіз міжнародних наукових видань показав, що для багатьох розвинених європейських країн (Данія, Швеція, Нідерланди та ін.) та США успішний досвід застосування методології оцінки технологій в охороні здоров'я визначив необхідність формулювання національних програм з оцінки технологій в охороні здоров'я.

Відсутність актуальних фармакоекономічних досліджень з приводу оцінки нових та діючих технологій туберкулінодіагностики в Україні як складової оцінки технологій у охороні здоров'я визначає невирішеність даної проблеми.

Мета роботи – розробка методики прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики з використанням трьох препаратів туберкуліну, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку.

**Методи дослідження.** Як методи дослідження було використано методи фармакоекономічного аналізу, статистичний, графічний та системно-аналітичний методи.

**Результати й обговорення.** Міжнародна мережа Агенцій з оцінки технологій системи охорони здоров'я (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA), що була заснована у 1993 році та нараховує 93 члени з 29 країн світу, аналізує міжнародний досвід й ефективність оцінки медичних технологій та пропонує такі визначення:

– технологія охорони здоров'я, або медична технологія, (**healthcare technology**) – це діагностичні та реабілітаційні заходи, вакцини, ЛЗ та вироби медичного призначення (ВМП), медичні та хірургічні процедури, які забезпечує та підтримує державна система охорони здоров'я;

– оцінка технології (**technology assessment**) – це мультидисциплінарне поле для проведення аналізу, що вивчає медичні, соціальні, етичні та економічні наслідки розробки (розвитку), поширення та застосування медичної технології.

Таким чином, прогностична фармакоекономічна оцінка технології є невід'ємною частиною комплексного процесу оцінки технологій в системі охорони здоров'я.

Відповідно до мети дослідження запропоновано *методику прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики в охороні здоров'я*, яка включала три основні етапи: аналітичний, експериментальний та підсумковий (рис. 1).

Варто зазначити, що методика прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій в охороні

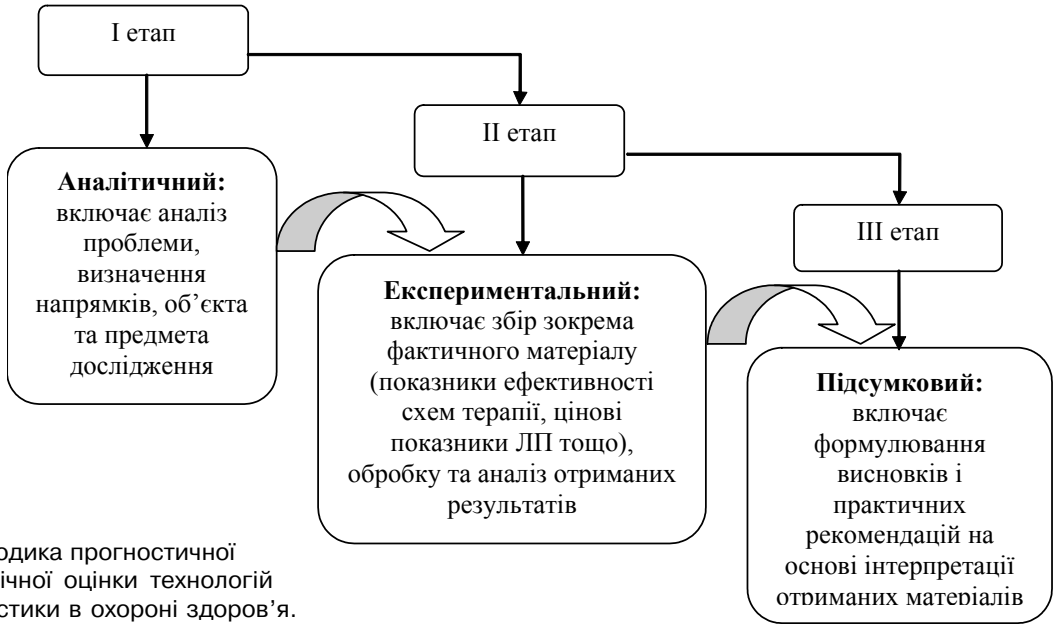



***Рис. 1.*** Методика прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики в охороні здоров'я.

здоров'я не є універсальною і може варіювати залежно від специфіки технологій, що досліджуються.

На першому, *аналітичному*, етапі було визначено напрямок дослідження та обрано процес туберкулінодіагностики як технології для проведення прогностичної фармакоекономічної оцінки. Проведення прогностичної фармакоекономічної оцінки туберкулінодіагностики в Україні передбачало прогнозування вартості ЛЗ та ВМП, які використовують з метою туберкулінодіагностики у вітчизняній охороні здоров'я.

На другому, *експериментальному*, етапі було проведено метааналіз медичних технологій (МТ), а саме препаратів туберкуліну, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку та визначено їх біоеквівалентність. Також вивчено бази даних цін на ЛЗ, що досліджуються, та ВМП, необхідні для належного проведення туберкулінодіагностики, а саме системи «LIKIS» та «Моріон».

У результаті аналізу реєстрації препаратів туберкуліну встановлено, що станом на 01.09. 2011 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано три ЛЗ туберкуліну (табл. 1). Вра-

**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз прямих медичних витрат на технології туберкулінодіагностики в Україні

| Назва ЛЗ | Очищ.туберкулін в станд. розв. р-н 2 ТО/доза амп. 0,6 мл, (6доз),+3 туб.шпр., 3 ст.гол, №1 | Очищ.туберкулін в станд. розв. р-н 2 ТО/доза амп. 1 мл, (10доз),+5 туб. шпр., 5 ст.гол, № 1 | Туберкулін PPD RT 23 розчин для ін'єкцій 2 ТО/0,1 мл 1,5 мл у флаконах № 1 | Алерген туберкульозний очищений у стандартному розведенні 3 мл (30 доз) в ампулах №10 |
|---|---|---|---|---|
| Виробник | "Біолік" (м. Харків) | | "Statens Serum Institut" | "Санкт-Петерб. НДІ вакцин і сироваток..." Федерального мед-біол. агентства |
| *Код медичної технології* | *МТ 1.1* | | *МТ 1.2* | *МТ 1.3* |
| Роздрібна вартість упаковки, грн | 36,01 | 44,25 | 297 | 419,65 |
| Роздрібна вартість одиниці дозування (амп., фл.), грн | 36,01 | 44,25 | 297 | 41,97 |
| Максимальна вартість технології залежно від кількості пацієнтів, що обслуговуються у ЛПЗ (впродовж 2 год), грн: | | | | |
| 1–3 особи | *36,01* | 44,25 | 299,76 | 44,73 |
| 4–5 осіб | 72,02 | *44,25* | 301,6 | 46,57 |
| >5 осіб | ≥ 72,02 | >44,25 | >301,6 | *≥ 46,57* |

ховуючи аналогічну ефективність технологій (препаратів туберкуліну), найприйнятнішим методом для проведення розрахунків обрано метод фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат». У розрахунках було використано дані інформаційно-маркетингової системи «LIKIS» та розраховано середні роздрібні ціни вказаних препаратів (з урахуванням 10 % торговельної націнки) за досліджуваний період – квітень-серпень 2011 року. До вартості технології туберкулінодіагностики одного пацієнта, у разі застосування туберкуліну російського (МТ 1.3) чи датського виробництва (МТ 1.2), було включено роздрібну вартість (10 % торговельна націнка) туберкулінового шприца (0,7 грн) та голки 27G 04*13 для забору розчину (0,22 грн).

Варто зазначити суттєве підвищення комплаєнсу у разі застосування МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік»), у комплект якої входять стерильний туберкуліновий шприц з голкою N 0845 та голка для забору препарату N 0415. Відсутність у комплекті відповідного шприца та голки (наприклад, у МТ 1.2 та МТ 1.3) ускладнює процес туберкулінодіагностики, адже виникає необхідність у додатковому підборі інструментів (шприц та голки). Це, в свою чергу, обумовлює потребу додаткових закупівель та збільшує час проведення маніпуляції з туберкулінодіагностики.

За результатами проведеного аналізу вітчизняного оптового фармацевтичного ринку визначена епізодична наявність у пропозиціях дистриб'юторів туберкулінових шприців та голок N 0845, N 0415, що підтверджує переваги лікарських форм туберкуліну у комплекті з шприцем та голками відповідного калібру.

На другому етапі було проведено також порівняльну оцінку вартості технологій; відзначено підвищення показника комплаєнсу за умов використання технології вітчизняного виробництва; обґрунтовано прогнозовані економічні переваги вітчизняних технологій туберкулінодіагностики для бюджету системи охорони здоров'я.

У результаті розрахунків за методом фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат», наведених у таблиці 1, можна зробити висновки:

• у разі обслуговування впродовж двох годин групи пацієнтів більше 5 осіб, найменші витрати відповідають МТ 1.3 (туберкулін російського виробництва) – 46,57 грн і більше.

Одночасно:

• найменшими витратами у разі обслуговування від 4 до 5 пацієнтів впродовж двох годин характеризується використання МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») у формі розчину 2 ТО/доза амп. 1,0 мл, (10доз),+5 туб.шпр., 5 ст.гол, №1, вартість туберкулінодіагностики яким склала 44,25 грн, що на 5% та у 6,8 раза більш економічно доцільно, ніж використання МТ 1.3 (туберкулін російського виробництва) та МТ 1.2 (туберкулін датського виробництва) відповідно;

• найменшими витратами у разі обслуговування від 1 до 3 пацієнтів впродовж двох годин характеризується використання МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») у формі розчину 2 ТО/доза амп. 0,6 мл, (6доз),+3 туб.шпр., 3 ст.гол, №1, вартість туберкулінодіагностики яким склала 36,01 грн, що майже на 25 % та у понад 8 разів більш економічно доцільно, ніж використання МТ 1.3 та МТ 1.2 відповідно.

У ході дослідження було розраховано економічні переваги застосування вітчизняного туберкуліну виробництва ЗАТ «Біолік» – МТ 1.1 – для ЛПЗ, а також наведено прогноз економії бюджету з урахуванням умовної кількості ЛПЗ, в яких доцільне проведення туберкулінодіагностики (загальна кількість ЛПЗ в Україні складає 27 500 закладів) (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, за умови обслуговування з приводу туберкулінодіагностики у ЛПЗ від 4 до 5 осіб, економія витрат при використанні МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») (10 доз/амп) порівняно з МТ 1.3 (туберкулін російського виробництва) може скласти 2 784 грн для одного ЛПЗ на рік, що з урахуванням кількості ЛПЗ складе понад 19,1 млн грн.

Порівняно з МТ 1.2 (туберкулін датського виробництва) застосування МТ 1.1 (туберкулін ЗАТ «Біолік») дозволить вивільнити понад 300 тис. грн. для ЛПЗ на рік, або 2,1 млрд грн для вітчизняної системи охорони здоров'я.

Якщо кількість осіб, які потребують туберкулінодіагностики у ЛПЗ впродовж двох годин складає від 1 до 3 осіб, найбільш доцільно використовувати МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») (6 доз/амп). Економічна доцільність для одного ЛПЗ складе 10,4 тис. грн та 316,5 тис. грн на рік порівняно із застосуванням МТ 1.3 та МТ 1.2 відповідно (туберкулін російського та датського виробництва відповідно). Економічна перевага при використанні МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») з урахуванням загальної кількості ЛПЗ складатиме від 71,9 млн грн до 2,17 млрд грн порівняно із вартістю застосування МТ 1.3 та МТ1.2 відповідно (туберкуліни виробництва Росії та Данії відповідно).

Окрім економічних переваг, варто виділити питання якості препаратів туберкуліну. Якість туберкуліну виробництва ЗАТ «Біолік» гарантується сертифікатами як самого виробника, так й Держлікслужбою України, що значно спрощує систему нагляду за ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку, тобто, у спірних ситуаціях можливий оперативний відклик препарату з ринку або повторне підтвердження його якості, що не

несе загрози здоров'ю населення, перш за все дітей. Стосовно імпортного туберкуліну, гарантією якості є нормативні документи, змісту яких фахівці мають довіряти. Отже, з позиції забезпечення якості ЛЗ, рекомендованим є застосування туберкуліну вітчизняного виробництва.

**Таблиця 2.** Результати прогностичної фармакоекономічної оцінки економічних переваг вітчизняних технологій туберкулінодіагностики

| Назва медичних технологій, що порівнюються | «Очищ. туберкулін в станд. розв.», р-н 2 ТО/доза амп. 1,0 мл, (10 доз),+5 туб.шпр., 5 ст.гол, №1, «Біолік» (код: МТ 1.1) порівняно з: | | «Очищ. туберкулін в станд. розв.», р-н 2 ТО/доза амп. 0,6 мл, (6 доз),+3 туб.шпр., 3 ст.гол, №1, «Біолік» (код: МТ 1.1) порівняно з: | |
|---|---|---|---|---|
| | Алерген туберкульозний**, «Санкт-Петерб. НДІ вакцин і сироваток...» (код: МТ 1.3) | Туберкулін PPD RT 23*, «Statens Serum Institut» (код: МТ 1.2) | Алерген туберкульозний**, «Санкт-Петерб. НДІ вакцин і сироваток...» (код: МТ 1.3) | Туберкулін PPD RT 23*, «Statens Serum Institut» (код: МТ 1.2) |
| Кількість осіб, що обслуговуються впродовж 2 год: | 4-5 осіб | | 1-3 особи | |
| Економічна перевага (грн) для: | | | | |
| одного ЛПЗ | 2,32 | 257,35 | 8,72 | 263,75 |
| одного ЛПЗ впродовж одного дня (8 годин) | 9,28 | 1029,4 | 34,88 | 1055 |
| одного ЛПЗ впродовж місяця (25 днів) | 232 | 25735 | 872 | 26375 |
| одного ЛПЗ впродовж року (355 днів) | 2784 | 308820 | 10464 | 316500 |
| Економія для бюджету, грн (для 25% від 27 500 ЛПЗ ) | 19 140 000 | 2123 137 500 | 71 940 000 | 2175 937 500 |

**Примітки:** * – туберкулін PPD RT 23 розчин для ін'єкцій 2 ТО/0,1 мл 1,5 мл у флаконах №1, виробник – «Statens Serum Institut» (до вартості включено вартість шприцу туберкулінового та голки);

** – алерген туберкульозний очищений у стандартному розведенні 3 мл (30 доз) в ампулах № 10, виробник – «Санкт-Петерб. НДІ вакцин і сироваток...» (до вартості включено вартість шприца туберкулінового та голки).

На третьому, *підсумковому*, етапі було сформульовано загальні висновки проведеної прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики, зокрема вказано на суттєві економічні переваги застосування вітчизняних технологій для бюджету охорони здоров'я, аргументовано показники якості та комплаєнсу вітчизняних технологій. За результатами оприлюднених висновків на даному етапі формулюватимуться напрямки удосконалення запропонованої та опрацьованої методики прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики в системі охорони здоров'я.

**Висновки**. За результатами комплексної прогностичної фармакоекономічної оцінки технологій туберкулінодіагностики можна зробити висновок, з позиції економії витрат та забезпечення якості туберкулінодіагностики в Україні для груп до 5 осіб, які обслуговуються у ЛПЗ впродовж двох годин, що є найбільш статистично ймовірно, доцільним є застосування вітчизняної МТ1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік» ) 6 та 10 доз/амп у комплекті із шприцами та голками (у кількості 3 або 5), що відповідає вимогам наказу МОЗ України від 29.07.1996 р. № 233 («Інструкція про застосування туберкулінових проб») та підвищує комплаєнс під час туберкулінодіагностики.

Проведена комплексна прогностична фармакоекономічна оцінка технологій туберкулінодіагностики в Україні станом на 01.09.2011 року свідчить про суттєві переваги застосування вітчизняних технологій, зокрема забезпечення

якості туберкуліну виробництва ЗАТ «Біолік» на державному рівні та значні економічні зиски для бюджету охорони здоров'я у разі застосування МТ 1.1 (туберкулін виробництва ЗАТ «Біолік») (у разі обслуговування до 20 осіб на день) – від 19,1 млн грн до 2,17 млрд грн.

**Література**

1. Бліхар Є. Фтизіатрія: підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 372 с.
2. Динаміка захворюваності та смертності від туберкульозу до і під час епідемії: тенденції та регіональні особливості / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, А. М. Приходько [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 1. – С. 53–55.
3. Зіменковський Б. С. Стратегія і тактика медичної допомоги населенню дитячого та підліткового віку на радіаційно забруднених територіях в умовах епідемії туберкульозу/ Б. С. Зіменковський, І. Г. Ільницький, О. П. Костик // Інформаційний вісник АН ВШ України. – 2006. – № 3. – С. 41 – 48.
4. Туберкульоз: підручник / за ред. проф. І. Т. П'ятночка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 280 с.
5. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы / M. Velasco, G. Finn, B. Kristensen, C. Pailmh, N. Busse // European Observatory on Health Systems and Policies. – 2010. – 135 p. – Режим доступу: http://www.euro.who.int.pubrequest. – Назва з екрану.

## МЕТОДИКА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТУБЕРКУЛИНОДИАГНОСТИКИ В СИСТЕМЕ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

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

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** в статье представлены результаты сравнительной фармакоэкономической оценки технологий отечественной туберкулинодиагностики. Определена стоимость каждой технологии туберкулинодиагностики в зависимости от группы пациентов, которые обслуживаются по поводу туберкулинодиагностики в ЛПУ. Рассчитаны экономические преимущества использования отечественных технологий туберкулинодиагностики в Украине.

**Ключевые слова**: препараты туберкулина, туберкулинодиагностика, методика прогностической фармакоэкономической оценки, мидицинские технологии.

## METHODS OF PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF TUBERCULIN DIAGNOSTIC IN TECHNOLOGY ASSESSMENT IN PUBLIC HEALTH

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

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the article presents the results of a comparative pharmacoeconomic evaluation of national technology of tuberculin diagnostic. The value of each of the tuberculin diagnostic technology have been determined, taking into account the quantity of patients that are served in hospital. The economic benefits of domestic tuberculin diagnostic technology application in Ukraine have been calculated.

**Key words**: drugs tuberculin, tuberculin diagnostic, method of prognostic pharmacoeconomic evaluation, healthcare technology.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. П. Громовиком*

УДК 615.12(477):615.15:613.6.01

# ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ АПТЕЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У САНІТАРНО-ПРОСВІТНИЦЬКІЙ РОБОТІ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ

**©Л. О. Гала**

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

**Резюме:** проаналізовано законодавчу базу, що регламентує санітарно-просвітницьку роботу аптечних закладів України, та проведено анкетування серед фахівців фармації щодо фактичного стану вирішення даного питання на практиці. Встановлено, що більшість аптек не приділяють належної уваги цій соціальній функції. Вивчено досвід окремих фармацевтичних організацій щодо проведення заходів просвітницького спрямування, які мають стати прикладом для інших в системі охорони здоров'я.

**Ключові слова:** аптека, санітарно-просвітницька робота, Належна аптечна практика, здоровий спосіб життя.

**Вступ.** Історично всі доктрини передбачають два шляхи розв'язання проблеми здоров'я: прямий – його збереження і зміцнення та зворотний – лікування хвороб. У нашій країні пріоритет завжди надавали лікувальному напряму, проте нині світовий досвід свідчить про необхідність перенесення центру уваги на здорову людину та доведення ефективності програм профілактики, які успішно реалізуються в ряді країн. Зміцнення здоров'я та запобігання захворюванням – першочергове завдання Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Тому одним з елементів Належної аптечної практики (Good Pharmacy Practice – GPP) є діяльність, пов'язана зі зміцненням здоров'я населення, освітою з питань охорони здоров'я та профілактикою захворювань. GPP також передбачає встановлення зв'язків із суспільними організаціями працівників охорони здоров'я для проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення [1].

Зважаючи на проблеми системи охорони здоров'я України, актуальним є дослідження ролі працівників аптечних закладів у проведенні просвітницької діяльності серед споживачів з метою попередження застосування лікарських засобів без поважних причин та ініціювання здорового способу життя.

У ряді публікацій, що були проаналізовані за даною тематикою, розглядається зарубіжний досвід формування у населення здорового способу життя, вивчаються проблеми, що існують у нашій країні з даного питання, підходи до організації навчання, яке сприяє збереженню здоров'я, а також напрямки організації аптекою санітарно-просвітницької роботи, методи її проведення [2–5]. Однак дослідження, спрямоване на вивчення участі працівників аптечних закладів у проведенні санітарно-просвітницької роботи серед населення України, не проводили.

Мета роботи:

– аналіз законодавчо-нормативної бази щодо проведення санітарно-просвітницької роботи в аптечних закладах;

– анкетування фармацевтичних працівників для дослідження сучасного стану зазначеної вище діяльності;

– вивчення досвіду проведення аптечними закладами комунікаційних заходів санітарно-освітнього спрямування.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети використано загальнонаукові методи: системний та порівняльний аналіз, соціологічний метод – анкетування, графічні засоби наочного представлення даних.

**Результати й обговорення.** На першому етапі нашої роботи ми проаналізували законодавчу базу з питань проведення аптечними закладами санітарно-просвітницької роботи. Відповідно до статті 32 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 р. № 2801-XII держава сприяє утвердженню здорового способу життя населення шляхом поширення наукових знань з питань охорони здоров'я, здійснення заходів, спрямованих на підвищення гігієнічної культури населення, на боротьбу із шкідливими для здоров'я людини звичками. Стаття 78 прописує обов'язок фармацевтичних працівників сприяти охороні та зміцненню здоров'я людей, запобігати захворюванням, поширювати наукові та медичні знання серед населення, пропагувати, в тому числі власним прикладом, здоровий спосіб життя [6].

Важливим документом із питань просвітницької діяльності стала і Постанова Кабінету Міністрів України від 10.01.2002 р. №14 «Про

затвердження Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки», серед завдань якої – розробка і реалізація стратегій, спрямованих на пропаганду, формування і заохочення до здорового способу життя населення країни. У програмі було запропоновано перелік заходів у галузі охорони здоров'я, в реалізації яких мали взяти участь і спеціалісти фармації:

– забезпечити перетворення санітарної освіти в державну систему безперервного медико-гігієнічного навчання та здійснювати його через системи загальної і професійної освіти, масової інформації, охорони здоров'я;

– розробити та впровадити в комп'ютерній системі «Інтернет» інформацію щодо гігієнічного виховання та формування здорового способу життя;

– активізувати участь у здійсненні міжнародних проектів з питань формування здорового способу життя («Міста здоров'я», «Європейська мережа шкіл сприяння здоров'ю», «Європа без тютюну», «Молодь за здоров'я» тощо) [6].

На жаль, зазначена Постанова Кабінету Міністрів України не знайшла відображення в нормативних документах Міністерства охорони здоров'я України стосовно конкретних дій щодо запропонованого переліку заходів, зокрема для фармацевтичних закладів. Нині аптечні мережі, які представлені в комп'ютерній системі «Інтернет», на своїх сайтах надають рекомендації відвідувачам щодо збереження здоров'я та запобігання захворюванням, але в більшості – це матеріали про різноманітні товари профілактичного спрямування, які вони реалізують. Також законодавчо не встановлено єдиних вимог до формування та подання такої інформації. Через неналежне фінансування міжнародні проекти з питань формування здорового способу життя в Україні реалізуються лише частково силами лікувально-профілактичних закладів та громадських організацій. Проте світовий досвід показує, що послідовна комплексна державна політика зміцнення здоров'я населення шляхом формування здорового способу життя дає вагомі позитивні результати – економічний ефект від реалізації програм зміцнення здоров'я, за даними ВООЗ, сягає співвідношення витрат і прибутку 1:8 [3].

Етичний кодекс фармацевтичних працівників України також визначає одним з основних завдань професійної діяльності фахівця галузі профілактику захворювань, збереження та зміцнення здоров'я людини шляхом участі у санітарно-просвітницькій роботі з охорони здоров'я та у боротьбі з лікарською залежністю, наркоманією, алкоголізмом [7]. В усіх вказаних вище документах зазначається обов'язок фармацевтичних працівників сприяти охороні здоров'я людей, однак не прописані конкретні рекомендації для спеціалістів аптек щодо методів та обсягів проведення вказаної діяльності.

На наступному етапі нашого дослідження для вивчення реального стану організації санітарно-просвітницької роботи в травні-червні 2011 року було проведено анкетування з даного питання серед спеціалістів аптек різних форм власності м. Києва та десяти областей України. Анкета містила п'ять питань стосовно наявності санітарного бюлетеня, його тематики, джерел отримання, а також можливостей надання аптеками додаткових послуг та участі в просвітницьких програмах, що сприяють збереженню здоров'я. Загальна кількість анкет, прийнятих до обробки, становила 402. Більшість респондентів (57,2 %) на запитання щодо наявності санітарного бюлетеня у куточку покупця в аптечному закладі, де вони працюють, дала негативну відповідь. Проте навіть позитивний результат не свідчить про участь працівників аптеки у просвітницькій діяльності, адже 62,8 % респондентів не змогли згадати його тематику, що говорить про те, що у своїй діяльності вони, напевно, не популяризують серед населення рекомендації щодо охорони здоров'я та дотримання здорового способу життя. На нашу думку, причина такого становища в тому, що в більшості випадків санбюлетені надають безпосередньо представники фармацевтичних компаній або керівництво з офісу, внаслідок чого працівники аптек не володіють важливою інформацією і зовсім не прагнуть донести її до споживача. Лише невелика кількість аптек оформляє санбюлетені самостійно, і це, як правило, аптеки комунальної форми власності (рис. 1).

В останні роки в українських аптеках значно розширився перелік додаткових послуг, що надають фармацевтичні працівники: виконання простих діагностичних процедур (вимірювання артеріального тиску, температури, маси та вмісту жирових відкладень, рівня цукру в крові); консультація споживачів в торговій залі при виборі лікувально-косметичних засобів та інших товарів, що допомагають підтримувати здоровий спосіб життя. Вивчення додаткових послуг аптечних закладів, проведене у 2005 році професором З. М. Мнушко та співавт., встановило, що найбільший інтерес у населення викликали такі послуги лікаря-консультанта, як вимірювання артеріального тиску (69 %), здійснення зовнішнього огляду (56 %), консультація з підбору засобів медичного призначення (45 %), поради з ведення здорового способу життя (35 %) [8]. За результатами нашого дослідження додаткові

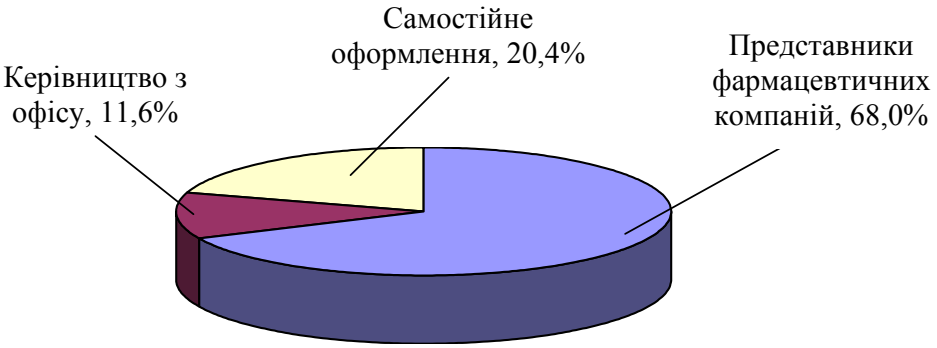



***Рис. 1.*** Джерела отримання аптеками санбюлетенів.

послуги надають самі фахівці аптеки та прагнуть надалі збільшувати свої можливості в даному напрямку. Виявлено, що нині найпопулярнішою послугою серед споживачів є вимірювання артеріального тиску та проведення консультацій щодо користування тонометром в домашніх умовах (рис. 2). У поодиноких аптеках також можна отримати додаткову інформацію щодо артеріальної гіпертензії, бронхіальної астми, цукрового діабету, програм зниження маси.

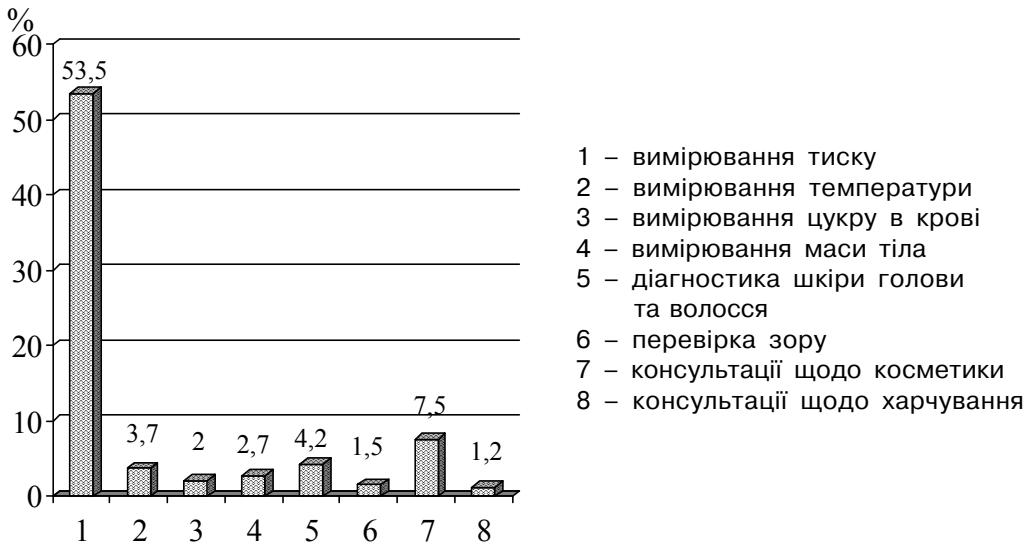



***Рис. 2.*** Додаткові аптечні послуги, що сприяють зміцненню здоров'я та профілактиці захворювань.

Санітарно-просвітницька робота – традиційний вид діяльності аптеки як закладу охорони здоров'я. Однак в сучасних умовах цій важливій соціальній складовій роботи провізора увага майже не приділяється. У повсякденній практиці торговельна функція аптечних закладів виходить на перший план, і "продавець" у провізорі (фармацевті) часто переважує "консультанта". Подібна тенденція знаходиться у помітному протиріччі з тими підходами до професії аптечного працівника, котрі розвивають та пропагують ВООЗ та Міжнародна фармацевтична федерація. Ролі фармацевта в системі охорони здоров'я було присвячено декілька нарад консультативних груп спеціалістів зазначених організацій. Відповідно до прийнятих документів – фармацевт є "членом команди з підтримки здоров'я населення" і "турбота про здоров'я людей має бути більшим пріоритетом для фармацевта, ніж продаж ліків" [9].

На завершальному етапі нашого дослідження ми вивчили позитивний досвід комунікаційних заходів санітарно-освітнього спрямування, які проводять окремі аптечні мережі разом з іншими закладами охорони здоров'я. Так, деякі аптеки комунального підприємства "Фармація" м. Києва є базами видачі та обміну шприців, видачі спиртових салфеток та презервативів, консультації з питань профілактики наркоманії та ВІЛ/СНІДу, поширення інформаційних матеріалів, переадресації у спеціалізовані медичні заклади. Опитані нами працівники аптек (за офіційною інформацією це 664 аптеки в 208 містах) також зазначають участь в програмі "Оранж кард", що забезпечує доступ до лікарських засобів компанії "ГлаксоСмітКляйн" пацієнтів, які хворіють на

бронхіальну астму та хронічні обструктивні захворювання легень [10]. Деякі аптеки беруть участь у соціальній програмі «З турботою про співвітчизника», суть якої в тому, що купуючи в аптеці певні препарати виробництва ТОВ «Фармастарт», пацієнт додатково отримує безкоштовно так звану соціальну упаковку.

Мережа аптек «Наша Аптека» у жовтні 2010 року брала участь у Всеукраїнському соціальному проекті «7 хвилин заради життя», направленому на своєчасне виявлення раку молочних залоз. Кожна жінка мала можливість отримати листівку з інформацією про постадійне самообстеження, яке допомагає завчасно виявити захворювання і почати лікування [11]. В аптеках TAS восени 2011 року впроваджено інноваційний проект «За здоровий спосіб життя», завдання якого – надати споживачеві широкий вибір натуральних товарів різних категорій. Це косметика, засоби гігієни та догляду за тілом, напої, продукти харчування й інше. Завдяки тренінг-семінарам, що постійно організовує керівництво компанії, персонал аптечних закладів може кваліфіковано проконсультувати кожного покупця щодо товарів, які його зацікавили [12].

Восени 2011 року аптека гормональних препаратів брала участь у проведенні Всесвітнього дня діабету (м. Київ), а також на базі однієї з аптек –Днів діабету, протягом яких відвідувачі могли отримати повний спектр якісного обслуговування і повний асортимент антидіабетичної продукції [13]. Наведені приклади комунікаційних заходів санітарно-освітнього спрямування, що здійснювалися окремими аптечними мережами, є позитивним надбанням спеціалістів фармацевтичної галузі. Цей досвід мають поступово переймати всі аптечні заклади України, бо такі кампанії сприятимуть підвищенню авторитету фахівців, довіри до їх рекомендацій, а також іміджу аптек у цілому.

Правилами GPP передбачене постійне підвищення рівня компетентності фармацевтичних працівників шляхом засвоєння спеціальних освітніх програм. Для якісного проведення просвітницької роботи серед населення всі фахівці повинні своєчасно проходити курси підвищення кваліфікації, мати вільний доступ до довідкової літератури, можливість користуватися допоміжними матеріалами, аби давати рекомендації з загальних питань, що стосуються здоров'я. Тому в програмах циклів тематичного удосконалення слід приділити більше уваги методам пропаганди здорового способу життя, профілактики захворювань, надання медичних та гігієнічних знань населенню.

Спеціалісти аптек мають закликати пацієнтів до діалогу з метою обміну знаннями та інформацією, що дозволить останнім особисто долучитися до керування власним здоров'ям та здійснення лікування. Варто зазначити, що споживачів оточує безліч джерел інформації – листки-вкладиші, промоційні матеріали, реклама в засобах масової інформації, зокрема в Інтернеті, – яка далеко не завжди є достовірною чи вичерпною. Провізор може допомогти пацієнтам стати адекватно поінформованими, пропонуючи їм для ознайомлення об'єктивну інформацію, яка ґрунтується на вагомих наукових доказах з посиланнями на інформаційні джерела, що заслуговують на довіру [14].

Відповідно до міжнародних стандартів GPP, які мають рекомендаційний характер, фармацевтичні асоціації окремих країн розробляють та впроваджують стандартні операційні процедури, яких має дотримуватися фахівець аптеки при здійсненні певного виду діяльності. Впровадження вимог керівництва з GPP в Україні має стати джерелом змін аптечної практики, оскільки зосереджено більшою мірою на профілактиці, ніж на лікуванні пацієнта. У стандартах GPP мають бути прописані, зокрема і обов'язки аптеки щодо проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення, методи і засоби пропаганди здорового способу життя, рекомендації щодо правил складання конспектів лекцій, бесід, оформлення санітарних бюлетенів.

**Висновки.** 1. Аналіз законодавчої бази щодо проведення спеціалістами аптек санітарно-просвітницьких заходів свідчить, що в нормативних документах відсутні чіткі рекомендації для фахівців щодо обсягів роботи та методів пропаганди здорового способу життя та зміцнення здоров'я населення.

2. У результаті анкетування фармацевтичних фахівців щодо фактичного стану санітарно-просвітницької діяльності встановлено, що в більшості аптечних закладів України взагалі не проводиться така робота або виконується лише формально.

3. Вивчено позитивний досвід проведення комунікаційних заходів санітарно-освітнього спрямування окремими аптечними мережами, який має стати прикладом для наслідування іншими фармацевтичними закладами.

**Література**
1. Надлежащая аптечная практика в Новых Независимых Государствах. Руководство по разработке и внедрению стандартов // Провизор. – 2002. – № 18. – С. 6–13.
2. Ринда Ф. П. Зарубіжний досвід вирішення деяких аспектів здорового способу життя / Ф. П. Ринда // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 2. – С. 54–59.
3. Ринда Ф. Ф. Профілактична спрямованість та формування здорового способу життя / Ф. Ф. Ринда, Н. Т. Кучеренко, О. О. Шпита // Досвід виконання Міжгалузевої комплексної прогарами "Здоров'я нації" на 2002-2011 роки. – К., 2006. – С. 207–220.
4. Формування здорового способу життя – основа стратегії поліпшення громадського здоров'я / В. М. Лобас, О. Т. Дорохова, Н. М. Адоньєва [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. – 2008. – № 1. – С. 92–96.
5. Громовик Б. П. Організація та економіка фармації / Б. П. Громовик, С. І. Терещук, І. Л. Чухрай; за ред. Б. П. Громовика, С. І. Терещук. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2009. – 816 с.
6. Нормативно-правові документи [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.nau.com.ua
7. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. – Х., 2010. – 16 с.
8. Мнушко З. М. Маркетинговий аналіз сервісного обслуговування та додаткових послуг аптечних закладів / З. М. Мнушко, О. П. Абалова, І. В. Пестун // Вісник фармації. – 2006. – № 1. – С. 41–47.
9. Григорян С. Л. Консультант или продавец? / С. Л. Григорян // Российские аптеки. – 2004. – № 10. – С. 6–11.
10. Проект «Оранж кард» – Страница для пациентов [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.orangecard.com.ua
11. 7 хвилин заради життя [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.nasha-apteka.com.ua/ua/index.php
12. Аптека ТАС меняет позиционирование [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://apteka-tas.com.ua/news/20412/
13. Всесвітній день діабету [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://e-apteka.com.ua/ua/hot/info-92642.html
14. Developing pharmacy practice: a focus on patient care. Handbook – 2006 edition [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http:// www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СПЕЦИАЛИСТОВ АПТЕК В САНИТАРНО-ПРОСВЕТИТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ

**Л. А. Гала**

*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

**Резюме:** проанализирована законодательная база, регламентирующая санитарно-просветительскую работу аптечных учреждений Украины, и проведено анкетирование среди специалистов фармации относительно фактического состояния решения данного вопроса на практике. Установлено, что большинство аптек не уделяют должного внимания этой социальной функции. Изучен опыт отдельных фармацевтических организаций по проведению мероприятий просветительского направления, которые должны стать примером для других в системе здравоохранения.

**Ключевые слова:** аптека, санитарно-просветительская работа, Надлежащая аптечная практика, здоровый образ жизни.

## THE STUDY OF THE PHARMACY WORKER'S ROLE IN THE SANITARY-EDUCATIVE WORK AMONG THE POPULATION

**L. O. Hala**

*National Medical University by O. O. Bohomolets*

**Summary:** it was analyzed the legislative base that regulate the sanitary-educative work of the pharmacy establishments in Ukraine and it was carried out questioning among the pharmacy specialists concerning the actual state of solving this problem practically. It was revealed that most pharmacies don't pay enough attention to this social pharmacy function. The experience of several pharmaceutical organizations concerning carrying out the educative arrangements that has to the example for others was studied.

**Key words:** pharmacy, the sanitary-educative work, Good Pharmacy Practice, healthy life style.

*Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем*

УДК 615.451.16:582.683.2-03:616.511]-092.9

# ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ НАСТОЙКИ НАСТУРЦІЇ НА МОДЕЛІ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОЇ ЕРИТЕМИ У МУРЧАКІВ

**©С. М. Дроговоз, С. М. Марчишин, К. Г. Щокіна, О. О. Баєв, М. І. Куліцька**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*
*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** стаття присвячена вивченню протизапальної активності настойки настурції великої на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків. Встановлено, що настойка настурції за умов гострого запалення, індукованого УФ-опроміненням, проявляє антипроліферативну, антиексудативну, помірну жарознижувальну дію, за якою переважає дію кверцетину та дещо поступається за виразністю диклофенаку натрію.

**Ключові слова:** настойка настурції, модель ультрафіолетової еритеми, антиексудативна, антипроліферативна, жарознижувальна дія.

**Вступ.** Аналізуючи дані літератури щодо фармакологічної активності сучасних протизапальних препаратів нестероїдної структури, слід відзначити, що, незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, використання НПЗЗ має певні обмеження, які можна пояснити серйозними побічними ефектами та ускладненнями, пов'язаними з механізмом їх дії [1, 3, 10, 13, 15].

Для вирішення даної проблеми постійно проводиться пошук нових препаратів з нетрадиційним механізмом дії та мінімальними побічними ефектами. Одним з перспективних напрямків створення безпечних та ефективних протизапальних препаратів є фітотерапія [5, 7, 11]. За останні роки зріс інтерес до препаратів рослинного походження.

З огляду на вищенаведене інтерес становить цінна декоративна і лікарська рослина – настурція велика, яка містить значну кількість фенольних сполук (флавоноїди, дубильні речовини, гідроксикоричні кислоти), ефірні олії, полісахариди, аскорбінову кислоту, жирні кислоти [4]. Оскільки трава настурції містить флавоноїди та інші сполуки фенольної природи, можна передбачити наявність у настойки з даної трави протизапальної та антиоксидантної активності [8, 9]. Тому актуальними є дослідження протизапальної активності настойки настурції, що дозволить розширити асортимент протизапальних засобів та оптимізувати протизапальну фармакотерапію.

Згідно з сучасними уявленнями про терапію запалення особлива увага лікарів приділяється проліферативній фазі запального процесу. Це зумовлено тим, що надмірна проліферація тканин призводить до значних порушень функціонального стану органів та систем, особливо опорно-рухової системи. Тож, адекватна антипроліферативна терапія дозволяє не тільки зменшити інтенсивність запалення, але й поліпшити якість життя хворих. Відомо, що більшості НПЗЗ не характерна антипроліферативна активність, вони в основному впливають на ексудативну фазу запалення [10, 12].

У попередніх дослідженнях встановлено, що настойка настурції проявляє антиексудативну дію, тому доцільно було визначити її вплив на процеси проліферації. Мета роботи – вивчити антипроліферативну дію настойки настурції, отриману на кафедрі фармакогнозії з медичною ботанікою під керівництвом проф. С. М. Марчишин.

**Методи дослідження.** Антипроліферативну дію настойки настурції вивчали на моделі експериментальної еритеми, викликаної ультрафіолетовим випромінюванням (УФ еритема) [3]. Ця модель також дозволяє оцінити вплив препарату на судинну резистентність. Препаратами порівняння обрано диклофенак натрію та кверцетин як еталонний НПЗЗ та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю [14].

В експерименті використано 16 мурчаків. Усі мурчаки розподілені на 4 групи (в кожній 4 тварини): перша – група контрольної патології з УФ еритемою, друга, третя та четверта – тварини, що отримували настойку настурції в дозі 50 мг/кг, диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг та кверцетин у дозі 5 мг/кг відповідно.

Препарати вводили тваринам у профілактично-лікувальному режимі: кожен день внутрішньошлунково за три доби до опромінювання та один раз відразу після опромінювання. Протизапальну дію досліджуваних препаратів на даній моделі оцінювали за наступними показниками: температура шкіри у ділянці опромінення, вира-

женість еритеми (гіперемія, набряк шкіри) в балах та товщина шкірної складки в місті еритеми в мм через 2, 4 та 24 год після відтворення модельної патології.

Результати наведені у вигляді середня±стандартна помилка, статистична достовірність міжгрупових відмінностей розраховані за t критерієм Ст'юдента [6].

**Результати й обговорення.** Результати дослідів показали, що поява еритеми у мурчаків у групі контрольної патології спостерігалась через 2 год після УФ опромінення шкіри (табл. 1) та зберігалась на цьому рівні упродовж доби. Через 2 год у місцях УФ опромінення також зросла температура шкіри тварин на 1,5 $^0$C. Температура досягала максимуму на 4 год спостережень, коли різниця температур еритеми і шкіри початкового рівня складала 1,9 $^0$C (див. табл. 1). Через 24 год після УФ опромінення температура шкіри мурчаків перевищувала початкову на 0,9 $^0$C.

**Таблиця 1.** Динаміка температури шкіри мурчаків під впливом настойки настурції на моделі УФ еритеми (n=4)

| Група тварин | Температура еритеми, через | | | |
|---|---|---|---|---|
| | початкова | 2 год | 4 год | 24 год |
| Контрольна патологія (КП) | 36,3±0,15 | 37,8±0,12* | 38,2±0,15* | 37,2±0,10* |
| КП + настойка настурції | 36,5±0,13 | 37,3±0,18*/** | 37,6±0,14*/** | 36,9±0,13 |
| КП + диклофенак натрію | 36,2±0,16 | 37,5±0,20* | 37,1±0,19*/** | 36,6±0,15*/** |
| КП + кверцетин | 36,1±0,14 | 37,6±0,15* | 38,0±0,21* | 37,0±0,16* |

**Примітки:** статистично значущі відмінності (p≤0,05): * – відносно початкового значення; ** – відносно контрольної патології.

Температура місця еритеми тварин, лікованих настойкою настурції, через 2 год після опромінення була достовірно нижча, ніж температура в групі контрольної патології. У групах тварин, що отримували диклофенак натрію та кверцетин, підвищення температури шкіри через 2 год достовірно не відрізнялась від аналогічного показника в групі контрольної патології. Наприкінці четвертої години температура шкіри в місці УФ опромінювання в групах тварин, що отримували настойку настурції та диклофенак натрію, була достовірно нижчою, ніж показник температури в групі контрольної патології. У групі щурів, лікованих кверцетином, температура не відрізнялась від температури шкіри щурів у групі контрольної патології. Через 24 год достовірна жарознижувальна дія зафіксована лише в групі тварин, яким вводили диклофенак натрію.

У групі тварин контрольної патології зафіксована гіперемія та набряк шкіри (табл. 2). Разом із підвищенням температури шкіри ці ознаки свідчать про розвиток гострої запальної ексудативної реакції шкіри.

**Таблиця 2.** Вираженість еритеми під дією настойки настурції на моделі УФ еритеми у мурчаків (n=4)

| Група тварин | Вираженість еритеми в балах через: | | |
|---|---|---|---|
| | 2 год | 4 год | 24 год |
| Спиртовий контроль | 2,16±0,12 | 2,16±0,24 | 2,00±0,24 |
| Контрольна патологія (КП) | 2,66±0,36 | 2,66±0,24 | 2,66±0,36 |
| КП + настойка настурції | 1,50±0,24*/** | 1,00±0,24*/** | 0,75±0,12*/** |
| КП + диклофенак натрію | 2,00±0,24 | 1,66±0,12* | 1,00±0,12* |
| КП + кверцетин | 2,38±0,12 | 2,00±0,24 | 1,42±0,24 |

**Примітки:** статистично значущі відмінності (p≤0,05): * – відносно контрольної патології; ** – відносно кверцетину.

У результаті застосування досліджуваних препаратів спостерігалось зменшення місцевої запальної реакції. Так, після лікування настойкою настурції через 2 та 4 год гіперемія та набряк шкіри були достовірно менш виражені (1,5 бали та 1,0 бал, відповідно), ніж у тварин групи контрольної патології (2,66 бала). Через 24 год в групі щурів, що отримували настойку настурції, вони були ще менш помітними і оцінювались у 0,75 бала. У групі тварин, що отримували диклофенак натрію, достовірне зменшення ознак гіперемії та набряку спостерігалось на 4 та 24 години експерименту (1,66 бала та 1 бал). Застосування кверцетину теж сприяло зменшенню проявів ексудативної реакції, але ці зміни були недостовірні протягом усього дослідження. Тоб-

то, можна стверджувати лише про тенденцію до антиексудативної дії.

У тварин групи контрольної патології внаслідок УФ опромінення також спостерігали достовірне збільшення товщини шкірної складки (в 2,7 раза через 2 год після опромінення) (табл. 3).

Під впливом настойки настурції товщина шкірної складки у щурів зменшилася у 1,8 раза через 2 та 4 год порівняно з аналогічним показником у мурчаків групи контрольної патології. За добу товщина шкірної складки у щурів, лікованих настойкою настурції, зменшилась до 2,41 мм, тоді як аналогічний показник у групі тварин контрольної патології складав 4,51 мм, що в 2,3 раза перевищує початкову товщину. Введення диклофенаку натрію теж сприяло зменшенню товщини шкірної складки: в 2 раза через 2 год, в 2,1 раза, відповідно, через 4 та 24 год. У тварин, лікованих кверцетином, товщина шкірної складки зменшилась порівняно з показником групи контрольної патології через 2, 4 та 24 год в середньому в 1,7 раза.

**Таблиця 3.** Товщина шкірної складки мурчаків під впливом настойки настурції на моделі УФ еритеми (n=4)

| Група тварин | Товщина шкірної складки в мм, через 2–24 год | | | |
|---|---|---|---|---|
| | початкова | 2 год | 4 год | 24 год |
| Контрольна патологія (КП) | 2,00±0,15 | 5,34±0,36* | 4,82±0,50* | 4,51±0,27* |
| КП + настойка настурції | 2,00±0,08 | 2,93±0,21* /** | 2,64±0,23*/** | 2,41±0,10*/** |
| КП+ диклофенак натрію | 2,00±0,15 | 2,68±0,13*/** | 2,30±0,14** | 2,11±0,17** |
| КП + кверцетин | 2,10±0,12 | 3,16±0,19*/** | 2,82±0,13*/** | 2,63±0,18*/** |

**Примітки:** статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$): * – відносно початкового значення; ** – відносно контрольної патології.

Тобто, за вираженістю антипроліферативної дії настойка настурції достовірно не поступається дії диклофенаку натрію та дещо переважає дію кверцетину.

Зменшення показників основних ознак, що супроводжують процес запалення в місці УФ еритеми, під впливом настойки настурції вказує на гальмування запальної реакції шкіри та підтверджує антипроліферативну, антиексудативну та жарознижувальну дію даного препарату.

**Висновки.** Настойка настурції за умов гострого запалення, індукованого УФ-опроміненням, проявляє антипроліферативну, антиексудативну дію, за якою переважає дію кверцетину та дещо поступається за виразністю диклофенаку натрію, а також має помірну жарознижувальну дію. Можна стверджувати про наявність у настойки настурції помірних протизапальних властивостей. І хоча за протизапальною дією настойка настурції поступається диклофенаку натрію, але за рівнем токсичності вона значно його переважає, оскільки належить до класу нетоксичних засобів. Застосування настойки настурції у складі протизапальної терапії дозволить знизити дозу та зменшити побічні ефекти класичних НПЗЗ.

**Література**

1. Бабак О. Я. Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии / О. Я. Бабак, И. И. Князькова, И. А. Нестерцова // Український терапевтичний журн.– 2007.– № 2.– С. 4–11.
2. Барсукова Е. Эффективность и безопасность современных НПВС / Е. Барсукова // Аптека. – 2004. – № 46 (467) – С. 7.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – С. 263–261.
4. Козир Г. Р. Технологічні аспекти виготовлення настойки з трави красолі великої / Г. Р. Козир, З. В. Шкільник, О. О. Баєв // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 49–51.
5. Куцын Р. В. Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ некоторых растений Сибири / Р. В. Куцын, О. Г. Рыбальчук. – Томск : Кедр, 2004. – 214 с.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
7. Мойбенко А. А. Сучасні уявлення про біологічну роль флавоноїдів / А. А. Мойбенко, В. Б. Павлюченко, В. В. Даценко // Досягнення біології та медицини. – 2003. – № 1. – С. 72–79.
8. Природні антиоксидантні засоби в експерименті і клініці / В. А. Туманов, Н. О. Горчакова, Є. М. Горбань [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2002.– № 3–4. – С. 3–11.
9. Середа П. І. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина і фітозасоби / П. І. Середа, Н. П. Максютіна,

Л. Л. Давтян. – Вінниця : Нова книга, 2006. – С. 252–259.
10. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетняя, О. Макаренко [и др.] // Вісник фармакології та фармації. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
11. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитофармакология: руководство для врачей. – М. : Мед. информ. агентство, 2000. – 976 с.
12. Страчунский Л. С. Нестероидные противовоспалительные средства / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – Смоленск, 2000. – 50 с.
13. Штрыголь С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 37–42.
14. Щокіна К. Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних та перспективних препаратів із протизапальною дією: автореф. дис.... фарм. наук. – Харків, 2006. – 19 с.
15. Hawkey C. J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: overall risk and management. Comlementary roles for COX 2 inhibitors and proton pump inhibitors / C. J. Hawkey, M.J.S. Langman // Gut. – 2003. – Vol.52. – P. 600–808.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НАСТОЙКИ НАСТУРЦИИ НА МОДЕЛИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ЭРИТЕМЫ В МОРСКИХ СВИНОК

**С. М. Дроговоз, С. М. Марчишин, Е. Г. Щокина, А. А. Баев, М. И. Кулицкая**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*
*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** статья посвящена изучению противовоспалительной активности настойки настурции большой на модели ультрафиолетовой эритемы в морских свинок. Установлено, что настойка настурции при остром воспалении, индуцируемом УФ-излучением, проявляет антипролиферативное, антиэкссудативное, умеренное жаропонижающее действие, за которым преобладает действие кверцетина и несколько уступает за выразительностью эффекта диклофенаку натрия.

**Ключевые слова:** настойка настурции, модель ультрафиолетовой эритемы, антиэкссудативное, антипролиферативное, жаропонижающее действие.

## ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF GARDEN NASTURTIUM TINCTURE ON A MODEL OF ULTRAVIOLET ERYTHEMA IN GUINEA-PIGS

**S. M. Drohovoz, S. M. Marchyshyn, K. H. Shchokina, O. O. Bayev, M. I. Kulitska**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*
*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** this article is devoted to the investigation of garden nasturtium tincture anti-inflammatory activity on model of UV (ultraviolet) erythema in guinea-pigs. It is established that garden nasturtium tincture during UV acute inflammation manifests anti-proliferative, anti-exudative, moderate antipyretic actions which prevails quercetin action and inferior expressiveness of diclofenac sodium effect.

**Key words:** tincture of garden nasturtium, model UV erythema, anti-exudative, anti-proliferative, antipyretic action.

*Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою*
УДК 616.85-08:615.32:616-092.9

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВИХ МЕХАНІЗМІВ СТРЕСПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КРІОАКТИВОВАНОГО ПОРОШКУ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ В УМОВАХ ГІПОКІНЕТИЧНОГО СТРЕСУ

**©Л. В. Савченкова, М. С. Акімова**

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Резюме:** встановлено та досліджено стреспротекторну активність кріоактивованого порошку аронії чорноплідної у щурів стресостійкого та стресонестійкого типів реагування в умовах гіпокінетичного стресу. Досліджуваний препарат призводить до вірогідного відновлення орієнтовно-дослідницької та мотиваційної поведінки, сприяє зменшенню емоційності та тривожності тварин.

**Ключові слова:** аронія чорноплідна, стреспротектор, «відкрите поле».

**Вступ.** Як відомо, поведінка людини та тварин є вкрай чутливою до дії стресу. Як прояви останнього дуже часто зустрічаються стани страху або тривожності, до яких при переході в хронічну стадію додаються ознаки депресивності [4, 7].

В умовах гіпокінетичного стресу стає неефективною первісна резистентна адаптаційна стратегія, тому що неможлива реалізація реакції «боротьба-втеча». До цього відбувається поступовий перехід від резистентної стратегії до філогенетично більш прадавньої толерантної стратегії, що має первинно-ресурсозберігальний характер. Однак саме на ранніх етапах впливу виникає критична ситуація, коли відчутна неефективність первісної стресорної стратегії, а перехід до нової адаптаційної стратегії ще не відбувся. Для цього періоду характерна тривала активація основних нейроендокринних систем – гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатоадреналової систем. Надмірна активація першої може бути зумовлена порушеннями регуляції по «довгій петлі» негативного зворотного зв'язку, яка зумовлена інгібіторними сигналами глюкокортикоїдних гормонів на гіпоталамічному центрі [5].

Однак незважаючи на складний характер змін, що виникають при формуванні стресової реакції, первинні зміни помітні саме в поведінкових реакціях як людини, так і тварини.

Мета дослідження – вивчення поведінкових реакцій у щурів за умов гіпокінетичного стресу, дослідження стреспротекторних властивостей та фармакологічний аналіз можливих механізмів дії кріоактивованого порошку аронії чорноплідної.

**Методи дослідження.** Дослідження виконано на 156 статевозрілих нелінійних щурах-самицях масою 190 – 200 г. Тварини були розподілені на 4 групи: 1-ша група – контроль, моделювання гіпокінетичного стресу; 2-га група – на тлі стресової реакції тварини отримували розчин кріоактивованого порошку аронії чорноплідної в дозі 149 мг/кг *per os* протягом 10 днів, 3-тя група – на тлі стресової реакції щури отримували фенібут (препарат порівняння) в дозі 25 мг/кг *per os* протягом 10 днів, 4-та група – отримувала еквімолярний об'єм води дистильованої (інтактні). Тварин утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні й вільному доступі до води та їжі. Усі дослідження проводили відповідно до міжнародних правил поводження з тваринами (Директива 86/309 Європейської спільноти від 24 грудня 1986 р.) та відповідно до вимог Комісії з біоетики ДЗ «ЛДМУ» (наказ № 6 від 02.09.2009 р.).

На попередньому етапі, за оцінкою поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле», усі тварини було розподілено на стресостійких та стресонестійких, враховуючи, що поведінка тварин у нових умовах середовища є адекватним критерієм оцінки їх індивідуальної стрес-реактивності [1, 4]. Тестування тварин відбувалося у жорстко визначений час доби з $9^{00}$ до $12^{00}$ години.

При вивченні фармакотерапевтичної ефективності кріоактивованого порошку аронії чорноплідної у тварин на тлі гіпокінетичного стресу використовували такі нейроетіологічні показники: амбулація (горизонтальна активність (ГА), яка розраховувалась за кількістю пересічених квадратів, латентний період першого руху з центру майданчика (с), вертикальну активність (R-rearing), тривалість та кількість вмивань (G-grooming), показник вегетативного балансу, який розраховували за кількістю болюсів та уринацій.

На підставі індивідуальних значень виділених факторів, що відображають особливості пове-

дінки та нервової регуляції тварин розподілили на стресостійких і стресонестійких (тварини які визначалися помірною стресостійкістю, тобто посідали проміжне місце між двома крайніми типами, в подальшому в експерименті не використовували) (табл. 1).

**Таблиця 1.** Показники тесту «відкрите поле» у щурів з різним типом реагування на стрес (M±m)

| Показник | Тип реагування | |
|---|---|---|
| | стресостійкі | стресонестійкі |
| Латентний період першого переміщення, с | 2,26±0,16 | 6,50±0,50 |
| Горизонтальна активність | 78,16±6,04 | 201,23±6,51 |
| Вертикальна активність | 6,37±0,77 | 25,40±2,30 |
| Кількість актів грумінгу | 2,66±0,33 | 8,80±0,45 |
| Тривалість вмивань (грумінг), с | 9,28±0,73 | 26,85±2,16 |
| Показники вегетативного балансу (болюси та уринації) | 0,83±0,17 | 5,33±0,51 |

Схильні до стресу тварини (стресонестійкі) характеризуються типологічними особливостями, які складаються з низької швидкості адаптації у поєднанні з високою пошуково-дослідницькою активністю та підвищеною тривожністю (див. табл. 1). До стресостійких були віднесені тварини, які характеризуються середньою або низькою руховою активністю з високою швидкістю адаптації і низьким рівнем тривожності [1, 4, 9, 12].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t-Стьюдента та непараметричного критерію Фішера. Обробку даних проводили за допомогою пакетів програм Microsoft Excel XP, Statistica 6.0.

**Результати й обговорення.** Результати дослідження психоемоційного статусу тварин контрольної групи та тих, що отримували на тлі формування стресу кріоактивований порошок аронії чорноплідної та препарат порівняння фенібут, представлені в таблиці 2 – 7. Як видно з таблиці 1, формування гіпокінетичного стресу призводить до появи характерних для стресового ушкодження змін орієнтовно-дослідницької поведінки тварин як стресостійкого, так і стресонестійкого типів реагування.

Так, встановлено, що формування гіпокінетичного стресу у стресостійких тварин призводить до достовірного зменшення горизонтальної рухової активності в середньому на 60–87 % порівняно з інтактною групою щурів у різні терміни дослідження (табл. 2).

Важливо вказати, що найсуттєвіші зміни орієнтовно-дослідницької поведінки тварин спостерігали на 1-шу та 5-ту добу спостереження. Курсове призначення кріоактивованого порошку аронії чорноплідної призводить до відновлення горизонтальної активності тварин, хоча повної нормалізації досліджуваного показника ні в один із визначених термінів експерименту не спостерігали (див. табл. 1). Проте вже при першому введенні препарату стресостійким тваринам відбувається достовірне збільшення горизонтальної активності на 35 % щодо контрольної групи. Необхідно вказати, що стреспротекторна дія кріоактивованого порошку аронії значною мірою реалізується з 5 доби дослідження, спри-

**Таблиця 2.** Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на горизонтальну активність щурів стресостійкого та стресонестійкого типів реагування при гіпокінетичному стресі, с (n=6-18)

| Група тварин | Стат. показ. | Терміни дослідження (доба) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Стресостійкий тип реагування тварин | | | | | |
| Інтактна | M±m | 78,16±6,04 | | | |
| Контроль | M±m | 10,08±0,15* | 12,61±0,78* | 17,58±1,28* | 31,17±5,19* |
| Фенібут | M±m | | 12,44±0,66* | 17,67±1,93* | 14,66±1,17*/** |
| Аронія чорноплідна | M±m | | 30,72±3,52*/**/ *** | 52,91±9,66*/**/ *** | 75,66±4,89**/ *** |
| Стресонестійкий тип реагування тварин | | | | | |
| Інтактна | M±m | 201,23±6,51 | | | |
| Контроль | M±m | 8,21±0,40* | 8,06±0,39* | 8,50 ±0,60* | 11,33 ±0,84* |
| Фенібут | M±m | | 8,25±0,38* | 9,16 ±1,00* | 8,33±0,84*/** |
| Аронія чорноплідна | M±m | | 13,72±1,72*/*** | 17,33±1,85*/**/*** | 30,50 ±4,05*/**/*** |

**Примітка:** * – достовірно (p<0,05) порівняно з інтактною групою; ** – достовірно (p<0,05) порівняно з контрольною групою; *** – достовірно (p<0,05) між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння.

яючи підвищенню даного показника аж на 144 – 201 % в різні терміни спостереження. Максимальна стреспротекторна дія аронії чорноплідної у стресостійких тварин відмічається на 10-ту добу експерименту. З таблиці 1 видно, що препарат порівняння – фенібут не проявив суттєвого впливу на досліджуваний показник.

Схожа динаміка зміни орієнтовно-дослідницької поведінки тварин спостерігається і у тварин стресонестійкого типу реагування, коли рівень горизонтальної активності контрольної групи в перші 10 діб залишається незмінним та складає 4,0 – 5,6 % від показника у інтактних щурів. Важливо зазначити, що у тварин стресонестійкого типу реагування на стрес, які отримували кріоактивований порошок аронії чорноплідної, відбувається збільшення зазначеного показника вже на 1-шу добу дослідження на 46 % від показника в контролі в зазначений термін. Подальше ведення препарату також сприяло збільшенню горизонтальної активності щурів на 70 – 169 % порівняно з контролем. На відміну від стресостійких тварин у стресонестійких щурів максимальний стреспротекторний ефект спостерігається лише на 15-ту добу дослідження та за вираженістю дії на 26 % менший. Ефективність препарату порівняння була значно меншою та склала усього 8 % від показників в контролі.

Одним із найважливіших показників, що характеризують орієнтовно-дослідницьку поведінку тварин в умовах гіпокінетичного стресу, є визначення часу латентного переходу щурів з центрального квадрату. Необхідно вказати, що модельована патологія викликає у всіх тварин збільшення зазначеного показника, характеризуючи тривожно-депресивний стан. З огляду на отримані дані (табл. 3), у стресостійких тварин контрольної групи даний показник достовірно був вищий, ніж у інтактної групи щурів на 128 – 454 % в різні терміни спостереження. Важливо

**Таблиця 3.** Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на час латентного переходу з центрального квадрату у щурів стресостійкого та стресонестійкого типу реагування при гіпокінетичному стресі, с (n = 6-18)

| Група тварин | Термін дослідження (доба) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Стресостійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 2,26±0,16 | | | |
| Контроль | 12,52±0,47* | 5,61±0,56* | 5,16±0,99* | 5,16±0,47* |
| Фенібут | | 8,56±0,58*/** | 9,25±0,79*/** | 14,66±1,17*/** |
| Аронія чорноплідна | | 3,94±0,56*/*** | 2,17±0,16**/*** | 1,33±0,33*/**/*** |
| Стресонестійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 6,5±0,5 | | | |
| Контроль | 13,85±0,56* | 5,72±0,58 | 5,08±1,17 | 6,33±0,55 |
| Фенібут | | 10,28±1,18*/** | 27,91±1,27 | 12,83±0,84*/** |
| Аронія чорноплідна | | 3,78±0,54*/**/ *** | 2,16±0,38*/** | 1,50±0,22*/**/*** |

**Примітки:** * – достовірно ($p<0,05$) порівняно з інтактною групою; ** – достовірно ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою; *** – достовірно ($p<0,05$) між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння.

вказати, що застосування аронії чорноплідної сприяло повному і достовірному відновленню часу латентного переходу з центрального квадрату вже на 10-ту добу спостереження та в результаті експерименту був значно меншим (30 – 74 %) щодо контролю. Препарат порівняння не проявив аналогічного ефекту і, навпаки, сприяв збільшенню зазначеного показника порівняно з контролем.

Аналогічну картину змін ми спостерігаємо і у стресонестійких тварин, де в контрольній групі щурів даний показник знижується на 113 і 3 % на 1-шу та 15-ту доби спостереження щодо інтактної групи. Привертає увагу, що при застосуванні аронії чорноплідної вже на першу добу дослідження спостерігається практично повне відновлення даного показника, причому ефективність останнього зберігається до кінця всього періоду експерименту. Зазначимо, що ефективність кріоактивованого порошку аронії чорноплідної у тварин стресостійкого типу реагування на стрес була практично однакова від показника у тварин стресонестійкого типу реагування. Препарат порівняння мав протилежний результат і сприяв підвищенню часу латентного переходу з центрального квадрату.

У подальших дослідженнях встановлено, що формування гіпокінетичного стресу у щурів стресостійкого типу реагування призводить також до значного зменшення вертикальної активності на 5-ту та 10-ту доби дослідження. Так, вертикальну активність спостерігали лише у 89 – 92 % щурів у зазначені терміни дослідження (табл. 4). Важливо вказати, що в усіх групах тварин стре-

**Таблиця 4.** Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на «вертикальну активність» тварин у тесті «відкрите поле» при гіпокінетичному стресі (n=6-18)

| Група тварин | Терміни дослідження (доба) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Стресостійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 100 % | | | |
| Контроль | 27 % | 88,9 % | 91,7 % | 100 % |
| Фенібут | | 50 % | 41,7 %* | 100 % |
| Аронія чорноплідна | | 100 %*** | 100 %*** | 100 % |
| Стресонестійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 100 % | | | |
| Контроль | 4,6 % | 83,3 % | 75 % | 100 % |
| Фенібут | | 5,6 %*/** | 8,3 %*/** | 16,7 %*/** |
| Аронія чорноплідна | | 88,9 %*** | 83,3 %*** | 100 %*** |

**Примітки тут і далі:*** – достовірно щодо інтактної групи (за Фішером); ** – достовірно щодо контрольної групи (за Фішером); *** – достовірно між групами аронії та фенібуту (за Фішером).

состійкого типу реагування до 15-ї доби дослідження відновився досліджуваний показник, завдяки чому можна вважати високу мотиваційну складову характеристику цих тварин. Необхідно підкреслити, що у стресостійких тварин, які отримували кріоактивованиій порошок аронії чорноплідної, спостерігається достовірне відновлення вертикальної активності вже на 5-ту добу спостереження. Ефективність препарату порівняння в перші 10 діб дослідження була значно меншою, ніж в контрольній групі щурів.

В контрольній групі тварин стресонестійкого типу реагування також відмічається значне (на 17– 25 %) зниження вертикальної активності на 5 і 10 добу дослідження. Курсовий прийом аронії чорноплідної призводить хоча і до незначного, але до підвищення даного показника на 5 – 9 % відносно показників тварин контрольної групи. Тобто можна стверджувати, що ефективність аронії чорноплідної у тварин стресостійкого типу реагування більша, ніж стресонестійкого.

Як відомо, одним з різновидів орієнтовно-дослідницької поведінки тварин є показник норкового рефлексу, який свідчить про здатність тварини досліджувати невідомий простір, зокрема, заглядати в нірки (табл. 5). Так, орієнтовно-дослідницька активність у стресостійких тварин контрольної групи після формування гіпокінетичного стресу, яку оцінювали за кількістю заглядань в нірку, на 5-ту добу спостерігається лише у 28 % тварин. В подальшому, аж до 15-ї доби спостереження, «нірковий

**Таблиця 5.** Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на «нірковий рефлекс» тварин в тесті «відкрите поле» при гіпокінетичному стресі (n=6-18 )

| Група тварин | Термін дослідження (доба) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Інтактна | 88,89% | | | |
| Контроль | 16,7% | 27,8%* | 50% | 66,7% |
| Фенібут | | 16,7%* | 0%* | 0%* |
| Аронія чорноплідна | | 38,9%* | 58,3%*** | 83,3%*** |
| Стресонестійкий тип реагування | | | | |
| Інтактна | 83,33% | | | |
| Контроль | 0% | 11%* | 50% | 33,3% |
| Фенібут | | 5,6%* | 0%* | 0%* |
| Аронія чорноплідна | | 16,7%*/*** | 66,7%*** | 83,3%*** |

рефлекс» спостерігається у 67 % щурів контрольної групи. Важливо зауважити, що при пероральному застосуванні аронії чорноплідної дослідницьку активність проявляли на 11–17 % тварин більше, ніж в контрольній групі стресостійких щурів. Цікаво зазначити, що фенібут практично повністю пригнічував зазначений рефлекс піддослідних тварин.

Дослідження ніркового рефлексу у стресонестіких щурів контрольної групи після формування гіпокінетичного стресу дозволило довести його пригнічення в різні терміни спостережен-

ня у 50–90 % тварин. Слід звернути увагу на те, що у стресонестійких тварин, які отримували кріоактивований порошок аронії чорноплідної, на 15-ту добу дослідження відбувається повне відновлення даного показника, що свідчить про повну нормалізацію орієнтовно-дослідницької поведінки тварин. Хоча і в більш ранні терміни спостереження кількість тварин, у яких було зафіксовано нірковий рефлекс, було на 5–16 % більше ніж в контролі. Ефективність препарату була більшою у тварин стресостійкого типу реагування в середньому на 6 % ніж у стресонестійких щурів. Ведення препарату порівняння призводить до повного усунення зазначеного рефлексу вже на 10-ту добу спостереження.

Отримані дані переконливо свідчать про здатність аронії чорноплідної відновлювати орієнтовно-дослідницьку активність тварин з різним видом реагування на стрес.

Необхідно також звернути увагу на одну з найважливіших характеристик поведінки тварин у тесті «відкрите поле» – грумінг («косметична» поведінка), бо щури все ж найбільше часу приділяють вичісуванню свого тіла порівняно з переміщенням у просторі. На думку фахівців, що досліджували спектр поведінки тварин, грумінг тісно корелює з руховою активністю [7]. Тому при дослідженні стреспротекторної активності нових препаратів ця характеристика поведінки була особливо цінною.

Попередні випробування показали, що акти грумінгу спостерігаються в усіх тварин інтактної групи (табл. 6). Формування ж гіпокінетичного стресу у стресостійких тварин призводить до зниження цього показника в середньому на 20–33 % в різні терміни спостереження. Прийом кріоактивованого порошку аронії чорноплідної дозволяє відновити досліджуваний показник, хоча повної нормалізації останнього не відбувається. Застосування досліджуваного препарату викликало збільшення кількості тварин, для яких характерна активна «косметична поведінка» на 8–16 % порівняно з контролем. Необхідно зауважити, що прийом препарату порівняння негативно вплинув на динаміку цього показника (див. табл. 6).

**Таблиця 6.** Вплив кріоактивованого порошку аронії чорноплідної на акти грумінгу тварин стресостійкого та стресонестійкого типів реагування при гіпокінетичному стресі (n=6-18)

| Група тварин | Терміни дослідження (доба) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| Стресостійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 100 % | | | |
| Контроль | 34,6 % | 83,3 % | 66,7 %* | 66,7 % |
| Фенібут | | 38,9 %*/** | 58,3 %* | 50 %* |
| Аронія чорноплідна | | 77,7 %*/*** | 75 % | 83,3 % |
| Стресонестійкий тип реагування тварин | | | | |
| Інтактна | 100 % | | | |
| Контроль | 0 % | 55,6 %* | 75 % | 66,7 % |
| Фенібут | | 44,4 %* | 66,7 %* | 50 %*/** |
| Аронія чорноплідна | | 61,1 %* | 91,7 % | 83,3 % |

Необхідно вказати, що у стресонестійких тварин контрольної групи стрес також викликає зниження кількості актів грумінгу на 33–45 % порівняно з інтактною групою, коли прийом аронії чорноплідної сприяв нормалізації та збільшенню даного показника на 6–16 % відносно контролю в різні терміни дослідження. Препарат порівняння не проявив аналогічної ефективності та сприяв значному зниженню актів грумінгу. Слід також зазначити, що у щурів стресонестійкого типу реагування спостерігається більш виражене пригнічення косметичної поведінки, в той же час ефект аронії був практично однаковим в обох групах тварин.

Таким чином, проведені дослідження дозволили довести, що кріоактивований порошок аронії чорноплідної призводить до відновлення орієнтовно-дослідницької та мотиваційної поведінки тварин за умов гіпокінетичного стресу, сприяючи зменшенню емоційності та тривожності тварин.

**Висновки.** Виходячи з цього, можна зробити висновок щодо доцільності перорального застосування кріоактивованого порошку аронії чорноплідної при формуванні гіпокінетичного стресу, що призводить до зменшення таких проявів стресу, як тривога та депресія. Причому у стресостійких тварин нормалізація зазначених показників відбувається значно раніше та більш виражено, ніж у тварин стресонестійкого типу реагування. В подальшому є доцільним більш детальне вивчення механізмів стреспротекторної дії кріоактивованого порошку аронії чорноплідної у тварин в залежності від типу реагування на стрес.

**Література**

1. Latyushin Y. V. The Disadaptive Action of the Nervous and Immune Systems in the Acute and Chronis Stress // Y.V. Latyushin / International Symposium «Interaction of the Nervous and Immune Systems in Health and Disease». - Saint-Petersburg. – 2007. – P. 43.
2. Августинович Д. Ф. Влияние однократного жесткого стресса на поведение самцов и самок мишей линии СВА/LAC и C57BL/6J / Д. Ф. Августинович, И. Л. Коваленко, Л. А. Корякина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 5. – С. 567–577.
3. Каверина Н. В. Влияние афобазола на вариабельность ритма сердца у крыс, отличающихся по поведению в тесте «открытое поле» / Н. В. Каверина, Е. П. Попова, М. А. Яркова,С. Б. Серединин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 1. – С. 33–40.
4. Коплик Е. В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу / Е. В. Коплик, Р. М. Салиева, А. В. Горбунова // Журн.высш.нервн.деят. – 1995. – Т. 45, № 4. – С. 775–781.
5. Кравцова О. Ю. Исследование действия Мексидола при «избегаемом» и «не избегаемом» эмоциональном стрессе у мишей / О. Ю. Кравцова, Т. А. Воронина, А. К. Сариев // Эксперимальная и клиническая фармакология. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 8 – 11.
6. Краковский М. Э. Особенности некоторых биохимических процессов в печени крыс с различными типами поведения в открытом поле / М. Э. Краковский, Ц. Л. Каменецкая, Г. Я. Премасова // Журн. высш. нерв. деят. – 1989. – Т. 39, № 3. – С. 506–512.
7. Маркель А. Л. Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста «открытое поле» / А. Л. Маркель, Р. А. Хусанов // Журн. высш. нерв. деят. – 1976. – Т. XXVI, № 6. – С. 1314–1320.
8. Подковкин В. Г. Влияние краткосрочной изоляции на поведение крыс в тесте «открытое поле» / В. Г. Подковин, Д. Г. Иванов // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 60 – С. 12–16
9. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
10. Тадевосян А. Стрессология как теоретическая концепция стрессовых расстройств (аналитический обзор) / А. Тадевосян // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 86–92.
11. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.: ил.
12. Хоничева Н. М. Гетерогенность тревожных состояний (влияние ранней изоляции) у крыс / Н. М. Хоничева, Р. А. Чабак-Горбач, Н. А. Крупина // VI Международная междисциплинарная конференция по биологической психиатрии «Стресс и поведение». – М., 2001.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ СТРЕССПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КРИОАКТИВИРОВАННОГО ПОРОШКА АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕТИЧЕСКОГО СТРЕССА

**Л. В. Савченкова, М. С. Акимова**

*ГУ "Луганский государственный медицинский университет"*

**Резюме:** установлена и исследована стресспротекторная активность криоактивированного порошка аронии черноплодной у крыс стрессоустойчивого и стрессонеустойчивого типов реагирования в условиях гипокинетического стресса. Исследуемый препарат приводит к достоверному возобновлению ориентировочно-исследовательского и мотивационного поведения, способствует уменьшению эмоциональности и тревожности животных.

**Ключевые слова:** арония черноплодная, стресспротектор, «открытое поле».

## EXPERIMENTAL RESEARCH OF POSSIBLE MECHANISMS OF STRESSPROTECTION ACTION OF CRYOSCOPIC POWDER OF ARONIA MELANOCARPA IN THE CONDITIONS OF HIPOKINETIC STRESS

**L. V. Savchenkova, M. S. Akimova**

*SI "Luhansk State Medical University"*

**Summary:** stressprotection activity of cryoscopic powder of aronia melanocarpa is set and investigated for the rats of stressosteady and stressounstable types of reacting in the conditions of hipokinetic stress. The investigated preparation results in reliable renewal of orientation-research and motivational behavior, assists diminishing to emotionality and anxiety of animals.

**Key words:** aronia melanocarpa, stressprotection, the «open weeds».

*Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем*
УДК 615.322: 615.076.9: 615.918

# ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ З ТРАВИ РУТКИ

**©Ю. С. Прокопенко, О. І. Набока, В. А. Георгіянц, В. А. Рибак**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проведено порівняльний аналіз протизапальної активності екстрактів з трави рутки лікарської та рутки Шлейхера на моделі карагенінового набряку та визначено клас токсичності екстрактів із даної лікарської рослинної сировини. Доведено, що застосування трави рутки Шлейхера поряд з травою рутки лікарської у виробництві фітотерапевтичних лікарських засобів не зменшить їх терапевтичної дії.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, фармакологічні випробування, антиексудативна активність, гостра токсичність.

**Вступ.** Одним з актуальних питань фармації сьогодні можна вважати пошук, створення та стандартизацію нових лікарських засобів. При цьому особлива увага приділяється розробці нових препаратів рослинного походження, адже досвід фітотерапії довів, що рослинні препарати мають низку переваг, серед яких: ефективність при застосуванні, мінімальний ризик побічних ефектів при тривалому лікуванні хронічних захворювань та різноманітність хімічного складу. Слід також зауважити, що досить поширена сировинна база України дозволяє використовувати у виробництві препаратів вітчизняну лікарську рослинну сировину. Серед численних представників флори України обирають найперспективніші види, досвід використання яких підтверджується як народною, так і науковою медициною. Одним з перспективних видів лікарської рослинної сировини є представники роду руткових (Fumariaceae).

Рослини роду руткових широко розповсюджені по всій території України, але з лікувальною метою використовують лише рутку лікарську – Fumaria officinalis L. Ця однорічна трав'яниста рослина є офіцинальною за кордоном, входить до складу Європейської, Німецької та Британської фармакопей [8–10], проте в Україні використовується лише в народній медицині.

З лікувальною метою використовують траву рутки, яку стандартизують за вмістом алкалоїдів. Препарати з трави рутки використовують при захворюваннях печінки та жовчного міхура, виразках, дерматозах, лишаях, опіках, геморої [2, 3]. Є дані про використання рутки лікарської для лікування серцево-судинних захворювань [2]. Проте при заготівлі трави рутки виникає проблема диференціації деяких її видів [7]. Виявилось, що рутка лікарська утворює змішані зарості з іншим видом – руткою Шлейхера (Fumaria Shleicheri Soy.-Wilem.), при цьому остання характеризується наявністю ідентичних макроскопічних та мікроскопічних ознак, що суттєво підвищує ризик заготівлі іншого виду рослинної сировини.

Попередніми дослідженнями нами був проведений порівняльний ботанічний та хімічний аналіз обох видів рутки, за допомогою якого можна відділити рутку лікарську від рутки Шлейхера [6].

Метою нашої подальшої роботи стало вивчення і порівняння протизапальної активності описаних видів рослинної сировини та встановлення параметрів гострої токсичності. Запалення є основним патогенетичним компонентом більшості захворювань різної етіології і однією з важливих проблем загальної патології і клініки, а проблема його фармакологічної корекції, як і раніше, залишається актуальною і до кінця невирішеною проблемою сучасної медицини [1]. Для фармакологічної корекції запалення традиційно використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), однак широкому використанню традиційних НПЗЗ перешкоджають чисельні побічні ефекти (ульцерогенна дія, бронхоспастичні реакції, пригнічення тканинного метаболізму тощо). Враховуючи вищенаведене, зберігається підвищена зацікавленість до пошуку нових НПЗЗ, можливо, з нетрадиційним механізмом дії і, безумовно, з мінімальними побічними ефектами. Перспективними у цьому відношенні є субстанції рослинного походження. Лікарські рослини застосовують не тільки як монопрепарати, але й як складні лікарські засоби, як сировина для подальшого синтезу ефективних речовин.

**Методи дослідження.** Вивчення протизапальної активності проводили на ексудативній

фазі гострого асептичного запалення, викликане субплантарним уведенням розчину карагеніну. Вирішальну роль у розвитку таких набряків відіграють різні медіатори запалення (гістамін, серотонін, кініни, простагландини), тому дана модель дозволяє максимально інформативно визначити окремі ланки механізму дії сполук, що вивчаються. В роботі використовували нелінійних білих щурів-самиць масою 160–210 г. Лабораторних тварин отримували з віварію центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ (зав. лабораторією – д. фарм. наук, професор Л. В. Яковлєва). У дослідах дотримувалися Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986). Індукцію гострого асептичного запалення проводили шляхом субплантарної ін'єкції 0,1 мл 1 % розчину карагеніну на тварину. Досліджувані екстракти уводили одноразово внутрішньошлунково за 0,5 год до індукції запалення в об'ємі 0,1 мл на 100 г маси тварини. Препаратом порівняння був диклофенак натрію (інгібітор циклооксигенази) у дозі 8 мг/кг.

Вимірювання об'єму задніх кінцівок у щурів проводили за допомогою механічного онкометра через 3 год за Захар'євським. Ступінь пригнічення набряку під дією екстрактів, які досліджувались, визначали порівняно з нелікованими тваринами згідно з методичними рекомендаціями ФК МОЗ України [4].

Об'єктами дослідження були надземні частини рутки лікарської та рутки Шлейхера, зібрані у липні 2009 року у Харківській області. З досліджуваної сировини готували водні екстракти у співвідношенні 1:5.

Дослідні тварини були розподілені на 6 груп по 7 тварин у кожній:

· 1-ша група – контрольні тварини з набряком;

· 2-га група – тварини, які отримували екстракт рутки лікарської свіжовиготовлений;

· 3-тя група – тварини, які отримували екстракт рутки Шлейхера свіжовиготовлений;

· 4-та група – тварини, які отримували екстракт рутки лікарської, що зберігався 10 діб при температурі +5°С;

· 5-та група – тварини, які отримували екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб при температурі +5°С;

· 6-та група – тварини, які отримували референс-препарат (диклофенак натрію).

Спектр фармакологічного застосування будь-якого нового ксенобіотика (лікарського засобу) розширюється за допомогою додаткових знань, які одержують при встановленні його нешкідливості. У наших дослідженнях показник гострої токсичності ЛД50 (середньолетальна доза) дозволяв оцінити екстракти, які досліджувалися саме з позиції нешкідливості [5].

**Результати й обговорення.** Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента (табл. 1).

**Таблиця 1.** Протизапальна активність екстрактів рутки лікарської та рутки Шлейхера на моделі гострого ексудативного запалення у щурів, викликаного карагеніном, n=7

| Умови досліду | Доза | Приріст об'єму кінцівки із запаленням порівняно з вихідною величиною | Антиексудативна активність, % |
|---|---|---|---|
| | | Через 3 год, у.о. | |
| Контрольний набряк | – | 20,4±3,12 | – |
| Екстракт рутки лікарської свіжовиготовлений | 0,1 мл/100 г маси тварини | 9,1±2,9* | 55,4 |
| Екстракт рутки Шлейхера свіжовиготовлений | 0,1 мл/100 г маси тварини | 7,25±1,88* | 64,5 |
| Екстракт рутки лікарської, що зберігався 10 діб при температурі +5°С | 0,1 мл/100 г маси тварини | 9,4±3,12* | 53,9 |
| Екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб при температурі +5°С | 0,1 мл/100 г маси тварини | 8,2±1,84* | 59,8 |
| Диклофенак натрію | 8 мг/кг | 8,5±2,75* | 58,3 |

**Примітка.** * – $p < 0,05$ порівняно з контролем на набряк.

Згідно з даними, що були отримані у результаті експерименту, встановлено, що порівняно з вихідним фоном, набряк у групі тварин з модельною патологією збільшився у 2,11 раза.

Уведення свіжовиготовленого екстракту рутки лікарської і екстракту рутки лікарської, що зберігався 10 діб в дозі 0,1 мл/100 г маси тварини привело до вірогідного зниження набряку порівняно з нелікованими тваринами. Так,

через 3 год після індукції запалення антиексудативна активність екстрактів, що досліджували, складала відповідно 55,4 і 53,9 %.

Виходячи з результатів досліджень, ми спостерігали також вірогідне зменшення ступеня розвитку карагенінового набряку у щурів на тлі введення свіжовиготовленого екстракту рутки Шлейхера і екстракту рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб, у дозі 0,1 мл/100 г маси тварини. Так, свіжовиготовлений екстракт рутки Шлейхера при одноразовому внутрішньошлунковому введенні білим щурам виявив суттєвий антиексудативний ефект (64,5 %), а його виразність була на рівні дії диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг. У групі щурів, яким попередньо уводили екстракт рутки Шлейхера, що зберігався 10 діб, антиексудативна активність становила 59,8 %. Активність референс-препарату диклофенаку натрію становила 58,3 %.

Таким чином, за результатами проведених досліджень випробувані екстракти попереджають розвиток карагенінового набряку у щурів та мають антиексудативну дію. В цілому препарати, що порівнювали, при одноразовому введенні білим щурам можна розташувати в такому порядку зменшення антиексудативного ефекту: екстракт рутки Шлейхера < диклофенак натрію < екстракт рутки лікарської.

Встановлена методом В. Б. Прозоровського гостра токсичність екстрактів, яка досліджувалась, дозволяє вважати їх малотоксичними речовинами (IV клас токсичності), ЛД50 яких займає положення між 3140 мг/кг і 3260 мг/кг.

**Висновки.** При оцінці антиексудативної активності екстрактів роду руткових встановлено, що біологічно активні речовини, які містяться у досліджуваних екстрактах, здатні інгібувати дію карагеніну у дослідних щурів. На особливу увагу заслуговує вивчення наявності і ступеня вираженості антиексудативної дії екстракту рутки Шлейхера в дозі 0,1 мл/100 г маси тварини, який чинив виражений антиексудативний ефект, зменшуючи за рахунок пригнічення ЦОГ, величину карагенінового набряку на 64,5 %. Досліджена гостра токсичність екстрактів рутки лікарської та рутки Шлейхера, показник ЛД50 яких здебільшого був нижчим, ніж диклофенаку натрію, дозволив їх віднести до малотоксичних речовин.

**Література**

1. Воспаление: Руководство для врачей / под ред. В. В.Серова, В. С. Паукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.
2. Данников Н.И. Целебные ядовитые растения / Н. И. Данников. – М.: РИПОЛ Классик, 2005. – 512 с.
3. Кортиков В. Н. Справочник лекарственных растений / В. Н. Кортиков, А. Н. Кортиков. – Ростов-на-Дону: «Издательский дом «Проф-Пресс», 2004. – 800 с.
4. Методические рекомендации ФК МЗ Украины по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ, предлагаемых в качестве НПВС. – К. : Академперіодика, 1994. – 40 с.
5. Голиков С. А. Общие механизмы токсического действия / С. А. Голиков, И. В. Саноцкий, Л. А. Тиунов // Фармакол. и токсикол. – 1978. – № 4. – С. 497–502 с.
6. Прокопенко Ю. С. Порівняльна фармакогностична характеристика Fumaria officinalis L. та Fumaria Shleicheri Soy.-Willem. / Ю. С. Прокопенко, В. А. Георгіянц, В. П. Руденко // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 2. – С. 57–60.
7. Сербін А. Г. Вивчення анатомічної будови надземної частини рутки лікарської / А. Г. Сербін, Ю. С. Прокопенко, В. П. Руденко // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 124–128.
8. Richard Siderits.Complete Herbal. – London: The English Physitian, 2004. – 255 P.
9. Schollkraut // Deutsches Arzneibuch 2000. - Stuttgart: Govi-Verlag GmbH Frankfurt, 1992
The European Pharmacopoeia 7th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2011

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ТРАВЫ ДЫМЯНКИ

**Ю. С. Прокопенко, О. И. Набока, В. А. Георгиянц, В. А. Рыбак**

*Национальный фармацевтический университет*

**Резюме:** проведен сравнительный анализ противовоспалительной активности экстрактов из травы дымянки лекарственной и травы дымянки Шлейхера, а также определен класс токсичности экстрактов из данных видов лекарственного растительного сырья. Доказано, что использование травы дымянки Шлейхера вместе с травой дымянки лекарственной в производстве фитотерапевтических лекарственных препаратов не снизит их терапевтического действия.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, фармакологические исследования, острая токсичность.

## RESEARCH OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY AND TOXICNESS OF THE FUMARIA EXTRACTS

**Yu. S. Prokopenko, O. I. Naboka, V. A. Heorhiyants, V. A. Rybak**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** comparative analysis of the anti-inflammatory activity of Fumaria officinalis L. and Fumaria Shleicheri Soy.-Willem. extracts was carried out. The class of toxicness of this extracts was determined. Fumaria Shleicheri Soy.-Willem. does not influence negatively on the effect of phytotherapeutic remedies in conditions of sharing with Fumaria officinalis L.

**Key words:** natural extracts, pharmacological research, toxicness.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим*

УДК 582.794.1:615.28

# АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ЛЮБИСТКУ ЛІКАРСЬКОГО

**©Н. В. Челін, С. М. Марчишин, С. І . Климнюк**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** проведено дослідження антимікробної активності екстрактів листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського на шести музейних штамах мікроорганізмів.

**Ключові слова**: антимікробна дія, штами мікроорганізмів, любисток лікарський.

**Вступ.** Проблеми сучасної медицини, однією з яких є тенденція розвитку стійкості патогенних мікроорганізмів до антимікробних препаратів, привертають увагу різнопланових фахівців наукового світу. Впровадження в медичну практику антибіотиків широкого спектра дії призвело до виникнення захворювань полімікробної етіології з різною чутливістю збудників до протибактеріальних засобів. Почастішали випадки тяжкого перебігу захворювань внутрішньолікарняних інфекцій, що вимагає негайного антимікробного лікування [1, 2].

На даний час актуальним є пошук альтернативних методів боротьби зі штамами збудників, що резистентні до традиційних лікарських засобів. Сьогодні не лише вчені, але й практичні лікарі вказують на позитивний вплив фітопрепаратів, які входять у схеми комбінованого антимікробного лікування [1, 5, 6].

Тому важливими є дослідження лікарських рослин, у тому числі любистку лікарського, враховуючи їх низьку токсичність, можливість довготривалого використання та широке впровадження у медичну практику.

Вибір любистку лікарського як антимікробного засобу зумовлений багатим хімічним складом надземних та підземних органів рослини. Його у неофіцинальній медицині використовують як діуретичний, протизапальний, спазмолітичний, протимікробний, болетамувальний засіб. За результатами попередніх досліджень у листках, плодах та кореневищах і коренях любистку виявлено наявність широкого спектра біологічно активних речовин: ефірні олії, жирні кислоти, полісахариди, дубильні речовини, флавоноїди, аскорбінова та органічні кислоти, гідроксикоричні кислоти, мікро- та макроелементи, які виявляють антимікробні властивості [7, 8].

Мета наших досліджень – вивчення антимікробного впливу екстрактів любистку лікарського на музейні штами мікроорганізмів.

**Методи дослідження.** Антимікробну активність екстрактів з листків, плодів та кореневищ і коренів любистку визначали методом розведень та методом дифузії в агар [3, 4].

Для реалізації методу серійних розведень у пробірки наливали по 2 мл розведених у співвідношеннях 1:2, 1:10 та 1:100 у м'ясо-пептонному бульйоні екстрактів. Потім у кожну пробірку вносили по 0,2 мл стандартизованої тест-культури ($10^5$ мікробних тіл/мл). Як тест культури використовували музейні штами мікроорганізмів – Staphylococcus aureus (ATCC 6538), Escherichia coli (ATCC 25922), Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027), Salmonella typhimurium (ATCC 55), Candida albicaus (ATCC 885-653), Bacillus subtilis (ATCC 6633). Після культивування у термостаті при температурі 37 $^0$C протягом 24–48 год (залежно від біологічних властивостей тест-культур) оцінювали бактеріостатичну, а після висівання вмісту пробірки, де не було ознак росту – бактерицидну дії екстрактів (наявність бактерицидних властивостей – «++», наявність бактеріостатичних властивостей – «+», відсутність бактерицидних та бактеріостатичних властивостей – «–» Для одержання об'єктивних результатів досліджень зразки екстрактів висівали на м'ясо-пептонний агар і культивували в термостаті протягом доби при температурі 37 $^0$C. Визначення антибактеріальної активності за даною методикою проводили тричі [3].

Визначали також чутливість цих же музейних штамів мікроорганізмів до досліджуваних екстрактів за методом дифузії в агар – методом «колодязів» [4]. Для цього використовували два шари щільного живильного середовища, розлитого у чашки Петрі. Для нижнього шару використовували «голодні» середовища, які не засівали. Після застигання першого шару щільного живильного середовища на його поверхню встановлювали циліндри, виготовлені з нержавіючої сталі (висота 10 мм, зовнішній діаметр 8 мм) та заливали їх стерильним агаризованим середовищем, до якого вносили відповідний стандарт добової тест-культури мікроорганізму. Після застигання другого шару циліндри вий-

мали та в «колодязі», які утворилися між першим та другим шарами живильних середовищ, вносили досліджувані зразки екстрактів з урахуванням об'єму лунки. Посіви інкубували при 37 $^0$С протягом 24–48 год. Діаметр зони затримки росту тест культур вимірювали в мм, включаючи діаметр «колодязя». Оцінку антимікробної активності проводили за наступними критеріями: при наявності зони затримки росту до 10 мм штам вважали нечутливим до досліджуваного зразка; при діаметрі зони затримки росту 11–20 мм штам розцінювали як чутливий; а при зоні затримки росту понад 20 мм – як високочутливий. Експерименти повторювали тричі, визначаючи медіану цифрового значення діаметра зони затримки росту.

**Результати й обговорення.** Результати вивчення антимікробної активності екстрактів листків, плодів та кореневищ і коренів наведено у таблиці 1.

**Таблиця 1.** Антимікробна активність екстрактів кореневищ і коренів, листків та плодів любистку лікарського

| Музейний штам | Метод серійних розведень | | | Метод «колодязів» діаметр зон затримки росту, мм (Me) |
|---|---|---|---|---|
| | розведення екстракту | | | |
| | 1:2 | 1:10 | 1:100 | |
| Екстракт кореневищ і коренів любистку лікарського | | | | |
| S. aureus (ATCC 6538) | ++ | + | – | 22 |
| B. subtilis (ATCC 6633) | + | – | – | 11 |
| E. coli (ATCC 25922) | ++ | + | – | 24 |
| S. typhimurium (ATCC 55) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| P. aeruginosa (ATCC 9027) | + | – | – | ≤ 10 |
| C. albicaus (ATCC 885-653) | ++ | + | – | 17 |
| Екстракт листків любистку лікарського | | | | |
| S. aureus (ATCC 6538) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| B. subtilis (ATCC 6633) | + | – | – | ≤ 10 |
| E. coli (ATCC 25922) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| S. typhimurium (ATCC 55) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| P. aeruginosa (ATCC 9027) | + | – | – | ≤ 10 |
| C. albicaus (ATCC 885-653) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| Екстракт плодів любистку лікарського | | | | |
| S. aureus (ATCC 6538) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| B. subtilis (ATCC 6633) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| E. coli (ATCC 25922) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| S. typhimurium (ATCC 55) | ++ | + | – | ≤ 10 |
| P. aeruginosa (ATCC 9027) | + | – | – | ≤ 10 |
| C. albicaus (ATCC 885-653) | ++ | + | – | ≤ 10 |

**Примітки:** «++» – наявність бактерицидних властивостей, «+» – наявність бактеріостатичних властивостей, «–» – відсутність бактерицидних та бактеріостатичних властивостей.

Результати проведених випробувань за методом розведень показали, що екстракти листків, плодів та кореневищ і коренів любистку лікарського, розведені у співвідношенні 1:2, проявляють антибактеріальні та антикандидозні властивості відносно музейних штамів S. aureus, E. coli, S. typhimurium та C. albicans. Щодо B. subtilis та P. aeruginosa екстракти листків (1:2) та підземних органів (1:2) любистку бактерицидних властивостей не мають, проте проявляють виражені бактеріостатичні властивості. Екстракт плодів любистку лікарського (1:2) відрізняється бактерицидними властивостями щодо B. subtilis та бактеріостатичними щодо P. aeruginosa. Результати довели, що досліджувані екстракти любистку лікарського, розведені у співвідношенні 1:10 мають бактеріостатичні властивості щодо S. aureus, E. coli, S. typhimurium та C. albicans.

Результати, отримані методом дифузії в агар, дозволяють характеризувати антимікробну активність досліджуваних екстрактів, тому що зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії біологічно активних речовин у щільне живильне середовище.

Дослідження антимікробної активності екстрактів любистку лікарського, виконані за допомогою цієї методики, підтвердили, що музейні штами S. aureus, E. coli мають високу чутливість до екст-

ракту кореневищ і коренів любистку лікарського. Ступінь чутливості до них B. subtilis і C. albicans менший (див. табл. 1). Нечутливими до даного екстракту були штами S. typhimurium і P. aeruginosa. Досліджувані штами мікроорганізмів виявилися нечутливими до екстрактів із листків та плодів любистку лікарського, що може бути зумовлено меншою кількістю біологічно активних речовин, які мають антимікробну активність.

**Висновок.** Результати проведених досліджень підтвердили, що спиртово-водні екстракти із любистку лікарського мають антимікробний та антикандидозний ефекти. Найбільшу активність проявляють екстракти із кореневищ і коренів любистку лікарського щодо музейних штамів S. aureus та E. coli. За методом «колодязів» показано, що екстракти мають антикандидозні властивості.

**Література**

1. Вивчення антимікробної та протигрибкової активності рідких екстрактів бруньок і листя берези бородавчастої та лосьйонів на їх основі / [О. В. Рехлецька, Т. Г. Калинюк, С. В. Вольбін та ін.] // Клінічна фармація. – 2006. – № 3. – С. 48–50.
2. Дослідження мікробіологічної чистоти густого екстракту листя дуба черешчатого / [Г. І. Кабачний, Т. П. Осолодченко, В. М. Кукіна та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – № 2. – С. 24–26.
3. Методичні рекомендації «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів». – Київ, 2004. – 38 с.
4. Методические рекомендации. Определение активності антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных инфекций / Сост. Н. Ф. Калениченко и др. – Харьков, 1991. – 16 с.
5. Порівняльні результати вивчення антимікобактеріальної активності деяких засобів народної медицини in vitro та in vivo / [В. П. Мельник, О. В. Панасюк, В. О. Панасюк та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2006. – №4. – С. 17–20.
6. Хаджиева З. Д. Изучение антимикробной активности лекарственных препаратов с фитоекстрактом / З. Д. Хаджиева, Е. А. Теунова, И. С. Крахмалев // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 152–154.
7. Челін Н. В. Фітохімічне дослідження надземних органів любистку лікарського (Levisticum officinale Koch.) / Н. В. Челін, С. М. Марчишин // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : 4-та науково-практична конференція з міжнародною участю, 29-30 вересня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 56–57.
8. Челін Н. В. Фітохімічне дослідження підземних органів любистку лікарсього (Levisticum officinale Koch.) / Челін Н.В. // Фармакологія та лікарська токсикологія : IV Нац. з'їзд фармакологів України (Київ, 10-12 жовтня 2011 р.) : тези доп. – 2011. – № 5 (24). – С. 342–343.

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЛЮБИСТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

**Н. В. Челин, С. М. Марчишин, С. И. Климнюк**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** проведены исследования антимикробной активности экстрактов листьев, плодов, корневищ и корней, любистка лекарственного на шести музейных штаммах микроорганизмов.

**Ключевые слова:** антимикробное действие, штаммы микроорганизмов, любисток лекарственный.

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF LOVAGE EXTRACTS

**N. V. Chelin, S. M. Marchyshyn, S. I. Klymnyuk**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** examination of antimicrobial activity of extracts of lovage (Levisticum officinale) leaves, rhizomes, roots and fruits was made according to the six museum bacterial strains.

**Key words:** antimicrobial acction, strains of microorganisms, lovage (Levisticum officinale).

*Рекомендована д. мед. наук, проф. С. І. Климнюком*
УДК 615.28 : 615.322 : 615.451.16 : 57.083.1

# МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗРІДЖЕНОГАЗОВИХ І НАДКРИТИЧНОГО ЕКСТРАКТІВ СУЦВІТЬ ЛИПИ

**©Д. В. Дем'яненко, Є. М. Бабич, Н. І. Скляр**

*Національний фармацевтичний університет, Харків*
*ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова АМН України», Харків*

**Резюме:** вивчено мікробіологічну чистоту та антимікробну активність екстрактів із суцвіть липи серцелистої, одержаних за допомогою зріджених газів та надкритичного $CO_2$. Досліджувані зразки за мікробною чистотою відповідали вимогам ДФУ щодо нестерильних пероральних та ректальних лікарських засобів. Дифторхлорметанові екстракти та етилацетатна фаза фреоно-аміачної витяжки мали широкий спектр антимікробної дії. Зразки, отримані фреоном-32 та надкритичним $CO_2$, селективно діяли на грамнегативну флору, а гідрофільна фаза фреоно-аміачного екстракту – на грампозитивну.

**Ключові слова:** екстракція, суцвіття липи, ефірні олії, зріджені гази, антимікробна активність, мікробна контамінація.

**Вступ.** Принцип лікування захворювань мікробного генезису, який передбачає застосування тільки природних засобів або їх комбінацій із синтетичними, на сьогодні є одним із найперспективніших. Це стосується, передусім, препаратів рослинного походження, які діють переважно за двома різними напрямками: чинять прямий ефект на мікроби так само, як антибіотики й антисептики та/або підвищують захисні властивості макроорганізму. Можливий також третій механізм впливу фітопрепаратів, який поєднує вищезазначені напрямки та є найефективнішим у лікувальній практиці.

Перспективність рослинних екстрактів зумовлена тим, що серед них часто зустрічаються біологічно активні речовини (БАР), які вибірково діють на певні групи патогенних бактерій, тобто належать до антимікробних засобів вузького спектра дії. Це дає можливість уникнути або знизити до мінімуму побічні ефекти, пов'язані із дисбактеріозом, які характерні для більшості антибіотиків. Крім того, у бактерій рідше виникає резистентність до рослинних БАР порівняно із синтетичними [6, 15]. Так, наприклад, в дослідженнях [14] показана відсутність перехресної резистентності до ефірної олії Pneumus boldus між чутливими та стійкими до бета-лактамів штамами S. pneumoniae, що пояснюється різними механізмами дії пеніцилінів та ефірних олій.

За даними [6], зазначені БАР посідають одне з провідних місць серед класів речовин рослинного походження, які мають антимікробну активність, а наукові розробки присвячені дослідженню ефірних олій, вказують на їх антибактеріальні та/або фунгіцидні ефекти.

Характерною особливістю механізму дії даних БАР є те, що через багатокомпонентний склад вони (на відміну від антибіотиків) не атакують певну специфічну «мішень» у клітинній структурі, але завдяки ліпофільним властивостям проникають через цитоплазматичну мембрану або накопичуються в ній, порушуючи її головну функцію – напівпроникність, що призводить до втрати фосфоліпідів, полісахаридів та інших макромолекул [7, 9].

Ефірні олії здатні також потенціювати дію антибіотиків та антисептиків, зокрема нітрофурантоїну, за рахунок підвищення проникності мікробних мембран [13].

Відомо [5, 8, 10–12], що основними групами БАР в суцвіттях липи є флавоноїди, полісахариди, дубильні речовини, сапоніни та ефірна олія, причому хімічний склад останньої значно варіює залежно від технології її одержання та ботанічного виду липи [5, 11, 12]. Як наслідок, літературні дані відносно антимікробної активності екстрактів із суцвіть липи, зокрема тих, що містять ефіроолійні компоненти, дуже суперечливі.

Так, автори [8] досліджували водні екстракти, одержані з різних рослин народної медицини, методом кип'ятіння протягом 5 хв при співвідношенні сировина : вода 1:10 з наступним сушінням при температурі 105 °С та встановили, що сухий екстракт із суцвіть T. cordata виявляв помітну активність відносно тестових штамів S. aureus, B. subtilis та E. coli: мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) зразків були рівні 1–3 мг/мл, нечутливим виявився лише ентерокок. Дані одержані методом серійних розведень у рідкому середовищі, не корелювали із результатами,

виявленими при дифузії екстракту в агар: зони затримки росту були дуже незначні, що вказує на погану дифузію діючих компонентів у твердому середовищі.

З іншого боку, в роботі [10] не встановлено жодного антимікробного ефекту водного екстракту із суцвіть T. argentea, виділеного кип'ятінням протягом 30 хв при співвідношенні сировина : вода 1:20 з наступним ліофільним сушінням при – 50 °С, але антиоксидантна активність екстракту була високою. Автори пояснюють це захисним ефектом екстрагованих антиоксидантів, які запобігають руйнуванню мікробних клітин прооксидантами.

Із досліджень [11] видно, що ефірні олії, одержані із суцвіть T. tomentosa та T. cordata гідродистиляцією, містили переважно аліфатичні вуглеводні (до 60 %), головним з яких був трикозан, кисневмісні монотерпени – ізоциклоцитраль (15 %) і хотрієнол (11,5 %), та мали антимікробну активність.

Проте $CO_2$-екстракт, виділений із суцвіть T. tomentosa при параметрах, наближених до критичних, складався переважно з ароматичних й аліфатичних альдегідів і спиртів, причому домінуючими сполуками були бензальдегід і фенілетанол, та не впливав на жодні з досліджуваних тест-мікроорганізмів – грампозитивні, грамнегативні та гриби [5]. Автори [12] з аналогічної сировини одержували зрідженим фреоном-134а екстракт, що містив в основному ароматичні кисневмісні сполуки – спирти та естери (36,8 %), аліфатичні алкани (33,6 %) та кисневмісні монотерпени (9,25 %), але й він був також неактивним щодо тестових штамів мікробів.

Отже, враховуючи вищезазначені суперечливі дані, а також те, що нами вперше були одержані екстракти із суцвіть липи T.cordata з використанням різних зріджених газів, їх сумішей та надкритичного $CO_2$, метою даної роботи було дослідження мікробіологічної чистоти й антимікробної активності вказаних екстрактів.

**Методи дослідження.** Мікробіологічним дослідженням підлягали такі зразки:

A – дифторхлорметановий (фреоновий-22) екстракт із суцвіть липи, B – дифторхлорметановий витяг зі шроту, одержаного після попередньої екстракції сировини тетрафторетаном (фреоном-134а); C – дифторметановий (фреоно-вий-32) екстракт зі шроту суцвіть липи після одержання зразка A; D – екстракт, виділений із сировини надкритичним $CO_2$ при температурі 60 °С та тиску 400 атм.

Зразки E, F, G, H одержували так.

Шрот після попередньої обробки азеотропною сумішшю зріджених пентафторетану і дифторметану (фреоном-410а) екстрагували цим розчинником з додаванням рідкого аміаку у співвідношенні 1:1 за масою. Після випарювання екстрагента кубовий залишок розчиняли у 70 % етанолі. Спиртовий розчин переносили у ділильну лійку, розводили водою очищеною до концентрації спирту близько 50 % та вичерпно екстрагували гексаном. Органічну фазу фільтрували та випарювали насухо (зразок F). Аналогічно проводили послідовну рідинну екстракцію водно-спиртового шару хлороформом, а потім етилацетатом з наступним висушуванням органічних фаз та одержанням зразків G і H відповідно. Водно-спиртовий маточник також сушили до постійної ваги (зразок E).

Зразки A–D, F, G для забезпечення належних технологічних властивостей та зручності дозування розвели з інертним наповнювачем (лактозою), а зразки E, H – розчинені у водно-пропіленгліколевій суміші.

Досліджували також мікробну контамінацію допоміжних речовин – лактози, твіну-80 та пропіленгліколю.

Як препарати порівняння використовували таблетки «Хлорофіліпт» по 25 мг (виробник ТОВ «ДЗ ДНЦЛЗ», м. Харків) і таблетки «Септефрил-Дарниця» по 0,2 мг декаметоксину (виробник ФФ «Дарниця», м. Київ).

Еталонними тест-культурами були референс-штами бактерій Staphylococcus aureus ATCC 25923 (F-49), Staphylococcus aureus ATCC 6538 P (209-P), Escherichia coli ATCC 25922 (F-50), Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Candida albicans ATCC 885-653, а також циркулюючі клінічні ізоляти Staphylococcus aureus (n=4), Escherichia coli (n=4), Citrobacter freundii, вилучені при гнійно-запальних захворюваннях сечостатевої системи та верхніх дихальних шляхів.

Випробування мікробіологічної чистоти досліджуваних зразків проводилось згідно з ДФУ 2001, р. 2.6.12 та 2.6.13 [3].

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу та нормативним документом [4]. Синхронізацію культур перед проведенням дослідів досягали одноразовим впливом низької температури (+4 °С) впродовж 30 хв [1].

Визначення протимікробної активності зразків проводили методами дифузії в агар, серійних розведень у рідкому та твердому живильних середовищах згідно з методичними рекомендаціями [2] і ДФУ, р. 2.7 [3].

**Результати й обговорення.** Результати визначення мікробіологічної чистоти екстрактів липи, одержаних різними зрідженими газами,

а також допоміжних речовин, наведено у таблиці 1.

Як видно з одержаних даних, більшість досліджених зразків, крім екстрактів липи, одержаних із нативної сировини фреоном-22 та надкритичним $CO_2$ (зразків A, D), за мікробіологічною чистотою належали до 3-ї та навіть до 2-ї (зразки B, E, F) категорій згідно з ДФУ 2001, р. 5.1.4. Екстракт А можна класифікувати як рослинний лікарський засіб, до якого перед вживанням не потрібно додавати киплячу воду (категорія 4В). Найконтамінованішим аеробними мікроорганізмами виявився надкритичний $CO_2$-екстракт (зразок D), хоча за умов його одержання він теоретично мав бути стерильним. Дуже позитивним є факт повної відсутності грибів та ентеробактерій в усіх досліджуваних зразках, що підтверджує необхідність використання зріджених газів та надкритичних флюїдів у фітохімічному виробництві для вирішення найболючішої проблеми в даній галузі – мікробної контамінації рослинних препаратів.

**Таблиця 1.** Мікробіологічна чистота досліджуваних зразків та допоміжних речовин

| Назва зразка | Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (КУО*/г) | Загальне число плісняві та дріжджових грибів (КУО/г) | Наявність ентеробактерій, у т.ч. кишкової палички в 1 г зразка |
|---|---|---|---|
| Зразок А | $9{,}5 \cdot 10^4$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок В | $2 \cdot 10^1$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок С | $2 \cdot 10^2$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок D | $4 \cdot 10^5$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок Е | $1 \cdot 10^1$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок F | $2 \cdot 10^2$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок G | $7 \cdot 10^2$ | 0 | Не виявлено |
| Зразок Н | $2 \cdot 10^2$ | 0 | Не виявлено |
| Лактоза | $1 \cdot 10^1$ | 0 | Не виявлено |
| Твін | $1{,}8 \cdot 10^2$ | 0 | Не виявлено |
| Пропіленгліколь | $2 \cdot 10^1$ | 0 | Не виявлено |

**Примітка.** * – КУО – колонієутворювальна одиниця.

Експериментальні дані стосовно антимікробної активності досліджуваних зразків порівняно з референс-препаратами наведено в таблиці 2.

Одержані результати свідчать, що дифторхлорметанові (фреонові-22) екстракти із суцвіть липи мають широкий спектр антимікробної дії в діапазоні концентрацій, характерних для анти-

**Таблиця 2.** Антимікробна активність екстрактів липи, одержаних різними зрідженими газами та надкритичним $CO_2$

| Назва зразка | Межі досліджених концентрацій (мг/мл) | Наявність /відсутність протимікробної активності до тест-штамів | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Золотисті стафілококи (n=6) | | Ентеробактерії | | P.aeruginosa ATCC 27853 | C.albicans ATCC 885-653 |
| | | S.aureus ATCC 25923, 6538 P (209-P) | Клінічні штами (n=4) | E.coli ATCC 25922 | Клінічні штами (n=5) | | |
| Зразок А | 0,63–20,00 | + | + | + | + | + | + |
| Зразок В | 0,32–10,00 | + | н/в | + | н/в | + | + |
| Зразок С | 0,50–10,00 | – | н/в | + | + | н/в | – |
| Зразок D | 0,50–10,00 | – | н/в | + | + | н/в | – |
| Зразок Е | 0,13–5,00 | + | + (чутливі 80 %) | – | н/в | н/в | – |
| Зразок F | 0,50–10,00 | – | н/в | – | н/в | н/в | – |
| Зразок G | 0,50–10,00 | – | н/в | – | н/в | н/в | – |
| Зразок Н | 0,13–5,00 | + | + | + | + | + | – |
| Хлоро-філіпт | 0,32–5,00 | + | + | н/в | н/в | н/в | н/в |
| Септе-фріл | 0,0025–0,1000 | + | + | + | + | - | + |

**Примітки:** + – має антимікробну активність; – – не має антимікробну активність; н/в – не визначали.

септиків. Чутливими до зазначених зразків виявилися музейні та клінічні штами основних представників грампозитивної і грамнегативної мікрофлори S.aureus та E.coli відповідно, й навіть P.aeruginosa, яка, як відомо, є дуже стійкою до багатьох антисептиків та антибіотиків. Характерним для зразків А і В, на відміну від інших досліджуваних нами, є їх активність проти грибів C.albicans. Крім того, вказані зразки практично не відрізнялися один від одного за своєю антимікробною дією. Отже, сполуки, які були вилучені фреоном-134а при одержанні екстракту В, не відповідають за протимікробну активність, що цілком узгоджується з даними [12].

Дифторметановий (фреоновий-32) та надкритичний $CO_2$-екстракти (зразки С і D відповідно) виявилися селективними до грамнегативної флори. Очевидно, що фреон-32 додатково екстрагує класи БАР, які були в незначній кількості у витягах, одержаних фреоном-22. Гідрофільна фаза фреоно-аміачного екстракту (зразок Е), навпаки, була селективною до грампозитивної флори. Стійкість грамнегативних штамів до БАР даного зразка можна пояснити наявністю зовнішньої мембрани в клітинах представників даного класу мікрофлори, яка є бар'єром для багатьох БАР [15]. Гексанові та хлороформні фази фреоно-аміачного екстракту (зразки F, G) зовсім не виявляли ані антибактеріальної, ані антигрибкової активності. Найефективнішим був зразок Н, який впливав на усі досліджувані штами бактерій в діапазоні концентрацій 0,125–5,0 мг/мл, проте на відміну від дифторхлорметанових екстрактів він не мав протигрибкової активності.

При порівнянні досліджуваних зразків з існуючими антисептиками рослинного та синтетичного походження встановлено, що за діапазоном ефективних концентрацій зрідженогазові екстракти суцвіть липи практично не відрізняються від референс–препарату хлорофіліпту, але поступаються синтетичному антисептику декаметоксину. Головною перевагою останього є активність одних зразків проти синьогнійної палички та селективність дії інших. Ефективність екстрактів А–D, Н проти грамнегативної мікрофлори вигідно відрізняє їх від рослинного препарату – хлорофіліпту.

Таким чином, на основі проведених досліджень можна зробити висновок про перспективність використання зрідженогазових та надкритичних екстрактів суцвіть липи серцелистої в терапії інфекційних захворювань. Крім того, розроблена нами технологія комплексної переробки даної сировини з послідовним екстрагуванням різними зрідженими газами та їх сумішами дозволяє одержувати субстанції із заданим спектром антимікробної активності.

**Висновки.** 1. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти й антимікробної активності екстрактів із суцвіть липи серцелистої, одержаних з використанням різних зріджених газів, їх сумішей та надкритичного $CO_2$.

2. Встановлено, що більшість досліджених екстрактів за показником загального числа аеробів належали до 2-ї та 3-ї категорій згідно з вимогами ДФУ, лише зразки, одержані з нативної сировини надкритичним $CO_2$ та фреоном-22, підпадали під категорії 4А та 4В відповідно. Гриби та ентеробактерії не були знайдені в жодному зі зразків.

3. Антимікробна активність більшості з досліджуваних зразків за показниками мінімальної інгібувальної та бактерицидної концентрацій була на рівні референс-препарату хлорофіліпту.

4. Дифторхлорметанові екстракти та етилацетатна фаза фреоно-аміачного екстракту мали широкий спектр дії проти грампозитивної і грамнегативної мікрофлори, у тому числі й P.aeruginosa. Дифторхлорметанові витяги були також активні відносно C.albicans. Зразки, одержані фреоном-32 та надкритичним $CO_2$, селективно діяли на грамнегативну флору, а гідрофільна фаза фреоно-аміачного екстракта – на грампозитивну.

5. Комплексна переробка суцвіть липи з послідовним екстрагуванням різними зрідженими газами та їх сумішами дозволяє одержувати субстанції із заданим спектром антимікробної активності.

**Література**

1. Баснакьян И. А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами / И. А. Баснакьян. – М. : Медицина, 1992. – С. 29–59.
2. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широбоков [та ін.]. – К., 2004. – 40 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».- 1-ше вид. – Харків : Ріпег, 2001. – 556 с.
4. Стандартизація приготування мікробних суспензій : Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006. – К. : Укрмедпатентінформ, 2006. – 10 с.
5. Atanasova T. Chemical composition and antimicrobial activity of linden (Tilia tomentosa Moench.) $CO_2$ extract / T. Atanasova, V. Gochev, A. Stoyanova // Plovdiv University „Paisii Hilendarski" – Bulgaria Scientific Papers.- 2008. – Vol. 36, N 5. – P. 91–96.
6. Biological activity of essential oils and their constituents / T. Nakatsu, A. T. Lupo Jr., J. W. Chinn Jr., R. K. L. Kang

// Studies in Natural Products Chemistry. – 2000. – Vol. 21. – P. 571–631.
7. Biological effects of essential oils – A review / F. Bakkali, S. Averbeck, D. Averbeck, M. Idaomar // Food and Chem. Toxicol. – 2008. – Vol. 46. – P. 446–475.
8. Brantner A. Antibacterial activity of plant extracts used externally in traditional medicine / A. Brantner, E. Grein // J. of Ethnopharmacol. – 1994. – Vol. 44. – P. 35–40.
9. Carson C. F. Mechanism of action of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil on Staphylococcus aureus determined by time-kill, lysis, leakage and salt tolerance assays and electron microscopy / C. F. Carson, B. J. Mee, T. V. Riley // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 1914–1920.
10. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of Tilia (Tilia argentea Desf Ex DC), sage (Salvia triloba L.), and black tea (Camellia sinensis) extracts / A.Yildirim, A. Mavi, M. Oktay [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2000. – Vol. 48. – P. 5030–5034.
11. Fitsiou I. Volatile constituents and antimicrobial activity of Tilia tomentosa Moench and Tilia cordata Mill. oils / I. Fitsiou, O. Tzakou, M. Hancianu // J. of Essential Oil Res. – 2007. – Vol. 19, N2. – P. 183–185.
12. Low temperature extraction of essential oil bearing plants by liquificate gases. 2. Flowers of linden (Tilia tomentosa Moench.) [Електронний ресурс] / T. Atanasova, N. Nenov, T. Girova [et al.]. – Режим доступу: // www.e-xtracts.com/ ExtractumScientific6.pdf.
13. Rafii F. Comparison of essential oils from three plants for enhancement of antimicrobial activity of nitrofurantoin against enterobacteria / F. Rafii, A. R. Shahverdi // Chemotherapy. – 2007. – Vol.53. – P. 21–25.
14. Savino A. Antimicrobial activity of the essential oil of Pneumus boldus (bold). Aromatogram and electron microscopy observations / A. Savino, M. N. Lollini, A. Menghini // Bollettino di Microbiology e Indagini di Laboratorio. – 1994. – Vol. 14. – P. 5–12.
15. Shigeharu Inouye. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact / Inouye Shigeharu, Takizawa Toshio, Yamaguchi Hideyo //J. of Antimicrob. Chemother. – 2001. – Vol. 47. – P. 565–573.

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СЖИЖЕННОГАЗОВЫХ И СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО ЭКСТРАКТОВ СОЦВЕТИЙ ЛИПЫ

**Д. В. Демьяненко, Е. М. Бабич, Н. И. Скляр**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*
*ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова АМН Украины», Харьков*

**Резюме:** изучена микробиологическая чистота и антимикробная активность экстрактов из соцветий липы сердцевидной, полученных различными сжиженными газами и сверхкритическим $CO_2$. Исследуемые образцы по микробной чистоте соответствовали требованиям ГФУ к нестерильным пероральным и ректальным лекарственным средствам. Дифторхлорметановые экстракты и этилацетатная фаза фреоно-аммиачных извлечений обладали широким спектром антимикробного действия. Образцы, полученные фреоном-32 и сверхкритическим $CO_2$, селективно действовали на грамотрицательную флору, а гидрофильная фаза фреоно-аммиачного экстракта – на грамположительную.

**Ключевые слова:** экстракция, соцветия липы, эфирные масла, сжиженные газы, антимикробная активность, микробная контаминация.

## MICROBIOLOGICAL STUDY OF LIQUEFIED GAS AND SUPERCRITICAL EXTRACTS FROM LIME FLOWERS

**D. V. Demyanenko, Ye. M. Babych, N. I. Sklyar**

*National University of Pharmacy, I. I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Ukrainian AMS", Kharkiv*

**Summary:** microbiological purity and antimicrobial activity of extracts from lime (Tilia cordata) flowers, obtained with various liquefied gases and supercritical $CO_2$ have been studied. Microbial purity of the researched samples conformed to the SPhU requirements stated for non-sterile oral and rectal pharmaceuticals. The difluorochloromethane (Freon-22) extracts and ethylacetate phase of the Freon-ammonia showed a wide spectrum of antimicrobial activity. The samples obtained with Freon-32 and supercritical $CO_2$ selectively affected gram-negative microflora and hydrophilic phase of the Freon-ammonia extract did gram-positive one.

**Key words:** extraction, lime flowers, essential oils, liquefied gases, antimicrobial activity, microbial contamination.

*Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою*

УДК 614.273:616.36-002-08].001.36

# МОНІТОРИНГ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ ТОКСИКО-АЛІМЕНТАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

**©Б. П. Громовик, Б. Л. Парновський, А. І. Якимів, В. П. Попович[1], П. В. Глуховський[2]**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*
*[1]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*
*[2]Національний університет, Лос-Анджелес, Каліфорнія, США*

**Резюме:** на основі вивчення 66 історій хворих на гепатит токсико-аліментарної етіології (ГТАЕ) виявлено, що в процесі лікування було використано 78 лікарських засобів (104 за торговими назвами у вигляді різних ЛФ, доз і комбінацій). Препарати за першим рівнем АТХ класифікаційної системи належали до 9 анатомічних, за другим – до 28 терапевтичних груп. Домінуючими серед них були Тіотріазолін 2,5 % 2 мл та Креон 25 000 капс. 300 мг, які призначались двом третинам хворих (65,2 %). При цьому тільки 27,9 % призначених препаратів входили в Перелік лікарських засобів, які дозволені до закупівлі державними та комунальними лікувально-профілактичними установами.

Вартість фармакотерапії одного хворого ГТАЕ становила в середньому 636,35 грн при варіації від 163,00 до 2163,37 грн. Засоби, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів за частотою призначень (16,3 %) і за вартістю (33,73 %) були на першому місці.

**Ключові слова:** лікарські засоби, гепатит токсико-аліментарної етіології, споживання лікарських засобів, вартість фармакотерапії.

**Вступ.** Хронічні гепатити займають одне з провідних місць у структурі захворюваності і спостерігається тенденція до їх зростання [3]. Етіотропна класифікація гепатитів включає інфекційний (вірусний) (A, B, C, D, E, G, TT), токсичний (алкогольний, медикаментозний, при отруєнні різними хімічними речовинами), променевий (компонент променевої хвороби) гепатити та гепатити як наслідок автоімунних захворювань [2]. Вони можуть бути викликані різними (гепатотропними) чинниками. Серед них: фізичні, хімічні, інфекційні та аліментарні чинники, порушення кровообігу в печінці місцевого та загального характеру, ендокринні та обмінні порушення в організмі, пухлини та їх метастази в печінку, генетичні дефекти обміну речовин тощо [1].

Значну частку уражень печінки зумовлюють власне хімічні агенти, які можуть бути як екзогенного (алкоголь, лікарські препарати, промислові та рослинні отрути), так і ендогенного (продукти розпаду тканин при опіках, некрозах, токсикоз вагітних) походження, а також аліментарні чинники, серед яких виділяють білкове та вітамінне голодування, дуже жирну їжу тощо [1,11].

Розгляду проблемних питань вірусних гепатитів присвячено низку публікацій [9,15]. Зокрема фармакоекономічні підходи до вдосконалення лікарського забезпечення хворих на хронічні вірусні гепатити широко висвітлюються в роботах А. С. Немченко, І. О. Федяк [7, 8, 12]. Ще ряд робіт присвячені терапії алкогольної хвороби печінки [5], питанням лікового ураження печінки [10,13] тощо.

Питання вивчення та аналізу споживання лікарських засобів стаціонарними хворими на гепатит токсико-аліментарної етіології (ГТАЕ) не знайшли належного висвітлення в науковій літературі, що і зумовило актуальність дослідження.

Зважаючи на актуальність проблеми ГТАЕ та наявність порівняно великого вибору лікарських засобів (ЛЗ) для його терапії, метою дослідження було вивчення споживання ліків при даному захворюванні в умовах стаціонару.

**Методи дослідження.** Базою експериментального дослідження було терапевтичне відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Всього було проаналізовано 1062 історій хвороб пацієнтів, які лікувались у відділенні у 2010 році, з них як об'єкти дослідження відібрано 66 історій хвороб (6,2 % від загальної кількості). Їх аналіз проводили за методикою [4], згідно з якою кожну історію хвороби аналізували за такими параметрами: прізвище, стать та вік хворого, термін перебування хворого у стаціонарі, супутні захворювання, призначення лікаря, вартість фармакотерапії.

У процесі визначення вартісних показників спочатку встановлювали кількість одиниць дії ЛЗ, які

призначались хворому за період перебування його у стаціонарі, а потім – його вартість, при визначенні якої виходили з найнижчих оптових цін за даними бази «Фармзаказ Аптека» станом на 20.05.2011. Позаяк в історіях хвороб не вказані фірми-виробники призначених ЛЗ, то виходили з торгових назв прописаних препаратів, надаючи перевагу продукції національних виробників.

Для математичної обробки даних використовували електронні таблиці Microsoft Excel.

***Результати й обговорення.*** Унаслідок статистичної обробки даних дослідження встановлено, що ГТАЕ хворіють переважно чоловіки (89,4%) і лише десяту частину хворих (10,6 %) становили жінки (табл. 1). Розмах варіації хворих за віком – від 18 до 82 років при середньому значенні 47 років, причому щонайменше третина хворих (36,4 %) – віком 41–50 років.

У стаціонарі хворі перебували від 3 до 26 днів, при середньому терміні перебування – 15 днів.

**Таблиця 1.** Кількісні характеристики історій хвороб

| № за/п | Показники | Значення | № за/п | Показники | Значення |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Стать хворих, у % | | 4 | Індекс поліморбідності, од.: | |
| | жінки | 10,6 | | мінімальний | 1 |
| | чоловіки | 89,4 | | максимальний | 4 |
| | | | | середній | 2,6 |
| 2 | Вік хворих, років: | | 5 | Структура супутніх хвороб, % | |
| | мінімальний | 18 | | панкреатит | 39,0 |
| | максимальний | 82 | | інші захворювання ШКТ | 33,3 |
| | середній | 47 | | інші хвороби | 27,7 |
| 3 | Термін перебування у стаціонарі, дні: | | 6 | Кількість призначених одному хворому ліків, од.: | |
| | мінімальний | 3 | | мінімальна | 2 |
| | максимальний | 26 | | максимальна | 12 |
| | середній | 15 | | середня | 7 |

У більшості хворих (72,3 %) на ГТАЕ був ускладнений іншим хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Середній індекс поліморбідності склав 2,6. Домінуючим (39 %) серед супутніх захворювань був хронічний панкреатит. Ще понад третина супутніх хвороб стосується калькульозного холециститу, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ерозивного бульбіту, гастриту, гастродуоденіту тощо. Решту супутніх хвороб – ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, артеріальна гіпертензія та інші. Окремо необхідно відмітити розлади психіки з делірієм (2 випадки) та стан після отруєння парацетамолом при вживанні препарату Колдфлю (1 випадок).

Досліджувана номенклатура ЛЗ, які призначали лікарі, становила 78 препаратів у вигляді 104 торгових найменувань та 3 біодобавки, загальний індекс повторень яких в історіях хвороб становив 448. У середньому за період лікування одному хворому призначали 7 препаратів. При цьому мінімальна кількість становила 2, максимальна – 12 ЛЗ.

Внаслідок подальшого вивчення за груповими показниками відповідно до АТХ класифікаційної системи виявлено, що ЛЗ за першим рівнем зазначеної системи належать до дев'яти анатомічних груп, а саме: A – засоби, які впливають на травну систему та метаболізм; B – засоби, які впливають на систему крові та гемопоез; C – засоби, які впливають на серцево-судинну систему; G – засоби, які впливають на сечостатеву систему та статеві гормони; H – препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів); J – протимікробні засоби для системного застосування; N – засоби, що діють на нервову систему; P – протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти; R – засоби, що діють на респіраторну систему.

Як видно з даних таблиці 2, за другим рівнем виділено 28 терапевтичних груп. Серед них найчастіше хворим на ГТАЕ призначали засоби, які призначають при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, препарати для лікування кислотозалежних захворювань, кровозамінники та перфузійні розчини, засоби, що застосовуються при функціональних кишково-шлункових розладах та інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси.

Як видно з даних таблиці 3, найчастіше призначали хворим на ГТАЕ 13 препаратів. Домінуючими серед них були Тіотріазолін 2,5% 2 мл та Креон 25 000 капс. 300 мг, які призначали двом третинам хворих (65,2 %). Близько 40 % хворих призначали Реосорбілакт та Ессенціале амп. 5 мл (39,4 і 37,9 % відповідно). Третині хворих прописували Дуспаталін капс. та Ентеросгель

**Таблиця 2.** Рейтинг терапевтичних груп ЛЗ за торговими назвами, які призначали хворим на ГТАЕ

| Терапевтична група | Частота призначень | | Терапевтична група | Частота призначень | |
|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | | абс. | % |
| A05 – Засоби, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів | 20 | 19,2 | C07 – Блокатори бета-адренорецепторів | 2 | 2,0 |
| A02 – Препарати для лікування кислотозалежних захворювань | 13 | 12,4 | C09 – Засоби, що діють на ренін-ангіотензивну систему | 2 | 2,0 |
| B05 – Кровозамінники та перфузійні розчини | 9 | 8,6 | J01 – Антибактерійні засоби для системного застосування | 2 | 2,0 |
| A03 – Засоби, які застосовують при функціональних шлунково-кишкових розладах | 9 | 8,6 | A12 – Мінеральні добавки | 1 | 1,0 |
| A16 – Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси | 6 | 5,6 | A14 – Анаболічні засоби для системного застосування | 1 | 1,0 |
| B03 – Антианемічні засоби | 5 | 4,7 | C08 – Антагоністи кальцію | 1 | 1,0 |
| A07 – Антидіарейні препарати, засоби, які застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника | 5 | 4,7 | C10 – Гіполіпідемічні засоби | 1 | 1,0 |
| A06 – Послаблювальні засоби | 4 | 3,7 | G01 – Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовують у гінекології | 1 | 1,0 |
| N05 – Психолептичні засоби | 4 | 3,7 | H02 – Кортикостероїди для системного застосування | 1 | 1,0 |
| A09 – Засоби замісної терапії, які застосовують при розладах травлення, включно ферменти | 3 | 2,9 | N03 – Протиепілептичні засоби | 1 | 1,0 |
| A11 – Вітаміни | 3 | 2,9 | N07 – Інші засоби, які діють на нервову систему | 1 | 1,0 |
| A10 – Антидіабетичні препарати | 2 | 2,0 | P02 – Протигельмінтні засоби | 1 | 1,0 |
| C03 – Сечогінні препарати | 2 | 2,0 | R05 – Засоби, які застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях | 1 | 1,0 |
| C04 – Периферичні вазодилататори | 2 | 2,0 | R06 – Антигістамінні засоби для системного застосування | 1 | 1,0 |
| Всього | | | | 104 | 100,0 |

**Таблиця 3.** Перелік ЛЗ за торговими назвами, які найчастіше призначали хворим на ГТАЕ

| № за/п | Назва ЛЗ | Код АТХ | Кількість призначень | |
|---|---|---|---|---|
| | | | абс. | % |
| 1 | Тіотріазолін р-н д/ін. 25 мг/мл амп. 2 мл № 10 | A05BA50 | 43 | 65,2 |
| 2 | Креон 25 000 капс. тв. з гастрорезист. гран. 300 мг фл. № 100 | A09AA02 | 43 | 65,2 |
| 3 | Реосорбілакт р-н д/ін. 400 мл | B05XA31 | 26 | 39,4 |
| 4 | Ессенціале р-н д/ін. 250 мг/5 мл амп. 5 мл № 5 | A05BA50 | 25 | 37,9 |
| 5 | Дуспаталін капс. тв. пролонг. дії 200 мг № 30 | A03AA04 | 23 | 34,8 |
| 6 | Ентеросгель паста для перорал. заст. конт. 405 г | A07BC10 | 21 | 31,8 |
| 7 | Проксіум табл. п/о кишк.-розч. 40 мг № 30 | A02BC02 | 16 | 24,2 |
| 8 | Дуфалак сироп пакетик 15 мл № 50 | A06AD11 | 15 | 22,7 |
| 9 | Нейрорубін р-н д/ін. амп. 3мл № 5 | A11DB | 13 | 19,7 |
| 10 | Тіотріазолін р-н д/ін. 25 мг/мл амп. 4 мл № 10 | A05BA50 | 9 | 13,6 |
| 11 | Аевіт капс. | A11JA | 8 | 12,1 |
| 12 | Омеп капс. 20 мг № 28 | A02BC01 | 8 | 12,1 |
| 13 | Урсофальк капс. 250 мг № 50 | A05AA02 | 7 | 10,6 |

(34,8 і 31,8 %). Близько чверті хворих отримували Проксіум та Дуфалак (24,2 і 22,7 %). Нейрорубін призначали п'ятій частині хворих (19,7 %). Понад десята частина хворих приймала такі препарати, як Аевіт, Омеп (по 12,1 % кожного) та Урсофальк (10,6 %).

Далі нами було обчислено вартість фармакотерапії одного хворого, яка становила в середньому 636,35 грн при варіації від 163,00 до 2163,37 грн, а в розрахунку на один ліжко-день – 42,42 грн і 18,11 грн та 135,61 грн відповідно.

Як видно з даних таблиці 4, найвищі видатки (33,73%) у лікуванні хворих пов'язані із засобами, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, кровозамінниками та перфузійними розчинами (19,88 %), іншими засобами, які впливають на травну систему і метаболізм (10,62 %), послаблювальними засобами (6,90 %), препаратами для лікування кислотозалежних захворювань (6,63 %).

**Таблиця 4.** Сумарна вартість лікарських засобів терапевтичних груп, які використовують при лікуванні хворих на ГТАЕ

| Терапевтична група | Вартість | |
|---|---|---|
| | грн | % |
| A05 – засоби, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів | 14 165,36 | 33,73 |
| B05 – кровозамінники та перфузійні розчини | 8351,92 | 19,88 |
| A16 – інші засоби, які впливають на травну систему і метаболічні процеси | 4462,07 | 10,62 |
| A06 – послаблювальні засоби | 2897,78 | 6,90 |
| A02 – препарати для лікування кислотозалежних захворювань | 2784,19 | 6,63 |
| A03 – засоби, які застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах | 2499,30 | 5,93 |
| A07 – антидіарейні препарати; засоби, які застосовують для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника | 1837,28 | 4,37 |
| A09 – засоби замісної терапії, які застосовують при розладах травлення, включно ферменти | 1750,58 | 4,17 |
| A11 – вітаміни | 1218,65 | 2,90 |
| J01 – антибактерійні засоби для системного застосування | 1063,93 | 2,53 |
| B03 – антианемічні засоби | 163,58 | 0,39 |
| N05 – психолептичні зсоби | 133,68 | 0,32 |
| C09 – засоби, які діють на ренінангіотензивну систему | 112,67 | 0,27 |
| C07 – блокатори бета-адренорецепторів | 87,10 | 0,21 |
| C10 – гіполіпідемічні засоби | 70,20 | 0,17 |
| R05 – засоби, які застосовують при кашлі та простудних захворюваннях | 62,83 | 0,15 |
| C03 – сечогінні препарати | 57,29 | 0,14 |
| H02 – кортикостероїди для системного застосування | 56,18 | 0,13 |
| A10 – антидіабетичні препарати | 52,71 | 0,12 |
| A14 – анаболічні засоби для системного застосування | 43,32 | 0,11 |
| P02 – протигельмінтні засоби | 32,30 | 0,08 |
| G01 – протимікробні та антисептичні засоби, які застосовують в гінекології | 29,76 | 0,07 |
| C08 – антагоністи кальцію | 27,79 | 0,07 |
| R06 – антигістамінні засоби для системного застосування | 20,11 | 0,05 |
| C04 – периферичні вазодилататори | 14,63 | 0,03 |
| N07 – інші засоби, які діють на нервову систему | 11,34 | 0,03 |
| A12 – мінеральні добавки | 1,49 | - |
| N03 – протиепілептичні засоби | 1,27 | - |
| Всього | 41 999,74 | 100,0 |

Отже, засоби, які застосовуються при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, за видатками займали перше рейтингове місце (33,73 %), аналогічно, як і за частотою призначень, вони теж були на першому місці (16,3 %).

Здійснений нами подальший аналіз призначень ЛЗ показав, що лише 27,9 % призначених препаратів входили в Перелік лікарських засобів, які дозволені до закупівлі державними та комунальними лікувально-профілактичними закладами [6]. Вони призначались хворим у 31,1 % випадків і в середньому становили 31,6 % від вартості фармакотерапії одного хворого.

**Висновки.** 1. У результаті аналізу 1062 історій хвороби пацієнтів терапевтичного відділення Львівської обласної клінічної лікарні встановлено, що 66 (6,2 %) з них стосувались ГТАЕ. У досліджуваній групі хворих переважали чоловіки (89,4 %). У значної частини хворих (72,3 %) на ГТАЕ був ускладнений іншими хворобами ШКТ.

Домінуючим (39 %) серед супутніх захворювань був хронічний панкреатит. Ще понад третина супутніх хвороб стосувалася калькульозного холециститу, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ерозивного бульбіту, гастриту, гастродуоденіту тощо.

2. При лікуванні хворих на ГТАЕ було використано 78 лікарських засобів (104 за торговими назвами) у вигляді різних ЛФ, доз та комбінацій та 3 біодобавки. Лікарські засоби за першим рівнем АТХ класифікаційної системи належать до 9 анатомічних, за другим – до 28 терапевтичних груп. З них найчастіше хворим призначали засоби, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, препарати для лікування кислотозалежних захворювань, кровозамінники та перфузійні розчини, засоби, що застосовують при функціональних кишково-шлункових розладах та інші засоби, які впливають на травну систему і метаболічні процеси.

3. Результати частотного аналізу свідчать, що домінуючими серед призначуваних лікарських засобів (65,2 %) були Тіотріазолін 2,5 % 2 мл та Креон 25 000 капс. 300 мг. Близько двох п'ятих хворих приймали Реосорбілакт та Ессенціале амп. 5 мл (39,4 і 37,9 % відповідно). Третині пацієнтів прописували Дуспаталін капс. та Ентеросгель (34,8 і 31,8 %). Майже четверта частина хворих отримували Проксіум та Дуфалак (24,2 % і 22,7 %), а п'ята частина – Нейрорубін (19,7 %).

4. Вартість фармакотерапії одного хворого з ГТАЕ становила в середньому 636,35 грн при варіації від 163,00 до 2163,37 грн. Найвищі видатки (33,73 %) пов'язані із засобами, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, кровозамінниками та перфузійними розчинами, іншими засобами, які впливають на травну систему і метаболізм, послаблювальним засоби, препаратами для лікування кислотозалежних захворювань. При цьому засоби, які застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів, за частотою призначень (16,3%) також були на першому місці.

5. Показано, що лише 27,9 % призначених препаратів входили в Перелік лікарських засобів, які дозволені до закупівлі державними та комунальними лікувально-профілактичними закладами. Вони призначались у 31,1 % випадків і в середньому становили 31,6 % від вартості фармакотерапії одного хворого, тобто переважна частина фармацевтичної допомоги (68,4 %) забезпечувалась не за рахунок державних гарантій безкоштовного лікування.

**Література**

1. Атаман О. В. Патологічна фізіологія в запитаннях і відповідях: навч. посібник [для вищих навч.закл.] / О. В. Атаман. – Вінниця: Нова книга, 2007. – С. 402–420.
2. Гепатит [Електронний ресурс]. – Режим доступу: // http://uk.wikipedia.org/wiki/.
3. Данилова Г. В. Патогенетичне обґрунтування терапії гепатопротекторними препаратами хронічних гепатитів та цирозів печінки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец.14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Г. В. Данилова. – Івано-Франківськ, 2000. – 20 с.
4. Дячишин В. И. Анализ лекарственного обеспечения больных артериальной гипертензией в условиях стационара / В. И. Дячишин // Провизор. – 1999. – № 13. – С. 20–23.
5. Звягинцева Т. А. Алкогольная болезнь печени / Т. А. Звягинцева //Ліки України. – 2010. – 7 (143). – С. 6–10.
6. Наказ МОЗ України від 7.05.2008 р. № 239 «Про затвердження Змін та доповнень до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http.//zakon.rada/.
7. Немченко А. С. Фармакоекономічні підходи до раціонального використання препаратів для етіотропної терапії хворих на хронічні вірусні гепатити: метод. рек. / А. С. Немченко, І. О. Федяк. – Львів: ДП МВС України «Львів-Інформ-Ресурси», 2011. – 31 с.
8. Немченко А. С. Клініко-економічний аналіз етіотропної противірусної та патогенетично-симптоматичної фармакотерапії стаціонарних хворих на хронічні вірусні гепатити: метод. рек. /А. С. Немченко, І. О. Федяк. – Львів: ДП МВС України «Львів-Інформ-Ресурси», 2011. – 31 с.
9. Печінка А. М. Лікування хронічного гепатиту С та фармакоекономіка / А. М. Печінка //Ліки України. – 2011. – № 3. – С. 44–48.
10. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. А. Бутко, В. В. Дроговоз. – Харьков : СИМ, 2010. – 480 с.
11. Фармакотерапія: підручник [для вищих навч. закл.] /під ред. О. В. Крайдашенка, І. Г. Купновицької, І. М. Кліща, В. Г. Лизогуба. – Вінниця : Нова книга, 2010. – С. 198–204.
12. Федяк І. О. Фармакоекономічний аналіз схем терапії хворих на хронічні вірусні гепатити / І. О. Федяк // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 2. – С. 54–61.
13. Чайка Ю. І. Неалкогольний стеатогепатит: патоморфологічні зміни, етіологічні фактори, деякі питання патогенезу: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец.14.03.02 «Патологічна анатомія» / Ю. І. Чайка. – Львів, 2011. – 19 с.
14. Якимів А. І. До питання безпеки фармакотерапії: гепатотоксичність лікарських засобів / А. І. Якимів,

Б. Л. Парновський, А. Б. Зіменковський // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 160–166.
15. Antiviral Therapy for Adults With Chronic Hepatitis B: A Systematic Review for a National Institutes of Health Consensus Development Conferense / T. A. Shamliyan, R. MacDonald, A. Shaukat [et al.] //Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 111–124.

## МОНИТОРИНГ ФАРМАКОТЕРАПИИ СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ ТОКСИКО-АЛИМЕНТАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Б. П. Громовик, Б. Л. Парновский, А. И. Якымив, В. П. Попович[1], П. В. Глуховский[2]**

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*
*[1]Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*
*[2]Национальный Университет, Лос-Анджелес, Калифорния, США*

**Резюме:** на основании изучения 66 историй больных гепатитом токсико-алиментарной этиологии (ГТАЭ) выявлено, что в процессе лечения было использовано 78 лекарственных средств (104 по торговым названиям в виде различных лекарственных форм, доз и комбинаций). Препараты по первому уровню АТХ классификационной системы относились к 9 анатомическим, по второму – к 28 терапевтическим группам. Доминирующими среди них были Тиотриазолин 2,5 % 2 мл и Креон 25 000 капс. 300 мг, которые назначались двум третьим больных (65,2%). При этом только 27,9 % назначенных препаратов входили в Перечень лекарственных средств, разрешенных к закупке государственными и коммунальными лечебно-профилактическими учреждениями.
Стоимость фармакотерапии одного больного ГТАЭ составила в среднем 636,35 грн при вариации от 163,00 до 2163,37 грн. Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыделительных путей, по частоте назначений (16,3%) и по стоимости (33,73%) были на первом месте.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, гепатит токсико-алиментарной этиологии, потребление лекарственных средств, стоимость фармакотерапии.

## MONITORING OF PHARMACOTHERAPY OF INPATIENTS WITH TOXIC ALIMENTARY HEPATITIS

**B. P. Hromovyk, B. L. Parnovskyi, A. I.Yakymiv, V. P. Popovych*, P. V. Glukhovskiy****

*Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*
*National Medical University by *O. O. Bohomolets*
*** National University, Los-Angeles, USA*

**Summary:** the 66 medical records regarding toxic alimentary hepatitis were reviewed. It was determined that 78 pharmaceutical preparations (104 medicines by trade names in different dosage forms, doses and combinations) were used for its treatment. According to the first level of ATC classification system, these preparations belong to 9 anatomical groups, and according to the second level – to 28 therapeutic groups. Thiotriazolin 2,5 % 2 ml and Creon 25000 caps. 300 mg prevailed among all medicines and were prescribed for two-thirds of patients (65,2 %). Only 27,9 % of prescribed medicines belong to the list of medicines that can be bought by state and communal health-care organizations. It was also assessed the cost of pharmacotherapy for one patient with toxic alimentary hepatitis, that was approximately equal to 636,35 UAH at variation from 163,00 to 2163,37 UAH. Furthermore, according to the frequency of medication administration (16,3 %) and costs (33,73 %), preparations used for treatment of liver and bile passages diseases were on the first place.

**Key words:** pharmaceutical preparations, toxic alimentary hepatitis, consumption of medicines, cost of pharmacotherapy.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. О. М. Заліською*

УДК 614.2:338.516.22:616.366 – 003.7

# КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНОЇ ВАРТОСТІ СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

**©Н. І. Горішна, І. М. Кліщ, І. М. Марків, В. Ф. Тюріна**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** у 190 хворих проведено клініко-економічне дослідження загальної вартості стаціонарного лікування жовчнокам'яної хвороби. Визначені структура і економічна затратність існуючих діагностичних і лікувальних методик, які застосовують для стаціонарного лікування жовчнокам'яної хвороби. Встановлено меншу загальну вартість лікування цього захворювання при використанні лапароскопічної холецистектомії порівняно із застосуванням традиційної холецистектомії.

**Ключові слова:** жовчнокам'яна хвороба, клініко-економічне дослідження, загальна вартість захворювання, лапароскопічна холецистектомія, традиційна холецистектомія.

**Вступ.** Захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів посідають одне з провідних місць серед гастроентерологічної патології у всьому світі. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) належить до числа поширених захворювань. Частота ЖКХ у розвинених країнах складає 10 – 15 % дорослого населення [1]. За поширеністю вона займає третє місце після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету [2]. У хірургічних стаціонарах у загальній кількості пацієнтів із патологією черевної порожнини хворі на ЖКХ займають перше місце [3, 4]. За кількістю холецистектомій, виконаних з приводу ЖКХ, це захворювання вийшло на друге місце у світі після апендектомії [5]. Щороку у світі проводять близько 25 млн холецистоектомій, в тому числі у державах колишнього СРСР – близько 100 тисяч [6]. Холелітіаз зустрічається у 15 % населення Європи і Північної Америки, зокрема у 25 % жінок і 10 – 15 % чоловіків віком понад 50 років. У США понад 20 млн людей мають конкременти у жовчних шляхах, з приводу чого щорічно проводять 500 000–600 000 холецистектомій. Як причина госпіталізації холелітіаз є найпоширенішим і найзатратнішим захворюванням шлунково-кишкового тракту у США із річною вартістю понад 5 мільярдів доларів [7]. Розповсюдженість ЖКХ у європейських країнах складає в середньому 18,5 %, найвищою вона є у Швеції – 38 %, у Франції – 22 %, у Англії – 17 %, у США – 9,1 – 24,3 % [8]. У Росії частота ЖКХ залежно від регіону коливається у межах від 5 до 20 % . За даними Департаменту охорони здоров'я Москви, захворюваність на ЖКХ складає 222 чол. на 100 000 населення, а поширення – 2985 чол. на 100 000 населення [9]. Кількість хворих на жовчнокам'яну хворобу за кожні 10 років збільшується у 2 рази [10].

В Україні захворюваність на гострий холецистит становить 6,25 на 10 000 населення з коливанням від 1,48 до 10,8 на 10 тис. населення у різних регіонах, причому у 94–96 % хворих причиною його виникнення є жовчнокам'яна хвороба. За своєю частотою гострий холецистит посідає третє місце серед усіх гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини [11].

За 2006 – 2008 рр. відбулося зростання поширеності хвороб біліарного тракту на 10,9 %, при цьому в структурі операцій на органах травлення і черевної порожнини перше місце посіли холецистектомії ( 9,5 % ), з яких 97,5 % були виконані з приводу жовчнокам'яної хвороби [12]. Значне поширення та існуюча тенденція до зростання дозволяють розглядати ЖКХ як захворювання, яке має не тільки медичне, але і важливе соціально-економічне значення [ 13 ].

Останніми роками зріс інтерес до проблем економічного аналізу медичних програм, лікувальних методик та медичних послуг в цілому з точки зору їхньої ефективності, витратності і безпечності. Це зумовлено, з одного боку, тим, що матеріальні ресурси для забезпечення лікувально-профілактичної допомоги у більшості країн стають все обмеженішими, з іншого – появою нових високозатратних медичних технологій і лікарських препаратів, зростанням цін на медичні послуги, старінням населення, світовою економічною кризою. На тлі постійного дефіциту фінансових засобів у закладах охорони здоров'я спостерігається нераціональне застосування діагностичних і лікувальних технологій, неефективне використання наявної ресурсної бази. Вирішення цієї проблеми можливе лише за умови впровадження у медичну практику принципів клініко-економічного аналізу, який дає змогу вибрати найраціональніші діагнос-

тичні і лікувальні методики і, таким чином, максимально ефективно використовувати як кошти державного бюджету, так і кошти пацієнтів.

Метою нашої роботи було вивчення структури і економічної затратності діагностичних і лікувальних методик, які застосовують для стаціонарного лікування жовчнокам'яної хвороби із використанням традиційної холецистектомії і лапароскопічного видалення жовчного міхура.

**Методи дослідження.** У ході дослідження проведено ретроспективний аналіз індивідуальних карт 190 стаціонарних хворих, яких лікували з приводу жовчнокам'яної хвороби у відділеннях загальної хірургії та у відділенні малоінвазивної хірургії багатопрофільних стаціонарних лікувальних закладів (міських комунальних лікарень). У загальнохірургічних відділеннях всім хворим проведено традиційну (лапаротомну) холецистектомію, тоді як у відділенні малоінвазивної хірургії – лапароскопічне видалення жовчного міхура.

Для визначення загальної вартості лікування жовчнокам'яної хвороби нами використано метод фармакоекономічного аналізу «загальна вартість захворювання» (cost of illness). Метод передбачає розрахунок усіх прямих і непрямих витрат на діагностику та лікування захворювання у грошовому еквіваленті без врахування результатів лікування.

При розрахунку вартості захворювання у хворих на жовчнокам'яну хворобу нами проведено розрахунки таких прямих витрат:

а) затрати на виконання лабораторних методів аналізу;

б) затрати на виконання інструментальних методів дослідження;

в) затрати на оперативне лікування (включно допоміжні матеріали, анестезію, роботу медичного персоналу);

г) затрати на медикаментозне лікування;

д) затрати на перебування хворого у стаціонарі (готельні послуги, харчування, оплата праці медичного персоналу);

е) затрати на оплату праці лікарів – консультантів.

При визначенні прямих витрат на медичні послуги у грошовому еквіваленті використовували бюджетні розцінки на медичні послуги, які були чинними на час лікування хворих у конкретних медичних закладах. Розмір витрат на лікарські засоби оцінювали за середніми значеннями гуртових цін на препарати, представленими у відповідних випусках тижневика «Аптека».

Аналіз непрямих витрат не проводили, оскільки дослідження не передбачало можливості оцінки витрат на оплату лікарняних листів, вартості виробничих витрат і т.і.

Сатистичну обробку аналізованих даних здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel 2000.

**Результати й обговорення.** Серед пацієнтів, чиї індивідуальні карти стаціонарних хворих були відібрані для дослідження, виявились 151 (79,47 %) жінка і 39 (20,53 %) чоловіків. Вік обстежених складав від 21 до 78 років. Тривалість анамнезу жовчнокам'яної хвороби становила від 1 до 12 років. У 172 обстежених (23 чол. з першої групи і 149 чол. з другої) були супутні захворювання (табл. 1).

**Таблиця 1.** Супутні захворювання пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби

| № За/п | Супутні захворювання | Кількість хворих | |
|---|---|---|---|
| | | абсолютна ( чол. ) | відносна ( %) |
| 1 | Серцево-судинної системи | 84 | 44,2 |
| 2 | Шлунково-кишкового тракту | 35 | 18,4 |
| 3 | Дихальної системи | 24 | 12,6 |
| 4 | Ендокринної системи | 10 | 5,3 |
| 5 | Варикозне розширення вен ніг | 14 | 7,4 |
| 6 | Інші захворювання | 5 | 2,6 |
| 7 | Без супутніх захворювань | 18 | 9,5 |

Супутня патологія на час госпіталізації мала стабільний перебіг у фазі ремісії і на тактику оперативного лікування жовчнокам'яної хвороби не впливала. Об'єм діагностичних обстежень, які проводили пацієнтам, визначався як основним, так і супутніми захворюваннями.

Аналіз відібраних нами 190 історій хвороби показав, що 136 (71,6 %) хворим було проведено оперативне лікування, із них 32 ( 23,5 % ) – I група, перенесли лапароскопічну холецистектомію, а 104 ( 76,5 % ) – II група – лапаротомну холецистектомію. Решта 54 ( 28,43 % ) чоловіки не були прооперовані із різних причин (відмова пацієнта від оперативного лікування через покращення стану у результаті консервативної терапії, медичні протипоказання та ін.).

Результати вивчення витрат на виконання лабораторних методів обстеження у пацієнтів обидвох досліджуваних груп представлено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Вартість лабораторних методів обстеження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби

| № за/п | Вид аналізу | Вартість лабораторних методів обстеження (грн) | |
|---|---|---|---|
| | | I група ( 32 хворі ) | II група (104 хворі) |
| 1 | Загальний аналіз крові | 277,44 | 2142,40 |
| 2 | Загальний аналіз сечі | 99,52 | 489,84 |
| 3 | Біохімічний аналіз крові | 210,40 | 1046,40 |
| 4 | Аналіз крові на цукор | 79,04 | 370,24 |
| 5 | Коагулограма | 197,44 | 729,04 |
| 6 | Визначення групи крові | 89,60 | 272,48 |
| 7 | Аналіз калу на яйця глистів | 19,84 | 313,04 |
| 8 | Біохімічний аналіз сечі | 2,24 | 301,60 |
| | Всього | 1811,52 | 5665,04 |
| | У середньому на 1 хворого | 30,49 ± 2,4 | 54,47 ± 3,8 |

Отримані дані свідчать про те, що середні затрати на лабораторне обстеження одного пацієнта групи оперованих за допомогою лапаротомічної холецистектомії є вищими, ніж у пацієнта з групи оперованих за допомогою малоінвазивного втручання ( $P < 0,001$ ).

Нами проаналізовано вартість інструментальних методів дослідження, які були використані при обстеженні хворих обидвох груп (табл. 3).

Як видно із таблиці 3, середня вартість інструментальних досліджень одного хворого другої групи є вищою, ніж вартість такого ж обстеження у одного пацієнта першої групи ($P < 0,01$).

У комплекс діагностичних заходів, які вживались щодо пацієнтів обидвох груп, входили консультативні огляди лікарів різного профілю, що визначалось станом хворого, зокрема, наявністю супутньої патології. Проведений нами аналіз показав, що пацієнтів першої групи консультували лише терапевт і гінеколог. Хворих другої групи консультували й інші спеціалісти. Це впливало на вартість консультативного забезпечення (табл. 4).

**Таблиця 3.** Вартість інструментальних методів дослідження пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби

| № за/п | Метод інструментального дослідження | Вартість інструментальних методів обстеження ( грн ) | |
|---|---|---|---|
| | | I група ( 32 хворі ) | II група (104 хворі) |
| 1 | Ультразвукове дослідження органів | 249,60 | 1215,76 |
| 2 | Електрокардіографія | 177,28 | 580,32 |
| 3 | Ультразвукове дослідження серця | 9,60 | 36,40 |
| 4 | Спірографія | 98,56 | 159,12 |
| 5 | Рентгенологічне дослідження органів | Не проводили | 28,08 |
| 6 | Флюорографія | 6,40 | 10,40 |
| 7 | Езофагогастродуоденоскопія | Не проводили | 439,92 |
| | Всього | 541,44 | 2470,00 |
| | В середньому на 1 хворого | 16,92 ± 1,4 | 23,75 ± 2,2 |

**Таблиця 4.** Вартість консультативного забезпечення пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби

| № за/п | Консультації спеціалістів | Вартість консультацій ( грн ) | |
|---|---|---|---|
| | | I група ( 32 хворі ) | II група (104 хворі) |
| 1 | Терапевт | 97,28 | 307,84 |
| 2 | ЛОР | Не консультував | 13,52 |
| 3 | Уролог | Не консультував | 6,24 |
| 4 | Ендокринолог | Не консультував | 20,08 |
| 5 | Кардіолог | Не консультував | 12,48 |
| 6 | Окуліст | Не консультував | 10,40 |
| 7 | Гінеколог | 6,40 | 44,72 |
| | Всього | 14,81 | 415,28 |
| | В середньому на 1 хворого | 0,46 ± 0,11 | 3,99 ± 0,75 |

Як видно із таблиці 4, середні витрати на консультування одного хворого із оперованих традиційним методом були більшими, ніж при малоінвазивному оперативному втручанні (P < 0,001).

Нами підраховано також витрати на медикаментозне лікування пацієнтів, які перебували на лікуванні у хірургічних відділеннях з приводу жовчнокам'яної хвороби. Це лікування включало інфузійну та антибіотикотерапію, застосування знеболювальних препаратів, серцеві засоби тощо. Встановлено, що вартість такого лікування у 32 пацієнтів, які були прооперовані за допомогою малоінвазивної методики, становила 2718,40 грн, аналогічні витрати у 104 хворих, прооперованих за допомогою класичної методики, складали 59 934,16 грн. Середня вартість медикаментозного лікування одного хворого складала, відповідно, (84,95 ± 5,54) грн і (576,29 ± 10,12) грн ( P < 0,001 ). Таким чином, витрати на медикаментозне лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу були вищими при оперативному лікуванні за допомогою традиційного лапаротомного втручання.

Як показали наші дослідження, середня вартість перебування у стаціонарі (готельні послуги, харчування, оплата праці медичного персоналу) за час лікування одного хворого I групи становила в середньому (114,42 ± 6,14) грн, II групи (296,22 ± 11,16) грн ( P < 0,001 ). Менша вартість перебування у відділенні пацієнтів I групи визначалась коротшою тривалістю їхнього стаціонарного лікування внаслідок низької травматичності лапароскопічного оперативного втручання. Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі складала для обстежених першої групи (3,9 ± 1,6) дня, для пацієнтів другої групи – (11,8 ± 1,4) дня ( P < 0,001 ). Оперативне втручання (включно допоміжні матеріали, анестезію, роботу медичного персоналу), згідно з існуючими у відповідних лікувальних закладах тарифами, у одного пацієнта I групи коштувало 499,00 гривень, а у одного пацієнта II групи – 616,00 гривень.

Результати проведеної нами оцінки загальної вартості захворювання (cost of illness) представлені у таблиці 5.

**Таблиця 5.** Загальна сума витрат на пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу жовчнокам'яної хвороби

| № за/п | Види витрат | Вартість захворювання ( грн ) | |
|---|---|---|---|
| | | I група ( 32 хворі) | II група (10 хворих) |
| 1 | Лабораторні методи аналізу | 1811,52 | 9786,40 |
| 2 | Інструментальні методи | 541,44 | 2470,00 |
| 3 | Оперативне лікування | 15968,00 | 64064,00 |
| 4 | Медикаментозне лікування | 2718,40 | 59934,16 |
| 5 | Перебування хворого у стаціонарі | 3741,44 | 30806,88 |
| 6 | Консультації лікарів | 30,72 | 414,96 |
| 7 | Загальна сума витрат на групу | 24811,52 | 167476,40 |
| 8 | Загальна сума витрат на одного | 775,36 | 1610,35 |

Результати таблиці 5 свідчать про менші затрати при застосуванні малоінвазивної методики оперативного лікування цього захворювання. Вища вартість традиційного методу лікування зумовлена більшими витратами на лабораторну та інструментальну діагностику, консультативне забезпечення, медикаментозне лікування і перебування хворих у стаціонарі.

**Висновки.** 1. Вивчення структури і економічної затратності існуючих діагностичних і лікувальних методик, які застосовують для стаціонарного лікування жовчнокам'яної хвороби, встановило меншу загальну вартість лікування цього захворювання при використанні лапароскопічної холецистектомії.

2. Вища вартість традиційного методу лікування із застосуванням лапаротомної холецистектомії зумовлена більшими витратами на лабораторну та інструментальну діагностику, консультативне забезпечення, медикаментозне лікування і перебування хворих у стаціонарі.

3. Впровадження у лікарську практику методів клініко-економічного аналізу дозволяє обґрунтувати і запропонувати для використання при лікуванні жовчнокам'яної хвороби оптимальні з точки зору клінічної ефективності і ресурсозбереження діагностично-лікувальні технології.

**Література**

1. Shaffer E. A. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease / E. A. Shaffer // Best Pract. Res. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20 (6) . – P. 98–996.

2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – М. : Издат. дом ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 264с.

3. Филимонов М. И. Желчнокаменная болезнь: алгоритм диагностики и лечения / М. И. Филимонов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Том 9, № 3–4. – С. 106–108.
4. Schirmer B. D. Cholelithiasis and cholecystitis / B. D. Schirmer, K. L. Winters, R. F. Edlich // J. Long Term. Med. Implants. – 2005. – Vol. 15 (3) . – P. 329–338.
5. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко // Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – С. 75–78.
6. Щербиніна М. Б. Біліарна патологія: причини, механізми розвитку, принципи діагностики та лікування / М. Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 25–30.
7. Murshid K. R. Asymptomatic gallstones: Should we operate? / K. R.Murshid // Saudi J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 57–69.
8. Лазебник Л. Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре ( обзор литературы и собственные наблюдения ) / Л. Б. Лазебник, М. И. Копанева, Т. Б. Ежова // Терапевтический архив. – 2004. – № 2. – С. 83–87.
9. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей; под ред. В.Т.Ивашкина. – М. : ООО «Издательский дом» М – Вести “, 2005. – 536 с.
10. Желчнокаменная болезнь / [ С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков ]. – М. : ВИДАР, 2000. – 144 с.
11. Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія» [Текст] : наказ МОЗ України від 02.04.2010 р. № 297 // Зб. нормат.-директивних док. з охорони здоров’я. – 2010. – № 7. – С. 32–33.
12. Щербиніна М. Б. Біліарна патологія – камінь спотикання на рівній дорозі сучасної гастроентерології ? / М. Б. Щербиніна, І. Ю. Скирда, А. М. Буренко // Здоров’я України. – 2010. – № 1 ( березень ). – С. 18–19.
13. Галкин В. А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии / В. А. Галкин // Терапевтический архив. – 2003. – № 1. – С. 6–9.

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**Н. И. Горишна, И. Н. Клищ, И. М. Маркив, В. Ф. Тюрина**
*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** у 190 больных проведено клинико-экономическое исследование общей стоимости стационарного лечения желчнокаменной болезни. Определены структура и экономическая затратность существующих диагностических и лечебных методик, которые используются для стационарного лечения желчнокаменной болезни. Установлена меньшая общая стоимость лечения этого заболевания при использовании лапароскопической холецистэктомии в сравнении с использованием традиционной холецистэктомии.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, клинико-экономическое исследование, общая стоимость заболевания, лапароскопическая холецистэктомия, традиционная холецистэктомия.

## CLINICAL-ECONOMIC ANALYSIS OF TOTAL COST OF HOSPITAL TREATMENT OF CHOLELITHIASIS

**N. I. Horishna, I. M. Klishch, I. M. Markiv, V. F. Tyurina**
*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** clinical-economic research of the total cost of hospital treatment of cholelithiasis in 190 patients was conducted. Structure and economic expenses of existing diagnostic and treatment methods used for hospital treatment were defined. It was established, that the treatment of patients with this disease, when using traditional cholecystectomy, was more expensive than when using laparoscopic cholecystectomy.

**Key words:** cholelithiasis, clinical-economic research, total cost of the disease, laparoscopic cholecystectomy, traditional cholecystectomy.

*Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим*

УДК 615.453.6.014/07

# СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

**©Н. М. Белей, В. П. Марценюк, В. В. Підгірний, Т. А. Грошовий**

*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

**Резюме:** у статті наведено характеристику процесу і методів грануляції, які використовуються у виробництві таблетованих лікарських препаратів. Подано результати літературного огляду сучасного промислового обладнання і його виробників для гранулювання.

**Ключові слова:** процес грануляції, гранулят, лікарські і допоміжні речовини, таблетки, обладнання.

**Повідомлення 7. Характеристика процесу і методів грануляції у виробництві таблеток**

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту є властивості вихідного матеріалу [6]. Від них залежить вибір технологічної схеми, методів одержання, обладнання і режимів проведення процесу. При виробництві твердих лікарських форм покращити технологічні властивості порошкоподібних речовин можна за рахунок їх гранулювання [8, 17].

Грануляція – це сукупність спеціальних прийомів, за допомогою яких здійснюється збільшення розміру частинок: маленькі агломеруються, компактуються або перетворюються в більші, відносно стійкі структури, в яких первинні частинки не змінюють своїх хімічних властивостей [6, 18]. Одержані «зерна», так звані гранули, мають розміри від 0,2 до 4,0 мм, залежно від їх подальшого використання. У більшості випадків вони є напівпродуктами у виробництві таблеток або капсул [14].

Стадія грануляції здійснюється після змішування сухих порошкоподібних речовин до однорідної маси для рівномірного розподілу кожного компонента в суміші [18].

Основними завданнями, які дозволяє вирішити грануляція, є:

– попередження розшарування компонентів суміші, оскільки через різні розміри частинок і щільність менші і щільніші осідають на низ, більші і легші – концентруються зверху контейнера, що також важливо для однорідності дозування твердих лікарських форм;

– покращення властивостей сипучості порошкової суміші, оскільки багато порошків, через їх маленькі розміри, нерівномірну форму і поверхневі характеристики, зчіплюються між собою, що погіршує плинність, тому гранульований матеріал має більш-менш ізодіаметричну форму частинок;

– покращення здатності до ущільнення і підвищення твердості отриманих таблеток, оскільки використовуються зв'язуючі розчини як гранулюючі рідини [8].

При роботі з токсичними речовинами грануляція дозволяє знизити пилоутворення. Одержані при цьому гранули повинні мати відповідну механічну міцність і не бути пухкими [4].

Також даний процес дозволяє вирішити проблему агломерації гігроскопічних речовин, які при вбиранні вологи втрачають здатність рівномірно висипатися під дією власної маси. Гранульований матеріал навіть при абсорбції певної кількості вологи зберігає форму і розміри, відповідно – плинність [1, 2, 11].

Важливо те, що гранули, будучи щільнішими, ніж порошкоподібна суміш, займають менший об'єм на одиницю маси. Тому вони зручніші для зберігання або транспортування [19].

Є два основних типи грануляції: волога, коли використовуються розчини зв'язуючих речовин, і суха – не використовуються рідкі системи – зв'язуючі речовини вводяться в масу у вигляді сухих порошків [8, 17].

**Суха грануляція** – це процес ущільнення або агломерації порошків за допомогою фізичного стиснення, який використовується для речовин, які мають погану здатність до пресування після вологої грануляції, а також чутливих до дії вологи і температури. В даному методі початкова порошкова маса укрупнюється під дією високого тиску [13].

Є два види сухої грануляції:

а) брикетування – на високопотужних таблетних машинах виготовляються великі таблетки-брикети, які потім подрібнюються;

б) валкове ущільнення – порошок стискається між двома валками для виготовлення матеріалу у вигляді пластів.

В обох випадках напівпродукт подрібнюють за допомогою відповідного обладнання для одержання гранульованого матеріалу, який, як правило, просіюється для відділення фракції з необхідними розмірами. Невикористана тонка фракція може перероблятися для уникнення втрат [18].

Процес сухої грануляції базується в основному на формуванні зв'язку між частинками і характеризується декількома етапами, які, як правило, ідуть в такій послідовності: орієнтація частинок, деформація частинок, фрагментація частинок, зв'язування частинок [20].

Суха грануляція із використанням валкового ущільнення складається з таких стадій:

а) змішування лікарських і допоміжних речовин;

б) ущільнення порошкової маси між валками з утворенням пластів;

в) продавлювання спресованої маси через сита.

Утворені пласти є дуже крихкими і одразу руйнуються на фрагменти різних розмірів, які обережно просіюють для одержання гранульованого матеріалу [6].

Обладнання, яке використовується для сухої грануляції, відрізняється за механізмом і силою, за допомогою яких здійснюється ущільнення. Найвідоміші фірми, що випускають обладнання для сухої грануляції: Alexanderwerk (США), Bepex Hosokava (Німеччина), Fitzpatrik (Бельгія), Freund (Німеччина), Vector (США) [28, 30].

**Волога грануляція** включає стадію вимішування сухої маси із гранулюючими розчинами, що містять розчинник, який повинен бути достатньо летким, щоб можна було його випарувати при сушінні, і не токсичним (вода, спирт, ізопропанол і їх суміші). Може використовуватися розчин зв'язуючої речовини для забезпечення кращої здатності частинок зчіплюватися між собою [17].

Процес вологої грануляції можна розділити на 5 етапів:

а) змішування порошків;

б) додавання зв'язуючого розчину, або гранулюючої рідини;

в) зволоження порошків і утворення ядер;

г) об'єднання і ріст гранул, ущільнення порошку;

д) тертя гранул і їх руйнування.

Зв'язуючий розчин або гранулююча рідина розподіляється в порошковій масі при механічному змішуванні мішалкою. На даному етапі відбувається ріст гранул за рахунок двох основних механізмів: коалесценції (злиття) або нашаровування [8].

Тертя і розламування спричиняє зменшення розміру гранул і визначається їх міцністю і інтенсивністю змішування. Якщо сила ударів є більшою, ніж міцність гранул, то відбувається практично одночасне їх руйнування і злиття [6].

Виготовлення гранул вологою грануляцією може здійснюватися за двома напрямками, залежно від обладнання, що при цьому використовується. Є гранулятори, в яких для зволоження маси і одержання вологих гранул використовується деформація під дією різних зусиль зсуву: високих і низьких [5].

Обладнання для вологої грануляції з високим зусиллям зсуву (наприклад, калібратори) класифікується за геометричним розміщенням основного ротора, до якого монтується пристрій для перемішування. Він може бути встановленим зверху, знизу або з боку. Також є горизонтальні і вертикальні гранулятори [19].

Перевагами даного обладнання є те, що всі процеси (змішування, зволоження, вимішування і гранулювання) виконуються в одному апараті за короткий проміжок часу [26].

Машини з низьким зусиллям зсуву поділяються на три класи, залежно від моделі робочих елементів, що забезпечують деформацію маси шляхом бокових зміщень: роторні (планетарні), протинапрямленої місильної дії (вимішувальні) і гвинтові.

В обладнанні першого типу ротор коливається і лопать, що кріпиться до нього, проштовхує вологу масу крізь сито, розміри отворів якого визначають розміри отриманих гранул [25].

Використовуються перекидні гранулятори, які можуть відрізнятися геометричними розмірами і формою ємності для вимішування, а також типом розміщення вісі, до якої кріпляться і приводяться в рух робочі елементи [22, 23].

Світові виробники обладнання для вологої грануляції, яке працює за принципом високого зусилля зсуву: Littleford Day (Італія), Lodige (Велика Британія), Processal, Aeromatic-Fielder, GEA Niro (Данія), CEI-Collette (Бельгія) [32, 34, 35].

**Грануляція плавленням.** При грануляції плавленням використовуються зв'язуючі у вигляді твердих або м'яких при кімнатній температурі речовин, які плавляться при температурі, значення якої є нижчим за точку плавлення лікарських речовин і лежить в межах 30 – 100 °С [3].

До переваг методу грануляції плавленням можна віднести:

– можливість отримати гранули із чутливих до води речовин, оскільки вода і органічні суміші як зв'язуючі розчини в даному методі не використовуються;

– зменшення собівартості продукції, тому що стадія висушування виключається, а гранули одержуються при охолодженні розплавленої маси;

– в даному методі чітко регулюється кількість зв'язуючої речовини, за рахунок чого зменшуються витрати на виробництво;

– можна отримати гранули і з контрольованим і модифікованим вивільненням речовин, а також покращити профіль розчинності і біодоступності важкорозчинних у воді речовин шляхом формування твердих дисперсій [16].

Але грануляція плавленням не застовується для термолабільних препаратів. Крім того, в даному методі як зв'язуючі можна використовувати лише речовини з чітким діапазоном температури плавлення (Поліетиленгліколі марок 2000, 3000, 6000, 8000, полоксамер 188 та ін.) [15, 19].

**Грануляція в псевдозрідженому шарі** – це процес, при якому тонкий порошок переходить у так званий «киплячий» стан при контакті із повітрям [9].

В установках псевдозрідженого шару суміш лікарських і допоміжних речовин поміщають в циліндричну камеру із перфорованим дном, крізь яке пропускають повітря, азот або діоксид вуглецю із швидкістю, що поступово зростає. Коли газ починає барботувати крізь порошкоподібну суміш, утворюється так званий «киплячий шар», який забезпечує рівномірне перемішування, зволоження суміші, висушування гранул, опудрювання – і все це в одному апараті [6]. Псевдозріджений шар забезпечує короткочасну взаємодію ЛР із зволожуючим розчином і нагрітим повітрям, що є позитивним для нестабільних препаратів. Одержані гранули є міцними, мають гладеньку поверхню, добру плинність [8].

Грануляція в установці псевдозрідженого шару дозволяє збільшити стійкість таблеток до стирання та роздавлювання, пролонгувати вивільнення лікарських речовин з таблеток, знизити гігроскопічність сухих екстрактів. Крім того, у випадку роботи з чутливими до вологи речовинами є можливість здійснювати грануляцію гарячого розплаву в даному обладнанні [15, 27].

Світові виробники установок псевдозрідженого шару, які можуть використовуватися не лише для грануляції, а також для висушування напівпродуктів і покриття таблеток оболонкою: BWI Huttlin, Thomas Engineering (США), Aeromatic-Fielder, GEA Niro (Данія), Fitzpatrik (Бельгія), Glatt (Німеччина), Vector (США), Heinen (Німеччина), Diosna (Німеччина) та ін. [30, 31, 32, 33].

**Екструзія/сферонізація як метод грануляції** широко використовується у фармацевтичній промисловості – це багатостадійний процес, який дозволяє отримати сферичні частинки однакового розміру – пелети, діаметр яких лежить в межах 0,25 – 1,5 мм. Вони використовуються як наповнювачі твердих желатинових капсул або для одержання таблеток, які після вживання розпадаються на окремі пелети [8].

Даний метод складається із таких стадій:

а) змішування порошкоподібних речовин;

б) волога грануляція, для одержання достатньої пластичності маси;

в) екструзія – одержуються стрижнеподібні гранули;

г) сферонізація, здійснюється для перетворення видовжених гранул у сферичні кулясті частинки;

д) висушування;

е) просіювання – відділення фракції з необхідними розмірами [6].

При використанні екструзії/сферонізації є можливість одержати продукт з необхідними показниками: задовільна плинність, невеликий вміст дрібної фракції (низьке пилоутворення), висока міцність, простота нанесення оболонки, можливість перепакування пелет з капсул. Крім того, отримані пелети мають також переваги з фармакологічної точки зору: менше подразнюють шлунково-кишковий тракт, знижують ризик побічних ефектів за рахунок дозованого вивільнення і підтримування концентрації лікарських речовин в крові [24].

Перевагою даного методу є виключення використання органічних розчинників і води, а також деяких етапів, що спрощує виробництво, збільшує ефективність; процес проходить безперервно. Недоліком даного методу є складність і необхідність використання високої температури. Він використовується для збільшення розчинності важкорозчинних лікарських речовин, маскування гіркого смаку і, в основному, з метою одержання засобів з контрольованим вивільненням лікарських речовин, біодоступність яких в лікарській формі, одержаній екструзією плавленням, є вищою [3].

Обладнання для екструзії можна розділити на три класи, залежно від способу завантаження маси в ділянку екструзії.

Гвинтові екструдери, що, в свою чергу, поділяються на: осьові або з торцевою пластиною, обтічні і радіальні або з кошиком.

*Екструдери із завантажуванням під дією сили тяжіння.* До них належать: вальцеві із циліндричною поверхнею, з вальцями, що виконані за типом шестерні, і радіальні екструдери, які найчастіше використовуються у фармацевтичній промисловості [11].

Для науково-дослідних робіт як аналітичний пристрій використовується плунжерний екструдер із реометром для контролю плинності грануляту, а також для характеристики кількісного реологічного ефекту суміші і змінних величин в процесі грануляції [18].

Є дві моделі сферонізаторів, які відрізняються типом рифлення дисків – в одній моделі жолоби дна пересікаються і розміщуються під кутом з одного боку до іншого; в іншій – жолоби

розміщені радіально від центру диску до периферії. Також обладнання для даного процесу може бути вертикальним із відкритим і закритим верхом, аналогічно як в сушарках псевдозрідженого шару [19].

Обладнання для екструзії і сферонізації випускається такими фірмами, як Glatt (Німеччина), GEA Niro (Данія), Freund (Німеччина), Vector (США), Aeromatic-Fielder (Данія), Bepex Hosokava (Німеччина) та ін. [29, 31, 32, 33].

**Розпилювальне висушування** є близьким до грануляції як процес агломерування крапель, що затверділи [6].

Даний метод є найстарішою формою сушіння і один із декількох способів, що дають можливість перетворити рідину, суспензію або нев'язку пасту у сухе тверде тіло із задовільною плинністю в одному обладнанні. Простота і гнучкість даного процесу робить його зручним для одержання різноманітних фармацевтичних продуктів: ферментів, антибіотиків, вітамінів і допоміжних речовин, призначених для прямого пресування, таких, як лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та ін. [8].

Перевагами розпилювального висушування є:

– безперервність процесу: поки завантажується рідина, доти проходить процес висушування і утворення твердих порошкоподібних частинок;

– фізичні властивості отриманих продуктів (розмір частинок, форма, вміст вологи, плинність) можна контролювати шляхом підбору типу обладнання і режимів процесу;

– фактично, процес розпилювального висушування проходить миттєво, так як випаровування відбувається за короткий час – мілісекунди або декілька секунд, залежно від моделі обладнання і умов процесу;

– даний метод застосовується для термолабільних речовин;

– можна висушувати абразивні матеріали і речовини, що викликають корозію, оскільки контакт між сумішшю, що висушується, і елементами обладнання мінімальний порівняно із іншими методами грануляції;

– обладнання має незначну кількість елементів, що обертаються, режими роботи не залежать від габаритів машини;

– розпилювальне висушування не вимагає великих затрат праці навіть при великих масштабах роботи, процес може бути повністю автоматизованим: контролюється витрата температури і вміст вологи [9].

Як і всі процеси гранулювання, даний метод також має обмеження. Він не використовується для виробництва гранул із середнім розміром частинок більше 200 мкм. Він також вимагає складнішого теплообмінного обладнання для відведення тепла [24].

Процес розпилювального висушування проходить в три основні стадії:

а) розпилювання рідини, що подається, на дрібні краплини;

б) розпилені краплини змішуються із потоком гарячого газу і відбувається висушування частинок, що одержуються при випаровуванні рідини з краплин;

в) відділення висушеного порошку від газового потоку і збір його у камері.

Перший етап здійснюється за допомогою або роторного розпилювача, або форсунок, вмонтованих в камері апарата. Є три типи роторних розпилювачів: лопатеві, з колесом на підшипниках і дискові (безлопатеві). Форсунки можуть бути акустичними, пневматичними, а також працювати під тиском [7].

На етапі використовуються горизонтальні і вертикальні камери для висушування, з конічною або плоскою основою. Обладнання для розпилювального висушування може відрізнятися не лише геометричними параметрами, а й робочими режимами. Воно випускається такими фірмами, як Allgaier, Glatt і Heinen (Німеччина), GEA Niro (Данія) [32, 33].

За останній період часу з метою вдосконалення процесу грануляції, для збільшення продуктивності виробництва твердих лікарських форм розроблено нові методи і підходи до проведення гранулювання порошкових сумішей. До них належать: парова грануляція, термопластична грануляція плавленням, суха грануляція з активацією вологи, вологий метод гранулювання, термічний адгезійний процес грануляції, пінна грануляція [19].

**Парова грануляція**: чиста пара (не суміш пари із повітрям) використовується як зв'язувальний агент замість води.

Переваги методу:

– рівномірності розподілу частинок в порошковій масі;

– більша швидкість дифузії в порошках;

– більш сприятливий тепловий баланс під час сушіння;

– одержані гранули більш сферичні, мають велику площу поверхні, отже, збільшується швидкість розчинення і вивільнення лікарської речовини з гранул;

– коротший час обробки, тому більша кількість таблеток одержуються за одне завантаження;

– порівняно з органічними розчинниками водяна пара є екологічно чистою, немає шкідливого впливу на здоров'я операторів;

– можливість забезпечення стерильності матеріалу при використанні обробки парою;

– можна контролювати швидкість розчинення, а також маскування смаку без зміни біодоступності лікарських речовин;

– забезпечує відповідність процесу і отриманого продукту нормативним вимогам.

Але даний метод непридатний для термолабільних препаратів, а також для зв'язуючих речовин, що втрачають свої склеюючі характеристики при контакті з водяною парою. Для даного методу необхідне спеціальне обладнання, щоб отримувати водяну пару, яке вимагає значних затрат енергії [36].

**Суха грануляція з активацією вологи** характеризується активним формуванням гранул при зволоженні без застосування нагрівання і висушування маси. Даний метод складається із таких етапів, як розподіл вологи шляхом абсорбції та агломерація. Одержані таблетки мають кращу однорідність вмісту; використовується дуже мало гранулюючого розчину, за рахунок чого зменшується час висихання і одержуються гранули із задовільною плинністю.

Під час агломерації лікарські речовини змішуються з наповнювачами і склеюючими допоміжними до однорідності. Одержана порошкова суміш становить 50–80 % складу маси для грануляції. Після чого при перемішуванні розпилюється вода (1–4 %). Склеюючі речовини, контактуючи з краплями води, адсорбують їх і стають клейкими, що при круговому перемішуванні мішалкою сприє зв'□язуванню лікарських і допоміжних речовин. В даному процесі утворюються агломерати невеликих розмірів (150–500 мкм), так як використовується невелика кількість води, порівняно з іншими методами грануляції [26].

Для адсорбування вологи використовують спеціальні наповнювачі: мікрокристалічна целюлоза, кремнію діоксид, крохмаль картопляний. При контакті з водою вони вбирають її із зволожених агломератів, внаслідок чого відбувається рівномірний розподіл вологи і отримана суміш стає відносно сухою. Рівномірний фракційний склад одержаного грануляту забезпечується також тим, що великі агломерати при адсорбуванні вологи руйнуються [19].

**Метод грануляції зволоженням** має аналогічний до вищеописаного принцип активації склеюючої речовини шляхом додавання невеликої кількості рідини. Для видалення надлишку вологи додаються адсорбенти типу мікрокристалічної целюлози, що дозволяє виключити стадію висушування.

**Процес термічної грануляції** складається із таких стадій: змішування лікарських і допоміжних речовин до однорідної маси, додавання невеликої кількості рідини, формування гранул при нагріванні до температури 30–130 °С і обертанні закритого корпусу гранулятора. В більшості випадків висушування не проводиться, оскільки додається незначна кількість рідини. Після охолодження і просіювання одержується гранулят бажаного розміру, який має задовільну плинність і пресованість для одержання таблеток з низьким значенням крихкості, необхідною міцністю, які можуть містити у великій кількості лікарські речовини з низькою здатністю до пресування.

**Пінна грануляція** є особливою тим, що зв'язуючі розчини додаються у вигляді піни. До переваг даного методу можна віднести те, що немає необхідності застосовувати форсунки для розпилювання зв'язуючого розчину, використовується менша кількість води для грануляції, коротший технологічний цикл, тому нижча собівартість продукції, зв'язуючий розчин у вигляді піни рівномірно розподіляється, не відбувається перезволоження маси для грануляції. Крім того, даний метод дозволяє отримати гранулят із лікарських речовин, які є чутливими до дії вологи.

При використанні пінної грануляції одержують структурну частинку правильних розмірів і форми, забезпечують покращені властивості текучості для дозування, зовнішній вигляд, знижують схильність до злежування, покращують об'ємну щільність протягом зберігання. Гранульована суміш не розшаровується, з'являється можливість контролювати розчинність, пористість, твердість, насипну густину і розмір частинок [36].

Широкий вибір методів грануляції дає можливість отримати масу для таблетування і наповнення капсул з лікарських речовин з різними фізико-хімічними і технологічними властивостями [1, 2, 10, 21]. На фармацевтичному ринку пропонується обладнання з різними режимами роботи, ємністю і продуктивністю [21, 28–36]. Все це при правильному підході щодо вибору складу і технології дозволяє забезпечити відповідну якість твердих лікарських форм і рентабельність фармацевтичних підприємств.

**Література**

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів ». – 1-ше вид., Доп. 4. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
3. Chokshi R. Hot melt extrusion technique: a review /

R. Chokshi, H. Zia // Iranian Journal Pharmaceutical Res. – 2004. – № 3. – P. 3 – 16.
4. Compressibility and compatibility of granules produced by wet and dry granulation / C. Bacher, P. M. Olsen, P. Bertelsen [et al.] // Int. Journal Pharmaceutics. – 2008. – Vol. 237, № 1 – 2. – P. 69–74.
5. Development of a novel vertical high shear kneader and its performance in wet kneading of pharmaceutical powders / Watano Satoru, Okamoto Takumi, Tsuhari Masamitsu [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol. 50, № 3. – P. 341–345.
6. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. Volume 1-6. / [James Swarbrick]. – New York – London: Pharmaceu Tech, Inc. Informa Healthcare USA, Inc. Informa Healthcare is an Informa business, 2007. – 4128 p.
7. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation / J. Z. H. Gao, A. Jain, R. Motheram [et al.] // M. Int. Journal Pharmaceutics. – 2002. – № 237. – P. 1 – 14.
8. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. [Larry L. Augsburger, Jennifer B. Dressman, Jeffrey A. Hughes, Harry G. Brittain and ath.] – Pharmaceutech, Inc. Pinehurst, North Carolina, 2005, – 614 p.
9. Hausman D. S. Comparison of Low Shear, High Shear, and Fluid Bed Granulation during Low Dose Tablet Process Development / D. S. Hausman // Drug development and industrial pharmacy. – 2004. – Vol. 30, № 3 – P. 259–266.
10. Herting M. G. Roll compaction/dry granulation: effect of raw material particle size on granule and tablet properties / M. G. Herting, P. Kleinebudde // International Journal Pharmaceutics. – 2007. – № 338. – P. 110 – 118.
11. Hinak T. Granulation and scale-up issue in solid dosage forms development / T. Hinak // An Pharmaceutical Review. – 2000. – Vol. 3, № 4. – P. 33–36.
12. Ismat U. Moisture-activated dry granulation: The one pot process / U. Ismat, W. Jennifer // Pharmaceutical Technology Europe. – 2010. – V. 22, № 3.
13. Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications / P. Kleinebudde // Europe Journal Pharmaceutics Biopharmaceutics. – 2004. – № 58. – P. 317–326.
14. Leuenberger H. New trends in the production of pharmaceutical granules: batch versus continuous processing / H. Leuenberger // Europe Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2001. – № 52. – P. 289–296.
15. Melt fluidized bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in Drug Bioavailability / G. M. Walker, S. Bell, P. Douglas [et al.] // Chemical Engineering Science. – 2007. – Vol. 62. – P. 451–462.
16. Melt granulation using a twin-screw extruder: a case study / B. Van Melkebeke, B. Vermeulen, C. Vervaet [et al.] // International Journal Pharmaceutics. – 2006. – № 326. – P. 89 – 93.
17. Pharmaceutical dosage forms. Tablets. Second edition, revised and expanded. Vol 2 / [Larry L. Augsburgeg, Stephen W. Hoag]; – Informa Healthcare USA, Inc., 2008. – P. 227–273.
18. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes / [C.G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 p.
19. Rajesh Agrawal. Pharmaceutical processing – a review on wet granulation technology / Rajesh Agrawal, Yadav Naveen // International journal of pharmaceutical frontier research. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 65–83.
20. Roll compaction granulation of a controlled-release matrix tablet formulation containing HPMC: effect of process scale-up on robustness of tablets, tablet stability, and predicted in vivo performance / P. Sheskey, K. Pacholke, K. Sackett [et al.] // Pharmaceutical Technology. – 2000. – Vol. 24, № 11. – P. 30–52.
21. Rundgren K. Improving Powders with Freeze Granulation / K. Rundgren, O. Lyckfeldt, M. Sjostedt // Ceramic Industry. – 2003. – P. 40–44.
22. Saleh K. Wet granulation in a batch high shear mixer / K. Saleh, L. Vialatte, P. Guigon // Chemical Engineering Science. – 2005. – № 60. – P. 3763–3775.
23. Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measuremen / Watano Satoru, Okamoto Takumi, Sato Yoshinobu [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 351–354.
24. Tousey M. D. The granulation process 101: Basic technologies for tablet making / M. D. Tousey // Pharmaceutical Technology. – 2002. – P. 8–13.
25. Twin-screw granulation as a simple and efficient tool for continuous wet granulation / E. I. Keleb, A. Vermeire, C. Vervaet [et al.] // International Journal Pharmaceutics. – 2004. – № 273. – P. 183 – 194.
26. Vervaet C. Continuous granulation in the pharmaceutical industry / C. Vervaet, J. P. Remon // Chemical Engineering Science. – 2005. – № 60. – P. 3949–3957.
27. Zhaoand N. The influence of granulation on superdisintegrant performance / N. Zhaoand, L. L. Augsburger // Pharmaceutical Development Technology. – 2006. – № 11. – P. 47–53.
28. http://www.alexanderwerk.com/en/company/alexanderwerk-inc.html
29. http://www.hosokawa.co.uk/brcompactors.php
30. http://www.fitzpatrick.com.au/
31. http://www.freund-vector.com/
32. http://www.gea-ps.com/npsportal/cmsdoc.nsf/WebDoc/ndkw74j9fc
33. http://www.glatt.com/cm/en/navigation-top/jobs.html
34. http://www.littleford.com/
35. http://www.lodige.com/Startseite_lodige_group-01.html
36. http://www.rottendorf.de/

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Н. Н. Белей, В. П. Марценюк, В. В. Пидгирный, Т. А. Грошовый**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** в статье приведены характеристика процесса и методов грануляции, которые используются в производстве таблетированых лекарственных препаратов. Представлены результаты литературного обзора современного промышленного оборудования и их производителей для гранулирования.

**Ключевые слова:** процесс грануляции, гранулят, лекарственные и вспомогательные вещества, таблетки, оборудование.

## CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

**N. M. Beley, V. P. Martsenyuk, V. V. Pidhirnyi, T. A. Hroshovyi**

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**Summary:** the characteristic of the process and methods of the granulation that are used at the tablet production are listed in the article. The results of literature review of modern industrial equipment used for granulation and producers are presented.

**Key words:** the process of granulation, granules, equipment, drugs and excipients, tablets, equipment.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ**

**1.** До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництв.

**2. Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

**3.** Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у форматах *.doc, *. rtf, *. docx на CD. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

**4. Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

**Таблиця 1.** Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

**5. Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

**Рис. 1.** Підпис до рисунка (по центру).

**6. Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, вбудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

**7.** При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

**8.** СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

**УДК**

**НАЗВА СТАТТІ (**великими літерами, напівжирний шрифт**)**

**Ініціали та прізвища авторів українською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме: (**українською мовою**)**

**Ключові слова: (**українською мовою**)**

**Вступ.** (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

**Методи дослідження.** (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

**Результати й обговорення.** (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей у світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

**Висновки.** (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

**Література** (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

**НАЗВА СТАТТІ російською мовою** (великими літерами, напівжирний шрифт)

**Ініціали та прізвища авторів** російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (російською мовою)

**Ключові слова:** (російською мовою)

**НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (**великими літерами, напівжирний шрифт**)**

**Ініціали та прізвища авторів англійською мовою** (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

**Резюме:** (англійською мовою)

**Ключові слова:** (англійською мовою)

**9.** Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. ***(1 автор)***

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34.***(2 автори)***

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. ***(3 автори)***

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. ***(більше 3 авторів)***

**– дисертації:**

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. … кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

**– автореферати дисертацій:**

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обгрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

**– авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ[3] ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдоожиженном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

**– патенти:**

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплен» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

**– книги:**

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с. ***(1 автор)***

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. ***(2 автори)***

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EKCEL / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. ***(3 автори)***

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ "Украгропромпродуктивність", 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). ***(4 автори)***

13. Психология менеджмента / [Власов П. К., Липницкий А. В., Ялущихина И. М. и др.] ; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. ***(5 і більше авторів)***

**– матеріали конференцій, з'їздів:**

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

**10.** Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

**11.** Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

**12.** Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

**13.** Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу "Фармацевтичний часопис", видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

***РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:***

**Головний редактор** – *Грошовий Т.А.*
**Заступники головного редактора** – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*
**Відповідальний секретар** – *Вронська Л.В.*

**Ковальчук Л.Я. – науковий консультант**
**Черних В.П. – науковий консультант**
Башура О.Г.
Волков К.С.
Вороніна Л.М.
Георгіянц В.А.
Зіменковський Б.С.
Кисличенко В.С.
Кліщ І.М.
Колесник Ю.М.
Коробко Д.Б.
Малоштан Л.М.
Марценюк В.П.
Марчишин С.М.
Мисула І.Р.
Немченко А.С.
Посохова К.А.
Соколова Л.В.
Тихонов О.І.
Яковлєва Л.В.

***РЕДАКЦІЙНА РАДА:***

Волох Д.С. (Київ)
Господарський І.Я. (Тернопіль)
Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)
Громовик Б.П. (Львів)
Гудзенко О.П. (Луганськ)
Доля В.С. (Запоріжжя)
Загорій В.А. (Київ)
Калинюк Т.Г. (Львів)
Квасницька Г.М. (Тернопіль)
Климнюк С.І. (Тернопіль)
Коваленко С.М. (Харків)
Комісаренко А.М. (Харків)
Коритнюк Р.С. (Київ)
Криницька Г.Г. (Тернопіль)
Лесик Р.Б. (Львів)
Мазур І.А. (Запоріжжя)
Мамчур В.Й. (Дніпропетровськ)
Новіков В.П. (Львів)
Парновський Б.Л. (Львів)
Пономаренко М.С. (Київ)
Сур С.В. (Київ)
Сятиня М.Л. (Київ)
Трохимчук В.В. (Одеса)
Фіра Л.С. (Тернопіль)
Хоменко В.М. (Донецьк)
Чекман І.С. (Київ)
Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 29.02.2012. Формат 60x84/8.
Гарнітура Pragmatica. Друк офсетний.
Ум. др. арк. 16,74. Обл.-вид. арк. 16,68.
Тираж 600. Зам. № 65.

Редагування і коректура — Мельник Лариса
Технічний редактор — Демчишин Світлана
Комп'ютерна верстка — Бенько Наталія
Художник — Кушик Павло

Видавець і виготівник
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА