

**Current issues
in pharmacy
and medicine:
science and practice**

2013, №2 (12)



**Актуальні питання
фармацевтичної
і медичної
науки та практики**

**№2
(12)
2013**

Науково-практичний журнал

Видається з квітня 1997 року.

Виходить один раз на 4 місяці

Executive board of editors:

- I.A. Mazur** – Editor in chief – D.Sc., Professor
M.A. Voloshyn – Vice-editor in chief –
D.Sc., Professor.
S.I. Kovalenko – Vice-editor in chief –
D.Sc., Professor.
O.YU. Voskoboinik – Secretary – Ph.D.
M.O. Avramenko – Ph.D., Associate professor.
D.YE. Barkovskiy – D.Sc., Associate professor.
I.F. Bielenichev – D.Sc., Professor.
O.YE. Berezin – D.Sc., Professor.
S.O. Vasiuk – D.Sc., Professor.
V.A. Vizir – D.Sc., Professor.
V.V. Hladyshev – D.Sc., Professor.
O.M. Kamyshnyi – D.Sc., Associate professor.
YU.M. Kolesnyk – D.Sc., Professor.
O.A. Kremzer – Phd, Associate professor.
O.A. Ryzhov – D.Sc., Associate professor.
O.I. Panasenko – D.Sc., Professor.
V.I. Pertsov – D.Sc., Professor.
V.D. Syvolap – D.Sc., Professor.
V.O. Tumanskyi – D.Sc., Professor.

Board of consulting editors:

- V.I. Bachurin** – D.Sc., Professor.
V.A. Bocharov – D.Sc., Professor.
L.M. Boiarska – Ph.D., Professor.
V.P. Heorhiievskiy – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.
B.S. Zimenkivskiy – member of Higher School
Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc., Professor.
O.YU. Maiorov – D.Sc., Professor.
O.S. Nikonenko – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.
O.B. Riabokon – D.Sc., Professor.
V.P. Chernykh – Associate member of the
National Academy of Sciences of Ukraine, D.Sc.,
Professor.
O.O. Tsurkan – D.Sc., Professor.

Submit papers are reviewed.
Electronic copies of published articles
are transferred
to **Vernadsky National Library**
for open access on-line. Abstracts
of articles are published in «**Ukrainian
Review Journal**», series «Medicine»

Статті, що надходять до редакції, рецензуються.
Електронні копії опублікованих статей
передаються до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного доступу
в режимі on-Line.
Реферати статей публікуються
в «Українському реферативному журналі»,
серія «Медицина».

РЕДАКЦІЯ:

- P.O. Гоцуля** – начальник
редакційно-видавничого відділу,
O.C. Савеленко – літературний редактор,
O.I. Чумакова – дизайнер і верстка.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

- I.A. МАЗУР** – головний редактор – доктор фармацевтичних наук, професор.
M.A. ВОЛОШИН – заступник головного редактора – доктор медичних наук, професор.
C.I. КОВАЛЕНКО – заступник головного редактора –
доктор фармацевтичних наук, професор.
O.YU. ВОСКОБОЙНИК – відповідальний секретар – кандидат фармацевтичних наук.
M.O. АВРАМЕНКО – кандидат фармацевтичних наук, доцент.
Д.Є. БАРКОВСЬКИЙ – доктор медичних наук, доцент.
I.Ф. БЄЛЕНІЧЕВ – доктор біологічних наук, професор.
O.C. БЕРЕЗІН – доктор медичних наук, професор.
C.O. ВАСЮК – доктор фармацевтичних наук, професор.
V.A. ВІЗІР – доктор медичних наук, професор.
V.V. ГЛАДИШЕВ – доктор фармацевтичних наук, професор.
O.M. КАМИШНИЙ – доктор медичних наук, доцент.
YU.M. КОЛЕСНИК – доктор медичних наук, професор.
O.A. КРЕМЗЕР – кандидат фармацевтичних наук, доцент.
O.A. РИЖОВ – доктор фармацевтичних наук, доцент.
O.I. ПАНАСЕНКО – доктор фармацевтичних наук, професор.
V.I. ПЕРЦОВ – доктор медичних наук, професор.
V.D. СИВОЛАП – доктор медичних наук, професор.
V.O. ТУМАНСЬКИЙ – доктор медичних наук, професор.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

- V.I. БАЧУРІН** – доктор медичних наук, професор.
V.A. БОЧАРОВ – доктор медичних наук, професор.
Л.М. БОЯРСЬКА – кандидат медичних наук, професор.
V.P. ГЕОРГІЄВСЬКИЙ – член-кор. НАН України,
доктор фармацевтичних наук, професор.
B.C. ЗІМЕНКІВСЬКИЙ – академік ВШ України,
доктор фармацевтичних наук, професор.
O.YU. МАЙОРОВ – доктор медичних наук, професор.
O.C. НИКОНЕНКО – член-кор. НАН України,
доктор медичних наук, професор.
O.B. РЯБОКОНЬ – доктор медичних наук, професор.
V.P. ЧЕРНИХ – член-кор. НАН України,
доктор хімічних наук, доктор фармацевтичних наук, професор.
O.O. ЦУРКАН – доктор фармацевтичних наук, професор.

Засновник та видавець **Запорізький державний медичний університет**
Свідоцтво про реєстрацію **КВ №16317-4789Р від 16.12.2009 р.**
АТЕСТОВАНИЙ ВАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук –
постанова Президії ВАК України від 6.10.2010 р. №1–05/6
Адреса видавця та редакції: 69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, редакційно-видавничий відділ,
тел.: (061) 233-02-34, e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ, протокол №11 від 21.06.2013 р.
Підписано до друку 24.06.2013 р. Віддруковано в типографії
ТОВ «БЕСТ-ПРИНТ» 69057, м. Запоріжжя, вул. Рекордна, б. 20
тел. (061) 701-32-60
Свідоцтво про державну реєстрацію АО1 №020818 від 13.02.2008 р.
Тираж 200 прим. Замовлення № 2/13

Фармакогнозія та хімія природних сполук		Pharmacognosy and chemistry of natural compounds
<i>Т.М. Гонтова</i>	4	
Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого		
<i>В.С. Доля, В.И. Мозуль, А.В. Самко, Л.И. Бородин</i>	6	
Влияние внешних факторов на физико-химические свойства абрикосового масла		
<i>Т.В. Хортецька, О.В. Мазулін, Г.В. Мазулін, Г.П. Смойловська, П.А. Логвін</i>	9	
Дослідження вмісту нітратів у рослинній сировині видів роду <i>Plantago</i> L. та лікарських формах з неї		
Експериментальна та клінічна фармакологія		Experimental and clinical pharmacology
<i>О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк</i>	12	
Порівняльна оцінка впливу сполуки KB-28 і бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку		
Синтез біологічно активних сполук		Synthesis of the biologically active compounds
<i>М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александра, Б.С. Бурлака, Є.К. Михальченко</i>	15	
Дериватографічне дослідження умов взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою		
<i>Саад Хайдар, А.И. Северина, В.А. Георгиянц</i>	18	
Разработка новой методики синтеза 1-замещенных производных 1Н-тетразол-5-тиола		
<i>М.М. Сулейман, С.Г. Исасев, О.І. Павлій</i>	22	
Синтез і фармакологічна активність похідних 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщених 3-оксо-1,2,-дигідроіндазолу		
Технологія виробництва ліків		Pharmaceutical manufacturing
<i>Л.І. Кучеренко</i>	26	
Щодо питання створення таблеток Індотрил. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток Індотрил		
<i>Н.А. Нагорная, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака</i>	30	
О влиянии вида носителя и поверхностно активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозитория		
Огляди		Огляди
<i>А.Ю. Полковников</i>	33	
Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга с ядром малого и среднего размеров, особенности клинических проявлений и методы хирургического лечения		
Фармацевтичний менеджмент і маркетинг		Management and marketing in pharmaceutical practice
<i>М.О. Хмельова, О.А. Євтіфєєва, В.М. Хоменко</i>	39	
Дослідження екстемпоральних мазей		
Аналіз та стандартизація біологічно активних сполук та лікарських форм		Analysis and standardization of biologically active substances and medicinal
<i>О.В. Гречана</i>	41	
Метрологічне та нормативно-технічне забезпечення методик виявлення та визначення лікарських засобів, похідних кумарину		
<i>А.І. Денис, Л.В. Вронська, М.Б. Чубка, Т.А. Грошовий</i>	44	
Стандартизація таблеток на основі сухого екстракту листя тополі китайської		
Оригінальні дослідження		Original research
Акерми Жаафар	50	
Коррекция микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке желудка у больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки		
<i>А.А. Кузнецов</i>	54	
Особенности электроэнцефалографического паттерна у больных на мозговой ишемичный супратенториальный инсульт залежно від клініко-соціального завершення гострого періоду захворювання		
<i>Мохамед Ридха Бривеш</i>	58	
Новые взгляды на роль микрофлоры при розацеа		
<i>О.С. Шальмін, О.М. Разнатоевська, Р.М. Ясінський, М.В. Бендус, В.С. Логійко, М.В. Осіпова</i>	61	
Аналіз причин смерті від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу у хворих з рецидивами специфічного процесу		

Питання фармацевтичної освіти	Innovations in pharmaceutical education
<i>Т.М. Литвиненко</i> Актуальные вопросы преподавания спецкурса «Биофармация» в реализации фармацевтической опеки нового направления профессиональной деятельности провизора	64
<i>Т.М. Литвиненко, В.П. Соловйова, Л.О. Пучкан</i> Належна аптечна практика: все починається з якісної підготовки фармацевтичного фахівця	67
Правові засади фармацевтичної діяльності	Правові засади фармацевтичної діяльності
<i>І.В. Бушусєва</i> Передумови та формування концепції економічного розвитку галузі ветеринарної фармації в Україні	70
Матеріали конференції	
<i>І.І. Аксьонова, І.М. Білай</i> Перспективи застосування лікарських засобів рослинного походження у комплексній терапії атеросклерозу	74
<i>А.І. Білай, А.В. Клименко, І.В. Русанов</i> Оцінка якості життя пацієнтів, прооперованих з приводу пахвинної грижі	77
<i>А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук</i> Протимікробна та протигрибкова активність {2-[3-гетерил-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації	80
<i>Н.О. Ветютнева, М.В. Римар</i> Дослідження механізмів взаємодії ібупрофену з β-циклодекстрином напівемпіричними методами квантово-хімічних розрахунків	83
<i>А.Ю. Галушко, І.М. Білай, Є.В. Кім</i> Гіполіпідемічна активність препаратів рослинного походження при експериментальній гіперліпідемії	87
<i>І.Й. Галькевич, Я.Г. Тарнавська, Ю.І. Бідниченко</i> Ідентифікація буспірону та його метаболітів у сечі методом газової хроматографії з мас-селективним детектором	90
<i>Л.Р. Геґедиш, Ю.І. Бідниченко, Н.К. Федущак</i> Застосування хромато-мас-спектроскопії для виявлення амітриптиліну в біологічному матеріалі	93
<i>Д.М. Данільченко, І.М. Білай, А.О. Остапенко, В.О. Маковійчук</i> Гіпотригліцеридемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії	95
<i>С.Л. Загородній, С.О. Васюк</i> Спектрофотометричне визначення димедролу в таблетках	98
<i>А.В. Каджоян, А.П. Колесник</i> Прогностическое значение онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА у больных с местно распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого	102
<i>А.А. Котвіцька, Є.С. Коробова</i> Дослідження стану фінансування фармацевтичного забезпечення дитячого контингенту населення віком до трьох років на територіальному рівні	107
<i>Ю.В. Монайкіна, С.О. Васюк, В.В. Гладішев</i> Розробка та валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі для зовнішнього застосування	111
<i>І.В. Ольхова, В.В. Трохимчук</i> Фармацевтический мониторинг основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения гастритов и дуоденитов у детей	114
<i>К.П. Портна, С.О. Васюк</i> Кількісне визначення глюкозаміну в лікарських формах спектрофотометричним методом	117
<i>В.В. Руденко, О.П. Шматенко, Р.Л. Притула</i> Фармакоеконімічний аналіз лікарських препаратів для місцевого застосування у II фазі ранового процесу	121
<i>Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко</i> Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та їх естерів	125
<i>М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко</i> Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопхідних	129



Т.М. Гонтова

Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: амінокислоти, густий екстракт, трава, корені, живокіст шорсткий.

Визначено якісний склад і кількісний вміст амінокислот у густих екстрактах з трави і коренів живокосту шорсткого. Виявлено 16 амінокислот. У густому екстракті з трави і коренів живокосту шорсткого домінуючими амінокислотами були глютамінова й аспарагінова кислоти, пролін і аргінін.

Аминокислотный состав густых экстрактов из травы и корней окопника шерстистого

Т.Н. Гонтова

Определен качественный состав и количественное содержание аминокислот в густых экстрактах из травы и корней окопника шерстистого. Обнаружены 16 аминокислот. В густом экстракте из травы и корней окопника шерстистого доминирующими аминокислотами были глютаминовая и аспарагиновая кислоты, пролин и аргинин.

Ключевые слова: аминокислоты, густой экстракт, трава, корни, окопник шершавый.

Amino acid composition of dense extracts from herbs and roots of comfrey rough

T.N. Hontova

Qualitative composition and quantitative content of amino acid composition in the dense extracts from herbs and roots of *Symphytum asperum* have been determined. The 16 amino acids were revealed. The prevail amino acids in dense extract of herbs and roots of comfrey were glutamic and aspartic acids, proline and arginine.

Key words: amino acids, thick extract, grass, roots, comfrey.

Амінокислоти – одні з важливих біологічно активних речовин, що входять до структури рослинних білків, беруть участь у синтезі ферментів, вітамінів, алкалоїдів тощо [1]. У медицині амінокислоти використовують для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки, нервово-психічних розладів, з метою профілактики атеросклерозу [7]. Такі незамінні амінокислоти, як лейцин, ізолейцин і валін підвищують імунітет і пригнічують розвиток злоякісних пухлин, метіонін використовують як гепатопротекторний засіб, солі аспарагінової кислоти – для лікування захворювань серцево-судинної системи, а глютамінову кислоту – для терапії захворювань ЦНС [6,13].

Поширення амінокислот у рослинах та їх висока біологічна активність сприяють ефективній дії на організм як лікарської сировини, так і отриманих з неї препаратів [5,8–10]. За даними останніх наукових досліджень, у рослинах у вільному або зв'язаному стані міститься близько 30% амінокислот, тому вивчення якісного та кількісного амінокислотного складу деяких видів родини шорстколисті має наукове та практичне значення.

Живокіст лікарський (*Symphytum officinale L.*), що належить до роду живокіст (*Symphytum L.*) родини шорстколисті (*Boraginaceae*) – один з найбільш використовуваних видів у народній і науковій медицині [4]. Витяги з трави або коренів входять до складу комплексних препаратів, що застосовують при захворюваннях суглобів, хребта тощо [11]. Живокіст шорсткий (*Symphytum asperum L.*) – декоративна рослина, поширена в Україні та країнах СНД [12]. За даними спеціалізованої літератури, ця рослина використовується у народній медицині подібно до живокосту лікарського, а отже може бути

перспективною для вивчення в аспекті розширення сировинної бази.

Мета роботи

Вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у густих екстрактах з трави та коренів живокосту шорсткого.

Матеріали і методи дослідження

Траву та підземні органи заготовляли на ділянках ботанічного саду НФаУ. Траву збирали у фазу масового цвітіння (червень 2009 р.), корені – у кінці вегетації (жовтень 2009 р). З обох видів сировини живокосту шорсткого методом дрібної мацерації отримували густі екстракти (параметри екстракції – екстрагент – вода, співвідношення сировина-екстрагент 1:15, кратність – 3 зливи, час 1 настоювання – 12 год, температура процесу – 25°C) [3]. Вихід субстанцій: з трави – 31,0% (сухий залишок – 78,0%), з коренів – 37,0% (сухий залишок – 76,0%). Якісний склад і кількісний вміст амінокислот визначали за допомогою амінокислотного аналізатора ААА-339. Точну наважку екстракту гідролізували 6 н хлористоводневою кислотою з подальшим видаленням останньої. Умови хроматографування: стандартна скляна колонка (виробництво Чехія), набивка – іонообмінна смола LG-AND, автоматичне дозування проб, температурний режим – 18–32°C. Кількісну оцінку проводили за площею піків порівняно зі стандартними зразками амінокислот фірми «Fluka» [2,3,6].

Результати та їх обговорення

Результати вивчення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у густих екстрактах трави та коренів живокосту шорсткого наведено у таблиці 1.

Таблиця 1
Амінокислотний склад густих екстрактів з трави і коренів живокосту шорсткого

Назва амінокислоти	Вміст амінокислоти, у %	
	ГЕ з коренів **	ГЕ з трави **
Валін*	0,07	0,28
Лейцин*	0,11	0,29
Ізолейцин*	0,08	0,24
Треонін*	0,06	0,15
Метіонін*	0,07	0,09
Фенілаланін*	0,05	0,15
Лізин*	0,08	0,11
Глютамінова кислота	0,48	0,81
Гліцин	0,13	0,26
Аланін	0,15	0,29
Серин	0,07	0,16
Аспарагінова кислота	0,21	0,78
Аргінін	0,37	0,41
Тирозин	0,06	0,12
Гістидін	0,09	0,13
Пролін	0,20	0,57
Сума незамінних кислот	0,52	1,31
Сума заміінних кислот	1,69	4,18
Загальна сума амінокислот	2,21	5,49

Примітки: * – незамінні амінокислоти, ** – у розрахунку на абсолютно суху речовину.

У досліджуваних об'єктах ідентифіковано 16 амінокислот, з яких 7 незамінні (валін, лейцин, ізолейцин, треонін, метіонін, фенілаланін, лізин). Вміст загальної суми амінокислот, незамінних і заміінних амінокислот у густому екстракті з трави живокосту шорсткого становив 5,49%, а у густому екстракті з коренів – 2,21%, що у 2,5

рази більше, ніж у густому екстракті з коренів. З незамінних амінокислот у густому екстракті з трави живокосту шорсткого у більшій кількості містились валін (0,28%), лейцин (0,29%), ізолейцин (0,24%), що відповідно у 4, 2,6 та 3 рази менше, ніж в екстракті з коренів. Визначено, що вміст метіоніну і треоніну був однаковий у густому екстракті з трави живокосту і становив 0,15%, вміст лізину й ізолейцину у екстракті з коренів – 0,8% відповідно. В обох екстрактах із заміінних амінокислот у більшій кількості містились аспарагінова, глютамінова кислоти, аргінін і пролін (табл. 1). В екстракті з трави вміст аргініну був більшим, ніж в екстракті з коренів у 1,1 рази, глютамінової кислоти – в 1,7 рази, проліну – в 2,9 рази, аспарагінової кислоти – в 3,7 рази. Гліцин і аланін накопичувались майже в однакових кількостях в екстракті з трави (0,13% і 0,15% відповідно), з коренів (0,26% і 0,29% відповідно). Отже, у густому екстракті з трави і коренів живокосту шорсткого домінуючими амінокислотами були глютамінова й аспарагінова кислоти, пролін і аргінін.

Висновки

1. Вперше вивчено якісний склад і кількісний вміст амінокислот у густих екстрактах з трави та коренів живокосту шорсткого.
2. Якісний амінокислотний склад є однаковим для усіх досліджуваних об'єктів.
3. Вперше з досліджуваних об'єктів ідентифіковано 16 амінокислот, з яких 7 є незамінними.
4. Домінуючими в усіх об'єктах глютамінова й аспарагінова кислоти, пролін і аргінін.
5. Отримані результати буде враховано в подальшій роботі при стандартизації субстанцій.

Список літератури

1. Бубенчикова В.Н. Полисахаридный и аминокислотный состав растений рода медуница и подмаренник / В.Н. Бубенчикова, Ю.А. Понарьина, В.С. Казакова // Человек и лекарство: тез. докл. XV Росс. нац. конгр., Москва, 14–18 апр. 2008 г. – М., 2008. – 596 с.
2. Встановлення амінокислотного та мінерального складу плодів ехінацеї білої / Я.В. Дьяконова, В.С. Кисличенко, В.М. Самородов, С.В. Поспелов // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, №3. – С. 97–99.
3. Гонтова Т.М. Розробка отримання густих екстрактів з трави та коренів живокосту лікарського / Т.М. Гонтова // Тези І наук.-практ. конф. з міжнар. участю сучасних фармац. технол., м. Харків, 20–21 листоп. 2008 р. – Х., 2008. – 61 с.
4. Гонтова Т.М. Амінокислотний склад трави та коренів живокосту лікарського та живокосту кавказького / Т.М. Гонтова // Фармац. журн. – 2009. – №1. – С. 117–120.
5. Гонтова Т.М. Амінокислотний склад трави та коренів синяка звичайного / Т.М. Гонтова // Фармація України. Погляд у майбутнє: Мат. VII Нац. З'їзду фармац. України, м. Харків, 15–17 верес. 2010 р. – Х., 2010. – Т. 1. – С. 236.
6. Киселева Т.Л. Состав свободных аминокислот лекарственных препаратов из листьев, цветков и плодов *Crataegus alemanniensis* Cinovskis. / Т.Л. Киселева, И.А. Самылина. // Раст. ресурсы. – 1989. – Т. 25, вып. 4, №3. – С. 546–552.
7. Ковалев В.Р. Нейроактивные аминокислоты и регуляция кровообращения / Ковалев В.Р. // Сб. науч. тр. Волгоград. мед. ин-та. – Волгоград. – 1977. – Т. 30, вып. 3. – С. 13–30
8. Лобурцова М.С. Амінокислотний склад сировини та густих екстрактів *Pulmonaria obscura* Dumort / М.С. Лобурцова, Т.М. Гонтова, О.П. Хворост // Фармаком. – 2009. – №1. – С. 48–50.
9. Машталер В.В. Вільні та зв'язані амінокислоти субстанцій трави та на сіння бораго лікарського / В.В. Машталер, Т.М. Гонтова, О.П. Хворост // Укр. журн. клініч. та лаб. мед. – 2009. – №3. – С. 163–165.
10. Мішнев К.Д. Амінокислотний склад трави та густих екстрактів деяких представників роду Фіалка / К.Д. Мішнев, Т.Н. Гонтова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих учених, м. Харків, 16–17 квіт. 2008р. – Харків, 2008. – С. 72.
11. Окопник лекарственный. *Symphytum officinale* L. (Аналитический обзор) / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик, И.Р. Костюк, Г.Г. Мельничук // Провізор. – 2004. – №17. – С. 30–34.
12. Определитель высших растений Украины / Д.Н. Доброчаева, М.И. Котов, Ю.Н. Прокудин и др. – К.: Наук. Думка, 1987. – 548 с.
13. Системная фитотерапия: Учеб. пособие для студ. вузов / Под ред. В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.

Відомості про автора:

Гонтова Т.М., д. фарм. н., зав. каф. ботаніки НФаУ.

Надійшла в редакцію 11.01.2013 р.



В.С. Доля, В.И. Мозуль, А.В. Самко, Л.И. Бородин

Влияние внешних факторов на физико-химические свойства абрикосового масла

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: абрикос, жирное масло, состав жирных кислот.

При термической обработке и введении серы в абрикосовое масло уменьшается содержание олеиновой кислоты с $65,12 \pm 1,05\%$ до $59,56 \pm 1,06\%$, $59,38 \pm 0,03\%$ и $60,61 \pm 1,02\%$. Одновременно увеличивается количество линолевой кислоты с $28,68 \pm 1,04\%$ до $30,59 \pm 0,09\%$ и до $31,31 \pm 0,57\%$. Понижаются также значения йодного числа с $114,55 \pm 0,07$ до $108,19 \pm 0,12$; $104,22 \pm 0,12$ и $96,87 \pm 0,08$.

Вплив зовнішніх факторів на фізико-хімічні властивості абрикосової олії

В.С. Доля, В.І. Мозуль, А.В. Самко, Л.І. Бородин

Термічна обробка та введення сірки в абрикосову олію впливає на зменшення вмісту олеїнової кислоти з $65,12 \pm 1,05\%$ до $59,56 \pm 1,06\%$, $59,38 \pm 0,03\%$ і $60,61 \pm 1,02\%$. Водночас збільшується вміст лінолевої кислоти з $28,68 \pm 1,04\%$ до $30,59 \pm 0,09\%$ та до $31,31 \pm 0,57\%$. Значення йодного числа знижується з $114,55 \pm 0,07$ до $108,19 \pm 0,12$; $104,22 \pm 0,12$ та $96,87 \pm 0,08$.

Ключові слова: абрикос, жирна олія, склад жирних кислот.

Effect of External factors on physical-chemical properties of apricot oil

V.S. Dolia, V.I. Mozul, A.V. Samko, L.I. Borodin

Natural apricot oil contains 65,12% of oleic acid. Her content decreases in presence of sulfur and at heating to 140°C during 10,30,60 minutes from $65,12 \pm 1,05\%$ to $59,56\%$, $59,38\%$ and $60,61\%$. At the same time increases content of linolenic from acid 28,68% to 30,59% and 30,31%. Also decreases iodine value from $114,55 \pm 0,07$ to $108,19 \pm 0,12$; $104,22 \pm 0,12$ and $96,87 \pm 0,08$.

Key words: apricot, fatty oil, fatty acid composition.

Абрикосовое масло вместе с другими маслами (персиковым, сливовым) носит название персиковое масло – *Oleum persicorum* [2]. Оно имеет практическое значение в качестве неводного растворителя. В фармации широко применяют неводные растворители, у которых основным компонентом является какое-либо органическое соединение, пригодное для приготовления инъекционных растворов. Из всех неводных растворителей наибольшее практическое значение имеют растительные масла. Это объясняется свойствами, определяющими их применение для инъекций и тем, что они первыми вошли в фармацевтическую практику как растворители [4]. Этим целям соответствует абрикосовое масло, полученное из семян абрикоса обыкновенного (*Armeniaca vulgaris L.*) семейства розоцветные (*Rosaceae*), который широко культивируется в Украине.

Плоды этого растения применяются в диетологии и медицине для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Абрикосовое жирное масло имеет жидкую консистенцию и относится к типу невысыхающих масел. Абрикосовое масло используется как антитоксическое, смягчительное и слабительное средство. Применяется как растворитель препаратов (камфора и стероиды) в виде инъекций, входит в состав лечебных кремов и мазей [4,6]. Абрикосовое масло может использоваться самостоятельно в качестве транспортного масла, в которое добавляется эфирное (3–4 капли эфирного масла на 20,0 транспортного). Выпускается масляный фитокомплекс для роста волос и против выпадения волос [7].

Свойства растительных масел и их стабильность определяются составом жирных кислот, их количественным соотношением, процентным содержанием свободных жирных кислот, не связанных с глицерином [3].

Органолептические физико-химические свойства растительных масел зависят от наличия в них сопутствующих стероидов, пигментов, красящих веществ, от внешних факторов (света, тепла, влаги, кислорода, воздуха). Некоторые растительные масла могут подвергаться процессу высыхания, гидролиза, прогоркания, омыления [2].

При термической обработке масел, которая осуществляется стерилизацией при $180\text{--}220^\circ\text{C}$, протекают процессы окислительного старения. В жирах накапливаются продукты окисления, уменьшается эффективность природных антиоксидантов, снижается качество и сроки годности лекарственных препаратов, выпускаемых в ампулах [6]. Для приготовления ампульных лекарственных препаратов широко используют персиковое, миндальное, абрикосовое масла [3].

Цель работы

Изучить физико-химические свойства натурального абрикосового масла, а также при его нагревании до 140°C и при растворении в нем серы.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служило абрикосовое масло, выделенное нами из семян селекционного сорта «Мелитопольский ранний». Жирное масло экстрагировали в аппарате Сокслета петролейным эфиром [1]. Физико-химические показатели масла устанавливали

Таблица 1

Физико-химические показатели абрикосового масла (при n=4)

Наименование показателя	Показатель преломления, N_{20}^D	Кислотное число, мг КОН	Йодное число, мг йода	Число омыления, мг КОН/г
Масло натуральное	1,4714±0,0001	0,37±0,07	114,55±0,09	183,71±0,17
Масло, прогретое в течение 60 мин при 140°C	1,4701±0,0002	0,37±0,04	107,19±0,07	183,94±0,12
1% р-р серы в масле, прогретом при 140°C в течение				
10 мин	1,4725±0,0003	0,22±0,03	104,22±0,12	183,23±0,24
30 мин	1,4723±0,0004	0,37±0,04	96,87±0,08	184,15±0,32
60 мин	1,4734±0,0005	0,74±0,06	108,19±0,07	184,35±0,18

по известным методикам [1]. Состав жирных кислот определяли на хроматографе «Цвет-4». Смеси жирных кислот подвергали горячему метанолизу метилатом натрия в среде абсолютного метанола. Жирные кислоты идентифицировали методом внутренней нормализации и сравнением времени удерживания известных масел и отдельных индивидуальных кислот.

Растворимость серы определяли путем ее растворения в масле. Для этого навеску серы (0,3 г) растирали в ступке до размера частиц 0,2 мк, взмучивали в 30 мл масла, переносили количественно в колбу и встряхивали в течение 3–5 минут при комнатной температуре.

Для растворения серы суспензию нагревали на масляной бане при 140°C, постоянно перемешивали до полного растворения. Однородность растворения наблюдали двое суток. Сера при нагревании хорошо растворялась в абрикосовом масле, но после остывания раствора выпадала в осадок. Параметры нагрева масла приведены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

Свежеполученное масло имело показатель преломления n_{D}^{20} 1,4714, кислотное число, мг КОН – 0,37, число омыления – 183,71. В процессе проведения исследования наблюдали изменения величины йодного числа (табл. 1). Оно понижалось на 7,36 мг йода в образце, нагретом в течение 60 мин при 140°C. Йодное число уменьшалось

у 1% раствора серы в масле, прогретом при 140°C в течение 10 мин на 10,33 мг йода; в течение 30 мин – на 28,68 мг йода, а в течение 60 мин при 140°C – на 6,36 мг йода. Незначительно возрастал показатель преломления – до 1,4734±0,05.

Масло без обработки больше всего содержало олеиновой кислоты – 65,12±1,05, % (табл. 2). По этому показателю масло приближается к показателю оливкового, персикового, миндального [3] и относится к типу невысыхающих масел.

Высокое содержание олеиновой кислоты в абрикосовом масле (65,12±1,05) коррелировало с относительно низкими значениями показателя преломления (1,4714) и йодного числа (114,55 мг йода). При термической обработке масла с серой и без серы состав жирных кислот незначительно изменяется: олеиновая кислота содержится в интервале от 59,38±0,03 до 65,12±1,05%, линоленовая – от 0,10±0,01 до 0,62±0,01%, пальмитиновая кислота – от 4,32±0,09 до 6,54±0,07%, стеариновая – от 1,12±0,03 до 1,86±0,03%, линолевая – от 27,78±0,09 до 31,31±0,75%.

Полученные данные дают основания считать, что абрикосовое масло стабильно к температурному воздействию (температура 140°C – 60 мин), введению серы, совершенно оправдано его применение в качестве растворителя.

Таблица 2

Качественный состав и количественное содержание жирных кислот абрикосового масла (при n=4)

Название кислоты	Масло абрикосовое натуральное	Масло, нагретое 60 мин при 140°C	1% р-р серы в масле, нагретое при 140°C, время /мин		
			10	30	60
Миристиновая	-	-	Следы	Следы	Следы
Пальмитиновая	4,32±0,09	6,54±0,07	6,01±0,05	6,11±0,07	6,03±0,13
Пальмитолеиновая	0,31±0,06	0,90±0,02	0,59±0,01	0,84±0,03	0,93±0,04
Стеариновая	1,38±0,05	1,86±0,03	1,12±0,03	1,58±0,04	1,64±0,07
Олеиновая	65,12±1,05	59,38±0,03	63,80±0,09	60,61±1,02	59,56±1,06
Линолевая	28,68±1,04	30,59±0,09	27,78±0,09	30,12±0,14	31,31±0,75
Линоленовая	0,10±0,01	0,62±0,01	0,47±0,01	0,53±0,01	0,42±0,01
Эйкозеновая	0,09±0,01	0,11±0,01	0,13±0,01	0,21±0,01	0,11±0,01

Выводы

Натуральное абрикосовое масло содержит большое количество олеиновой кислоты ($65,12 \pm 1,05\%$), которое коррелирует с низким значением показателя преломления ($1,4714 \pm 0,05$) и йодным числом ($114,55 \pm 0,09$ мг йода). Термическая обработка масла и введение серы в масло незначительно влияет на показатель прелом-

ления, число омыления и кислотное число. Введение серы и термическая обработка понижают йодное число, что объясняется уменьшением содержания олеиновой кислоты с $65,12 \pm 1,05\%$ до $59,56 \pm 1,06\%$, $59,38 \pm 0,03\%$ и $60,61 \pm 1,02\%$. Это происходит за счет увеличения количества линолевой кислоты с $28,68 \pm 1,04\%$ до $30,59 \pm 0,09\%$ и до $31,31 \pm 0,57\%$.

Список литературы

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
2. Дмитрієвський Д.І. Олія персикова Фармацевтична енциклопедія / Д.І. Дмитрієвський. – К.: Моріон, 2010. – 1028 с.
3. Брайен Р. Жиры и масла / Р. Брайен. – М.: Профессия, 2007. – 752 с.
4. Перцев І.М. Лікарська форма Фармацевтична енциклопедія / І.М. Перцев. – К.: Моріон, 2010. – 821–822 с.
5. Тенцова А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств / А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин. – М.: Медицина, 1974. – 384 с.
6. Перцев І.М. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М.Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободенюк та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – 728 с.
7. Fortunita.info/shoparw/cat43.

Сведения об авторах:

Доля В.С., д. фарм. н., профессор каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.

Мозуль В.И., доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники ЗГМУ.

Самко А.В., ст. преподаватель каф. УЭФ, медицинского и фармацевтического товароведения ЗГМУ.

Бородин Л.И., к. фарм. н., доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 07.02.2013 р.



Т.В. Хортецька, О.В. Мазулін, Г.В. Мазулін, Г.П. Смойловська, П.А. Логвін

Дослідження вмісту нітратів у рослинній сировині видів роду *Plantago L.* та лікарських формах з неї

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: нітрати, нітрозаміни, антропогенне забруднення, види подорожника, настої, фітопрепарати, іонометричний аналіз.

Методом іонометричного аналізу в листі та кореневищах з коренями дев'яти видів роду подорожник (*Plantago L.*) встановлено наявність $320,64 \pm 32,98$ мг/кг нітратів. Перехід речовин у відварі (1:10) складає до 76%. Для підвищення якості та безпеки застосування лікарських засобів потрібне визначення вмісту нітратів при хімічному аналізі лікарської рослинної сировини.

Исследование содержания нитратов в растительном сырье видов *Plantago L.* и лекарственных формах из него

Т.В. Хортецкая, А.В. Мазулин, Г.В. Мазулин, Г.П. Смойловская, П.А. Логвин

Методом ионометрического анализа в листьях и корневищах с корнями девяти видов рода подорожник (*Plantago L.*) установлено наличие $320,64 \pm 32,98$ мг/кг нитратов. Переход веществ в отвары (1:10) составлял до 76%. Для повышения качества и безопасности применения лекарственных средств необходимо определение содержания нитратов при химическом анализе лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: нитраты, нитрозамины, антропогенное загрязнение, виды подорожника, настои, фитопрепараты, ионометрический анализ.

Study of nitrate content in plant raw material of *Plantago L.* and based on it medicinal preparations.

T.V. Hortetska, O.V. Mazulin, G.V. Mazulin, G.P. Smoylovska, P.A. Logvin

Ionometric method allowed us to detect $320,64 \pm 32,98$ mg / kg of nitrates content in the leaves and the rhizomes with roots of the nine species of plantain (*Plantago L.*). The extraction of substances to decoctions (1:10) was up to 76%. We showed the necessity of nitrate content determination during chemical analysis of medicinal plant to improve its quality and safety.

Key words: nitrates, nitrosamines, anthropogenic pollution, species of plantain, decoction, herbal drugs, ionmetric analysis.

За даними ВООЗ, лікарські засоби рослинного походження у різних країнах становлять від 30 до 35% номенклатури зареєстрованих сучасних препаратів. Аналогічна тенденція характерна й для фармацевтичного ринку України та країн СНД [11,17].

Сучасний фармакогностичний аналіз лікарської рослинної сировини (ЛРС) і зборів з неї передбачає лише визначення вмісту діючих речовин і встановлення товарознавчих показників [5]. З іншого боку, людство спостерігає постійне підвищення рівня забруднення біоценозів, що знижує адаптаційні біологічні можливості живих організмів. Ряд антропогенних забруднювачів навколишнього середовища здатен суттєво накопичуватись у ЛРС і, відповідно, у лікарських засобах рослинного походження. До найважливіших з них належать похідні азотної кислоти (нітрати, нітрити, нітрозаміни), солі важких металів, радіонукліди, хлорорганічні сполуки, пестициди, інсектициди, зооциди [1–3,8–10,14,20,22].

Нашу увагу привернули види роду *Plantago L.*, рослинну сировину яких заготовлюють у природних умовах та у спеціалізованих господарствах. Настій листя рослин (1:10) широко використовується у медицині багатьох країн у якості протизапального, кровоспинного, ранозагоюючого та відхаркувального засобу. Сік з листя та екстракт кореня застосовують для регулювання шлункової секреції [5–7,11,13,17].

Рівень накопичення нітратів у рослинній сировині видів роду *Plantago L.* залежить від ряду факторів: морфологічних особливостей рослин, регіону заготівлі, кислотності та вологості ґрунтів, інтенсивності сонячної

радіації, ступеня використання нітратних добрив або антропогенного забруднення [1,2,9].

Постійне вживання нітратів і нітритів (від 23,7 мг/л за нітрогеном) дуже негативно впливає на стан здоров'я людини, призводячи до розвитку важких захворювань. До цих сполук особливо чутливі діти, літні люди, хворі на анемію, легеневі, серцево-судинні, шлунково-кишкові розлади. В організмі людини під впливом нітратів утворюється метгемоглобін, що призводить до гіпоксії, пов'язаної з порушенням окислювально-відновних процесів у дихальному ланцюгу мітохондрій і кисневому голоді клітин [14,20,22].

Встановлено, що частина нітратів відновлюється бактеріальною мікрофлорою до нітритів, що призводить до виникнення N-нітрозамінів, які мають канцерогенну та мутагенну дію. Ефект проведення фітотерапії у такий спосіб значно знижується, а в ряді випадків може стати небезпечним. Відомості щодо вмісту нітратів у багатьох видах ЛРС і фітозасобів з неї у спеціалізованій літературі відсутні, що свідчить про недостатню роботу над вирішенням цієї проблеми.

Родина подорожникові (*Plantaginaceae Juss.*) дуже різноманітна, нараховує 90 родів і понад 1700 видів квіткових рослин. В умовах Європи відомо близько 70 видів роду *Plantago L.*, в Україні та Росії ідентифіковано понад 20. Достатньо розповсюджені та мають суттєву сировинну базу види *P. major L.* (великий), *P. media L.* (середній), *P. altissima L.* (найвищий), *P. maxima Juss.* (найбільший), *P. lanceolata L.* (ланцетолистий), *P. steposa Karpian.* (степовий), *P. maritima L.* (приморський),

P. scabra Moench. (шорсткий), *P. arenaria Wald. et Kit.* (піщаний), *P. coronopus L.* (перистий).

Види роду *Plantago L.* – зазвичай багаторічні трав'янисті рослини сіро-зеленого або зеленого кольору від 15 до 50 см. заввишки. Стебло просте, безлисте, голе або трохи опушене, 10–60 см заввишки. Листя здебільшого зібрані в прикореневу розетку, чергові, цілокраї, на широких довгих черешках, овальні, вузько-лінійні або лінійно-ланцетні, 2–30 см завдовжки. Квітки дуже дрібні, зібрані в колосоподібні верхівкові суцвіття. Приквітки нижніх квіток суцвітть яйцеподібні, з довгим загостреним трав'янистим кінчиком; приквітки інших квіток видовжені, обернено яйцеподібні, по краю широкоплівчасті. Віночок білуватий. Плід – еліптична коробочка, що розкривається впоперек, з дрібним темно-коричневим насінням. Корінь у вигляді тонких китиць відходить від кореневої шийки. Цвітіння відбувається в червні-жовтні [5–7,13,15,16,18,19].

Під час фітохімічних досліджень листя та кореневищ з коренями різних видів подорожника встановлено наявність полісахаридів (до 10%), слизу, флавоноїдів, каротиноїдів, вітамінів С і К₁, дубильних речовин, каротину, органічних кислот, неорганічних елементів [5,6,12,21,23,24]. Сухі та рідкі екстракти з видів роду *Plantago L.* використовують у сучасній медицині у складі фітопрепаратів протизапальної, ранозагоюючої та обволікуючої дії: «Плантаглюцид», «Сік подорожника», «Антіолак», «Дефенорм», «Сироп подорожника, Доктор Тайсс», «Мукофальк апельсин», «Гастрокалм», «КМ-Тусофит», «Стоптусин Фіто», «Екстракт кореня подорожника» тощо [11,17].

Мета роботи

Дослідження накопичення нітратів у рослинній сировині видів роду подорожник, які ростуть в умовах України, а також вміст цих сполук у настоях і відварах з неї.

Матеріали і методи дослідження

Листя подорожника заготовлено у різних регіонах України в період цвітіння (червень-жовтень 2011–2012 рр.). Кореневища та корені різних видів подорожника заготовлено наприкінці літа та восени 2010–2011 рр. в кінці вегетаційного періоду після дозрівання плодів.

Наявність нітратів і нітритів визначали фармакопейною реакцією з дифеніламіном у концентрованій сульфатній кислоті за утворенням голубої забарвленої стрічки на стінках випарувальної піали [4].

Кількісний вміст сполук визначали іонометричним методом на приладі ЕВ-74 з нітрат-селективним електродом типу ЕІ-NO₃⁻ (електрод порівняння хлоросрібний ЕВЛ-1 МЗ) [11,13,21].

Наважку рослинної сировини (10 г) подрібнювали до порошокподібного стану і переносили у мірну колбу ємністю 100 мл, додавали 50 мл 1% розчину галунів алюмокалієвих (KAl(SO₄)₂·12H₂O), ретельно перемішували 3 хв, вимірювали потенціал електрода (мВ).

Вміст нітратів розраховували за допомогою калібрувального графіка, що відображав залежність величин потенціалів від концентрацій стандартних розчинів калію нітрату. Для визначення вмісту нітратів у настоях (1:10) і відварах (1:10) з рослинної сировини використовували 10 мл лікарських форм, що піддавали аналізу.

Результати та їх обговорення

Дані про накопичення нітратів у листі дев'яти видів роду подорожник і настоях з них наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Накопичення нітратів у листі та настоях (1:10) з рослинної сировини видів роду *Plantago L.* (червень-жовтень 2011–2012 рр., мг/1000 г ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), $\mu = 6$)

Назва рослини	Місце заготівлі	Вміст у сировині	Вміст у настоях (1:10)
<i>Plantago media L.</i>	Запорізька обл., смт Кушугум	218,43±21,52	100,49±10,32
<i>Plantago altissima L.</i>	Запорізька обл., смт Балабине	144,95±13,75	66,76±6,57
<i>Plantago major L.</i>	Донецька обл., м. Краматорськ	277,15±26,43	127,47±12,23
<i>Plantago lanceolata L.</i>	Дніпропетровська обл., с. Солене	144,48±14,51	67,37±6,57
<i>Plantago steposa Karpian.</i>	Херсонська обл., м. Нова Каховка	95,54±9,65	47,33±4,63
<i>Plantago maritima L.</i>	АР Крим, м. Інкерман	118,72±11,88	54,63±5,34
<i>Plantago scabra Moench.</i>	Одеська обл., м. Южне	177,34±16,84	83,54±8,13
<i>Plantago arenaria Wald. et Kit.</i>	Миколаївська обл., м. Снігурівка	155,50±14,63	72,98±7,23
<i>Plantago coronopus L.</i>	АР Крим, м. Сімферополь	88,44±8,86	40,72±4,23

Таблиця 2

Накопичення нітратів у кореневищі і корінні й відварах (1:10) з рослинної сировини видів роду *Plantago L.* (серпень-жовтень 2010–2011 рр., мг/1000 г ($\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$), $\mu = 6$)

Назва рослини	Місце заготівлі	Вміст у сировині	Вміст у настоях (1:10)
<i>Plantago media L.</i>	Запорізька обл., смт Кушугум	283,74±25,32	205,71±19,80
<i>Plantago altissima L.</i>	Запорізька обл., смт Балабине	184,43±16,34	134,63±12,51
<i>Plantago major L.</i>	Донецька обл., м. Краматорськ	320,64±32,98	243,69±25,64
<i>Plantago lanceolata L.</i>	Дніпропетровська обл., с. Солене	185,19±17,31	137,68±12,70
<i>Plantago steposa Karpian.</i>	Херсонська обл., м. Нова Каховка	123,06 ± 12,33	93,12±9,11
<i>Plantago maritima L.</i>	АР Крим, м. Інкерман	154,11±14,52	112,50±10,05
<i>Plantago scabra Moench.</i>	Одеська обл., м. Южне	230,17±22,16	168,90±15,12
<i>Plantago arenaria Wald. et Kit.</i>	Миколаївська обл., м. Снігурівка	201,45±19,24	151,76±14,41
<i>Plantago coronopus L.</i>	АР Крим, м. Сімферополь	115,84±10,59	86,88±7,79

Результати дослідження вмісту нітросполук у кореневищі з корінням виду *Plantago L.* і відварів з цього виду сировини наведено у таблиці 2.

При визначенні безпечності рослинної сировини зазвичай використовують показники гранично допустимих концентрацій (ГДК), що встановлюють вміст нітратів у питній воді для населення (10 мг/л) та рослинних продуктах сільського господарства (350 мг/кг).

Отримані експериментальні дані свідчать, що вміст нітратів у досліджуваних зразках рослинної сировини видів роду *Plantago L.* складав від 88,44±8,86 мг/кг до 320,64±32,98 мг/кг, що не перевищувало загальних санітарних норм ГДК.

Накопичення нітратів у кореневищах з корінням було суттєво вищим, ніж у траві, що пояснюється більшою інтенсивністю поглинання сполук з ґрунту. Перехід нітратів до настоїв і відварів становив від 46% до 76% від їх концентрації у лікарській сировині.

Отже, контроль вмісту нітратів у рослинній сировині

видів роду *Plantago L.* дає можливість суттєво підвищити якість і безпечність застосування лікарських засобів на її основі.

Висновки

1. Види роду *Plantago L.* накопичують антропогенно небезпечні нітрати у надземних і підземних органах рослин.

2. Ступінь накопичення нітратів у рослинній сировині зумовлений видом рослини, регіоном заготівлі, умовами зростання, наявністю джерел антропогенного забруднення.

3. При виготовленні екстемпоральних лікарських засобів визначають перехід у склад лікарських форм до 76% нітратів, що може бути шкідливим для організму людини.

4. Лікарську рослинну сировину видів роду *Plantago L.* та лікарські засоби на її основі необхідно контролювати на вміст нітратів.

Список літератури

1. Артамонов В.И. Растение и чистота природной среды / В.И. Артамонов. – М.: Наука, 1986. – 172 с.
2. Влияние экологических загрязнений на качество растительного сырья и препаратов / А.В. Мазулин, Н.А. Калошина, Ю.М. Пискун, Л.П. Осаул // Лекарства – человеку: Сб. науч. трудов по матер. V Междунар. науч.-практ. конф., (Каунас, 3–5 ноября 1997 г.) . – Каунас, 1997. – Т. 5. – С. 255–256.
3. Двораковский М.С. Экология растений / М.С. Двораковский. – М.: Высш. шк., 1983. – 190 с.
4. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
5. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині: Навч. посіб. / А.Я. Кобзар. – К.: Медицина, 2007. – 543 с.
6. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев. – М.: Эксмо-Пресс, 2000. – 992 с.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. – К.: Українська енциклопедія, 1992. – 543 с.
8. Мазулин А.В. К определению содержания нитратов в растительном сырье / А.В. Мазулин, Н.А. Калошина, Секлави Фадель Рида // Лекарства – человеку: Сб. науч. трудов по мат. междунар. конф., Харьков (3–5 окт. 1996 г.). – Х., 1996. – С. 195–197.
9. Мазулин А.В. Экологическая оценка лекарственного сырья – важный фактор совершенствования его стандартизации / А.В. Мазулин, Н.А. Калошина, В. С. Доля // Человек и его здоровье: Сб. научн. работ. – Курск, 1999. – Вып. 2. – С. 243–244.
10. Мазулін Г.В. Екологічний моніторинг лікарських рослин / Г.В. Мазулін, А.В. Мазулін, Муїз Мохамед // Мат. 11 з'їзду Українського ботанічного товариства (Харків, 25–27 вересня 2001 р.). – Х., 2001. – С. 228.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2002. – Т. 1. – 540 с.
12. Оленников Д.Н. Подорожник большой (*Plantago major L.*). Химический состав и применение / Д.Н. Оленников, А.В. Samuelsen, Л.М. Танхаева // Химия растит. сырья. – 2007. – №2. – С. 37–50.
13. Оленников Д.Н. Методика количественного определения суммарного содержания органических кислот в растительном сырье / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева, Г.Г. Николаева // Растительные ресурсы. – 2004. – Т. 40. – С. 112–117.
14. Опополь Н.И. Нитраты (гигиенич. аспекты проблемы) / Н.И. Опополь, Е.В. Добрянская. – Кишинева: Штиинца, 1986. – 114 с.
15. Определитель высших растений Украины / [Доброчаева Д.Н., Котов М.И., Прокудин Ю.Н. и др.]; под ред. Ю.Н. Прокудина. – К.: Наук. думка, 1987. – 548 с.
16. Палов М. Энциклопедия лекарственных растений / Палов М.; пер. с нем., предисл. И.А. Губанова – М.: Мир, 1998. – 468 с.
17. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства / Под ред. А.П. Арзамасцева, И.А. Самылиной. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 288 с.
18. Рандушка Д. Цветовой атлас растений / Д. Рандушка, Л. Шемшак, И. Габерова. – Братислава: Обзор, 1990. – 411 с.
19. Цвелев Н.Н. Определитель сосудистых растений Северо-Западной России. – СПб.: Изд-во СПУВА, 2000. – 781 с.
20. Экологический контроль лекарственного растительного сырья по содержанию нитратов / А.В. Мазулин, Н.А. Калошина, В.С. Доля, Секлави Фадель Рида // Достижения сучасної фармації – в медичну практику (Харків, 10–12 жовт., 1996). – Х., 1996. – С. 162–163.
21. Comparative study of some polyphenols in *Plantago* species / T. Jankovic, G. Zdunic, I. Beara, K. Balog and other. // Biochemical Systematics and Ecology. – 2012. – V. 42. – P. 69–74.
22. Samuelsen A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* / A.B. Samuelsen // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – V. 71. – P. 1–21.
23. Samuelsen A. B. Isolation and parvition characterization of biologically active polysaccharides from *Plantago major* / A.B. Samuelsen, B.S. Paulsen, J.K. Wold // Carbohydrates Polymers. – 1996. – V. 30. – P. 37–44.

Відомості про авторів:

Хортецька Т.В., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
 Мазулін О.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
 Мазулін Г.В., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ.
 Смойловська Г.П., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.
 Логвін П.А., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 12.11.2012 р.



О.Ю. Тозюк, Г.І. Степанюк

Порівняльна оцінка впливу сполуки KB-28 і бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ключові слова: циркуляторна ішемія головного мозку, похідні 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну, бемітил, динамічна та статична витривалість організму.

Курсове 15-денне введення щурам з моделлю циркуляторної ішемії головного мозку натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) (1,7 мг/кг в/ч), аналогічно бемітилу (32 мг/кг в/ч), супроводжувалося підвищенням динамічної (плавальна проба) та статичної (стрижень, що обертається) витривалості організму тварин, що свідчить про наявність у досліджуваних речовин протиішемичного (протигіпоксичного) ефекту, який більшою мірою проявився на 5 добу експерименту.

Сравнительная оценка влияния соединения KB-28 и бемитила на физическую выносливость крыс с экспериментальной ишемией головного мозга

О.Ю. Тозюк, Г.И. Степанюк

Курсовое 15-дневное введение крысам с моделью циркуляторной ишемии головного мозга натрий 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата (соединение KB-28) (1,7 мг/кг в/б), аналогично бемитила (32 мг/кг в/б), сопровождалось повышением динамической (плавательный тест) и статической (вращающийся стержень) выносливости организма животных, что может свидетельствовать о наличии у исследуемых веществ противоишемического (противогипоксического) эффекта, который в большей степени проявился на 5 сутки эксперимента.

Ключевые слова: циркуляторная ишемия головного мозга, производные 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназолина, бемітил, динаміческая и статическая выносливость организма.

Comparative evaluation of the effect of compounds KB-28 and bemetyl on the physical endurance of rats with experimental cerebral ischemia

О.У. Тоюзук, Г.І. Степанюк

A course 15-day insert of sodium 2-(tetrazol-[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetate (compound KB-28) (1,7 mg/kg i/p) to the rats with a model of the circulatory cerebral ischemia, similar to bemetyl (32 mg/kg i/p) was accompanied by an increase of the dynamic (swimming test) and static (rotated rod) endurance of animals, which may indicate the presence of these substances antianginal (antihypoxic) effect, which is more manifested by 5th day of the experiment.

Key words: circulatory cerebral ischemia, derivatives 5-R-thio-tetrazolo[1,5-c]quinasoline, bemetyl, dynamic and static endurance.

Відомо, що гіпоксія – це універсальний патологічний процес, який є пусковим механізмом розвитку багатьох функціонально-метаболічних порушень в організмі, що формуються на системному рівні. Етіологічні фактори, здатні викликати гіпоксичні стани, досить різноманітні: захворювання серцево-судинної системи та органів дихання, порушення функцій залоз внутрішньої секреції, важкі фізичні навантаження, несприятливі умови праці (райони високогір'я, шахти, надзвичайні ситуації тощо) [2,5,6]. Важливе значення має тривалість і вираженість кисневого голодування, від чого залежить ступінь порушень енергетичного обміну й активації вільнорадикальних процесів в організмі. В першу чергу, енергодефіцит позначається на функціонуванні клітин мозку, що може викликати їх незворотне пошкодження та загибель [6,7,8]. Ця проблема набуває особливої значущості, враховуючи поширеність цереброваскулярної патології, летальність від якої посідає одну з лідируючих позицій у структурі загальної смертності й інвалідизації [1,5].

Для усунення і, за можливості, запобігання наслідкам кисневої недостатності у клініці широко використовують препарати з групи антигіпоксантів [6,9]. Проте їх дія проявляється не при всіх видах гіпоксії і не завжди забезпечує достатній рівень працездатності людини в ускладнених умовах.

У зв'язку з цим, важливим є не лише забезпечення виживання людини, але й збереження її працездатності в умовах гіпоксії, що можна досягти шляхом застосування препаратів з групи актопротекторів, головним завданням яких є підтримка належного рівня рухової активності організму в екстремальних умовах [2,6]. Обмеження сучасних актопротекторів майже одним бемітилом, наявність у нього побічних ефектів (гастралгії, гіперемія обличчя, порушення структури поведінки тощо) [2,9,11] та вузького діапазону терапевтичної дії спонукає до пошуку нових речовин з актопротекторними властивостями, придатних для створення нового лікарського засобу із зазначеною активністю.

У попередніх дослідженнях у процесі фармакологічного скринінгу актопротекторної активності у ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну встановили, що спроможність підвищувати фізичну витривалість організму (плавальний тест) найбільше притаманна натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполуці KB-28) [10].

У зв'язку з цим певний інтерес становила оцінка актопротекторної дії сполуки KB-28 у порівнянні з бемітилом в ускладнених умовах експерименту, зокрема на моделі гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Мета роботи

Дати порівняльну оцінку впливу натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на фізичну витривалість щурів з експериментальною ішемією головного мозку.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на 28 нелінійних білих щурах-самцях масою 170–180 г. Тварин утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі, за природної зміни дня і ночі. Усі втручання здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986). Щурів розподілено на 4 групи по 7 особин у кожній: I – інтактні тварини; II – щури з ГПМК без корекції (контроль); III – тварини з ГПМК, яким протягом 15 діб у лікувальному режимі внутрішньочеревинно (в/ч) вводили бемітил у дозі 32 мг/кг; IV – щури з ГПМК, яким протягом всього експерименту в/ч вводили сполуку KB-28 (1,7 мг/кг). Досліджувані речовини застосовували в дозах, які дорівнювали їх ED_{50} за плавальним тестом. Циркуляторну ішемію мозку моделювали шляхом односторонньої оклюзії правої загальної сонної артерії до її біфуркації. Накладання лігатур проводили в умовах тіопенталового наркозу (25 мг/кг, в/ч). Оклюзію здійснювали при виході тварин з наркозу, коли вони перебували у стані поверхневої седатії. Динамічну витривалість тварин досліджували за показниками плавального тесту у воді при 24–26°C з додатковим

10% навантаженням, що кріпили до кореня хвоста. Реєстрували тривалість (хв) плавання до появи ознак повної втоми, що проявлялось відмовою від подальшого плавання та 10-секундним занурюванням тварини під воду [4]. Статичну витривалість організму щурів з ГПМК оцінювали за тривалістю (с) утримування щурів на стрижні, що обертається зі швидкістю 15 об/хв [3]. Дослідження проводили через 3–4 год після останнього введення речовин на 5 та 15 добу експерименту, що, за даними спеціалізованої літератури, характеризуються найвиразнішими змінами в біоенергетичних показниках ішемізованого мозку [1]. Досліджувані сполуки розчиняли в ізотонічному розчині натрію хлориду, тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Цифрові дані обробляли за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$. Отримані дані наведено у таблиці 1 і 2.

Результати та їх обговорення

Здійснене дослідження показало, що циркуляторна ішемія головного мозку, викликана односторонньою оклюзією загальної сонної артерії, призводить до значного зниження динамічної та статичної витривалості щурів з ГПМК без корекції, особливо вираженого на 5 добу спостереження. При дослідженні фізичної працездатності тварин у зазначений термін експерименту встановлено вірогідне зменшення тривалості плавання відносно інтактних щурів на 32% та часу утримування на стрижні, що обертається, на 40% (табл. 1 і 2). Отримані результа-

Таблиця 1

Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на тривалість плавання щурів з ГПМК ($M \pm m$, $n=7$)

Група	Доза, мг/кг	5 доба		15 доба	
		Тривалість плавання, хв	Динаміка, %	Тривалість плавання, хв	Динаміка, %
Інтактні тварини		8,86 ± 0,36	-	7,89 ± 0,25	-
Контроль (ГПМК без корекції)		6,06 ± 0,13*	-32 ⁱ	8,53 ± 0,23	+8,0 ⁱ
ГПМК+KB-28	1,7	12,65 ± 0,28*#	+109 ^k	10,91 ± 0,25*#	+28 ^k
ГПМК+бемітил	32,0	11,97 ± 0,24*#	+98 ^k	10,59 ± 0,31*	+24 ^k

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно відповідної інтактної групи; # – $p \leq 0,05$ відносно відповідного контролю; i – динаміка відносно інтактної групи; k – динаміка відносно контрольної групи.

Таблиця 2

Вплив натрію 2-(тетразолол[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука KB-28) та бемітилу на статичну витривалість щурів з ГПМК ($M \pm m$, $n=7$)

Група	Доза, мг/кг	5 доба		15 доба	
		Тривалість утримування на стрижні, с	Динаміка, %	Тривалість утримування на стрижні, с	Динаміка, %
Інтактні тварини		108,14 ± 1,21	-	164,43 ± 1,81	-
Контроль (ГПМК без корекції)		64,71 ± 2,27*	-40 ⁱ	148 ± 2,57*	-10 ⁱ
ГПМК+KB-28	1,7	136,14 ± 1,66*#	+110 ^k	274,86 ± 1,81*#	+85 ^k
ГПМК+бемітил	32,0	126,29 ± 1,81*#	+95 ^k	263,14 ± 2,42*#	+78 ^k

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно відповідної інтактної групи; # – $p \leq 0,05$ відносно відповідного контролю; i – динаміка відносно інтактної групи; k – динаміка відносно контрольної групи.

ти свідчать про негативний вплив гіпоксичного ураження головного мозку на фізичну витривалість організму.

На 15 добу експерименту у щурів контрольної групи мало місце практично повне відновлення динамічної витривалості при певному зниженні (на 10% відносно інтактної групи, $p < 0,05$) статичної витривалості.

Лікувальне введення тваринам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (КВ-28) так само, як і еталонного актопротектора, супроводжувалось зростанням як динамічної, так і статичної витривалості щурів, що було особливо виразним на 5 добу експерименту. В цей час тривалість плавального тесту під дією вказаних речовин зростає відповідно на 109% та 98% відносно контролю, а час утримування на стрижні, що обертається, відповідно на 110% та 95%.

На 15 добу експерименту зростання динамічної витривалості організму при ГПМК на фоні застосування обох досліджуваних сполук було менш інтенсивним (відповідно на 28% та 24% від контролю). При цьому зберігалось достатньо виразне підвищення статичної витривалості під впливом КВ-28 і бемітилу відповідно на 85% і 78%.

Оцінюючи результати виконаного дослідження, можна зазначити, що курсове 15-денне введення щурам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату

(сполука КВ-28) в дозі 1,7 мг/кг в/ч так само, як і референс-препарату (32 мг/кг в/ч), сприяє відновленню як динамічної, так і статичної витривалості організму. Це може бути свідченням наявності у зазначених речовин протиішемичного (протигіпоксичного) ефекту. Враховуючи церебропротекторну активність бемітилу [2,11], можна припустити, що сполуці КВ-28 також притаманна захисна дія на ішемізований мозок.

Зіставляючи дози обох досліджуваних речовин, можна зазначити, що сполука КВ-28 у 19 разів переважає бемітил за протиішемичною активністю. Результати дослідження вказують на перспективність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей і безпечності натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (сполука КВ-28) на предмет придатності для створення на її основі нового лікарського засобу.

Висновки

Лікувальне 15-денне введення щурам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату (КВ-28) (1,7 мг/кг в/ч), як і бемітилу (32 мг/кг в/ч) сприяє підвищенню динамічної і статичної витривалості організму.

За ефективністю у заданих умовах експерименту натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (сполука КВ-28) зіставляюваний з референс-препаратом.

Список літератури

1. *Беленичев И.Ф.* NO-модулирующая активность тиоцетама: возможный механизм нейропротекторного действия / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Ю.М. Колесник и др. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, №5. – С. 119–121.
2. Бемитил (bemitylum) – антигипоксикант, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюлл. / Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лыжиков и др. – К., 2001. – 44 с.
3. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. – М.: «Медицина», 1974. – 142 с.
4. *Головенко М.Я.* Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Метод. реком. ДФЦ МОЗУ / М.Я. Головенко – К.: Авіцена, 2002. – 18 с.
5. *Гринь В.К.* Восстановление двигательных и когнитивных функций у крыс после фокальной экспериментальной ишемии при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / В.К. Гринь, А.Г. Попандоуполо, Б.Б. Ивнев, Р.М. Радык // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – №1–2. – С. 45–48.
6. *Коваль И.В.* Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский, В.П. Кутняк // Спортивна медицина. – 2008. – №1. – С. 36–41.
7. *Колесник Ю.М.* Биохимические механизмы регуляции продукции энергии в условиях экспериментальной острой церебральной ишемии / Ю.М. Колесник, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и соавт. // Доповіді Національної академії наук України. – 2011. – №9. – С. 165–170.
8. *Кульчицький О.К.* Активність процесів перекисного окислення ліпідів та окисної модифікації протеїнів у щурів різного віку за умов дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії / О.К. Кульчицький, Р.І. Потепенко, С.М. Новикова, М.К. Бурчинська // Проблеми старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, №3. – С. 291–301.
9. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
10. *Степанюк Г.І.* Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну / Г.І. Степанюк, О.Ю. Тозюк, О.Ю. Воскобойнік, С.І. Коваленко, Н.Г. Черноіван // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – №5. – С. 59–61.
11. *Шабанов П.Д.* Нейропротектор Метапрот: механизм действия и новые клинические направления использования / П.Д. Шабанов // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 140–144.

Відомості про авторів:

Тозюк О.Ю., асистент каф. фармації ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
Степанюк Г.І., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Надійшла в редакцію 18.03.2013 р.

М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова, Б.С. Бурлака, Є.К. Михальченко

Дериватографічне дослідження умов взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: синтез, дериватографічний аналіз, ксантин.

На основі дериватографічного дослідження визначено оптимальні умови отримання важливого проміжного продукту синтезу 3-бензилксантину – N-(6-аміно-1-бензил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідиніл-5)-2-гідроксиацетоаміду шляхом сплавлення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою.

Дериватографическое исследование условий взаимодействия 5,6-диамино-1-бензилурацила с гликолевой кислотой

М.В. Дьячков, А.С. Шкода, Е.В. Александрова, Б.С. Бурлака, Е.К. Михальченко

На основании дериватографического исследования определены оптимальные условия получения важного промежуточного продукта синтеза 3-бензилксантина – N-(6-амино-1-бензил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-5)-2-гидроксиацетоамида путем сплавления 5,6-диамино-1-бензилурацила с гликолевой кислотой.

Ключевые слова: синтез, дериватографический анализ, ксантин.

Derivatographic study of the conditions of interaction of 5,6-Diamino-1-benzyluratsila with glycolic acid

M.V. Deacons, A.S. Skoda, E.V. Alexandrov, B.S. Burlaka, E.K. Mikhalkhanka

Using derivatographic method, optimal conditions for preparation of N-(6-amino-1-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinyl-5)-2-hydroxyacetomid - an important intermediate for 3-benzylxanthine synthesis by fusing of 5,6-diamino-1-benzyluracil with glycolic acid were identified.

Key words: synthesis, derivatographic analysis, xanthine.

Раніше [1–3] описано методи отримання 7,8-дизамінованих 3-арилксантинів. При цьому застосовано відомий ретросинтетичний підхід до побудови ксантинового біциклу. У якості вихідних сполук використовували N-арилкарбаміди, циклізацією яких отримано відповідні 6-амінопіримідини. Подальше нарощування імідазольного кільця виконано згідно до методу Траубе [4], в основі якого лежить взаємодія 1-R-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою.

Найцікавішим і найменш вивченим за даними літературних джерел є процес конденсації діамінопіримідину з гліколевою кислотою, оскільки зазначена взаємодія перебігає при сплавленні реагентів, що перебувають у твердих фазах, і температурний режим процесу може суттєво впливати на кінцеві виходи продуктів реакції. На наш погляд, найдоцільнішим у визначенні оптимальних умов реакції є застосування дериватографічного аналізу, оскільки цей експрес-метод органічного синтезу [5] дозволяє при мінімальних навантаженнях реагентів простежити поведінку досліджуваних речовин у широкому діапазоні температур й у випадку їх міжмолекулярної взаємодії визначити оптимальний температурний режим процесу.

Мета роботи

Підбір оптимальних умов проведення регіоспецифічної реакції взаємодії 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою за допомогою методу дериватографічного аналізу з квантово-механічним поясненням напрямку перебігу процесу.

Матеріали і методи дослідження

Дериватографічне дослідження виконано із застосуванням приладу Shimadzu DTG-60 (Японія) у фізико-хімічній лабораторії ЦНДЛ ЗДМУ.

Умови виконання експерименту (повітряна атмосфера):

- діапазон температур – 20–350°C
- швидкість нагрівання – 10°C/хв
- маса зразка – 9,903 мг (співвідношення кількості речовини реагентів 1-бензил-5,6-діаміноурацилу: гліколева кислота становить 1:1,5 моль, що відповідає даним спеціалізованої літератури [6,7]).

Результати та їх обговорення

Як свідчить дериватограма сплавлення (рис. 1), у досліджуваному процесі можна виділити наступні стадії:

- Перехід гліколевої кислоти в рідинну фазу (пік А);
- Розчинення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу в гліколевій кислоті (відрізок А-В);
- Конденсація вихідних сполук з елімінацією молекули води (ділянка С);
- Плавлення з розкладом продукту реакції за температури 252,85°C (пік D).

Дані, наведені на рис. 1, свідчать, що взаємодія вихідних сполук є екзотермічним процесом, ентальпія (ΔH), розрахована за різницею в показниках кривої ДТА (початку та закінчення процесу, ділянка С), перерахована в системі одиниць, і становила -15,19 кДж/моль, що відповідає енергетичному діапазону реакцій нуклеофільного заміщення [8]. Також за аналізом ділянки С (крива TGA) встановлено, що процес взаємодії реагентів перебігає з втратою маси зразка ($\Delta m = 6,06\%$), що відповідає елімінації однієї молекули води на стехіометричну суміш молекул реагентів (Δm теоретична = 5,9%). Загальна втрата маси зразка, що становить 15,68%, складається з наступних процесів: висушування гігроскопічної гліколевой кислоти, процесу відщеплення води при взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою та випаровування надлишку гліколевой кислоти.

На основі дериватографічного дослідження мож-

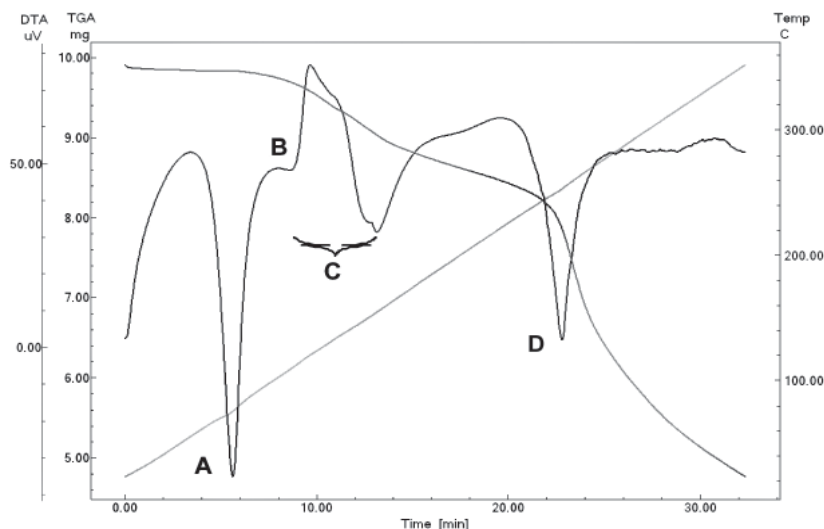


Рис. 1. Дериватограма сплавлення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою.

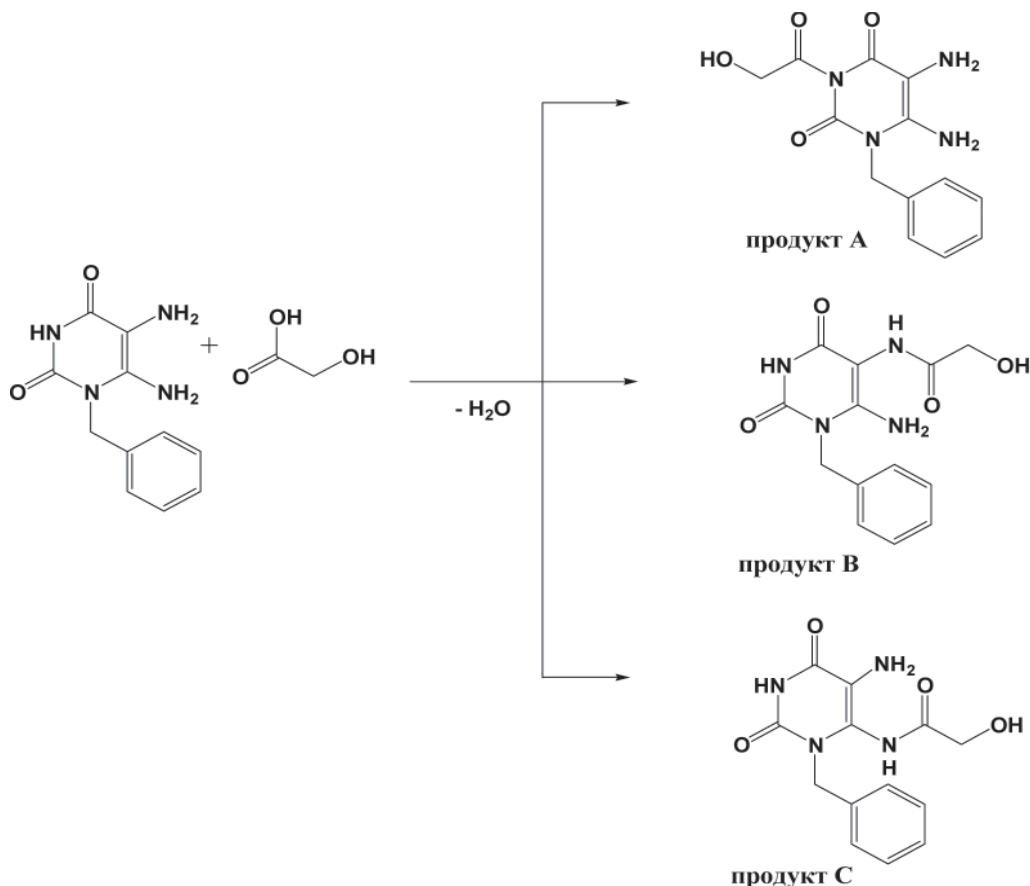
на зробити висновок, що взаємодія 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою відбувається при сплавленні твердих реагентів у діапазоні температур 111,79–154,25°C (температурний максимум закінчення процесу – 119,97°C).

Оскільки молекула 5,6-діаміно-1-бензилурацилу містить три нуклеофільні центри – імідний атом Нітрогену в положенні 3, а також аміногрупи в 5 і 6 положеннях – електрофільна атака можлива за трьома напрямками (схема 1).

Для вивчення регіоспецифічності перебігу реакції виконано *in silico* розрахунки теплот утворення (ΔH) реагентів і ймовірних ізомерних продуктів у програмному комплексі WinMorac (ver 7.2, предиктор – Heat of Formation, напівемперичні методи AM1, NMDO та PM3) [9].

Загальновідомо [10], що чим менше значення теплоти утворення, тим вірогіднішим є існування цієї молекули. При порівнянні енергій утворення ізомерів А, В і С можна зробити висновок про їх відносну стабільність – термодинамічно вигідним є ізомер В, який має найменші значення теплот утворення (табл. 1).

Схема 1



Таблиця 1

Квантово-механічні розрахунки термодинамічних параметрів взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою

Метод	ΔH_1^* , кДж/моль	ΔH_2^{**} , кДж/моль	$\Delta H_{\text{вода}}^{***}$, кДж/моль	ΔH_A , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції А}^1}$, кДж/моль	ΔH_B , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції В}^1}$, кДж/моль	ΔH_C , кДж/моль	$\Delta H_{\text{хім. р-ції С}^1}$, кДж/моль
AM1	-90,75	-581,20	-285,83	-374,59	11,53	-435,30	-49,18	-412,00	-25,88
NMDO	-57,32	-581,20	-285,83	-334,30	18,39	-368,40	-15,71	-364,18	-11,48
PM3	-74,48	-581,20	-285,83	-440,53	-70,68	-482,21	-112,36	-472,67	-102,82

Примітка: * – ΔH_1 – стандартна ентальпія утворення 5,6-діаміно-1-бензилурацилу, ** – ΔH_2 – стандартна ентальпія утворення гліколевої кислоти за даними [11], *** – $\Delta H_{\text{вода}}$ – стандартна ентальпія утворення рідкої води за даними [12].

Надалі згідно з рівнянням Гесса:

$$\Delta H_{\text{хімічної реакції}} = \sum \Delta H_{\text{продуктів}} - \Delta H_{\text{реагентів}}$$

розрахували значення $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$, що супроводжують утворення ізомерних структур А, В і С (табл. 1).

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, найближчі значення $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$, що відповідають експериментально визначеним на підставі дериватографічного дослідження, мають розрахунки за методом NMDO (експериментальне $\Delta H = -15,19$ кДж/моль і розрахункове $\Delta H = -15,71$ кДж/моль відповідно).

Застосування визначеного за допомогою дериватографічного дослідження температурного режиму взаємодії 1-бензил-5,6-діаміноурацилу з гліколевою кислотою дозволило при подальшій циклізації інтер-

медіата за наявності луку підвищити вихід 3-бензил-8-гідроксиметилксантину [6,7].

Висновки

Методом дериватографії визначено температурний режим перебігу реакції взаємодії 5,6-діаміно-1-бензилурацилу з гліколевою кислотою. Показано, що подолання енергетичного бар'єра міжмолекулярної взаємодії відбувається при температурі 119,97°C.

Квантово-хімічні розрахунки $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$ здійснено в програмному комплексі WinMorac (ver 7.2, предиктор – Heat of Formation, напівемпіричні методи AM1, NMDO та PM3) показують, що взаємодія відбувається за атомом Нітрогену аміногрупи в положенні 5. При цьому значення $\Delta H_{\text{хімічної реакції}}$ отримане методом NMDO, має найменшу відмінність від експериментально отриманого.

Список літератури

1. Синтез і фізико-хімічні властивості 7-заміщених 3-арил(аралкіл)-8-гідроксиметилксантинів / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова [та ін.] // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики. – 2012. – №3 (10). – С. 49–52.
2. Синтез і фізико-хімічні властивості гідразидів та іліденгідразидів 3-арил(аралкіл)ксантиніл-8)метилгіоацетатних кислот / М.В. Дячков, О.С. Шкода, К.В. Александрова [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2012. – №3 (72). – С. 53–57.
3. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фарм. та мед. науки і практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 104–108.
4. Zerong Vang. Traube Purine Synthesis. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Zeron Vang. – 1st ed. – John Wiley & Sons, 2010. – P. 2789–2792.
5. Козлов А.С. Дериватография в органическом синтезе / А.С. Козлов, С.В. Пирогов, И.В. Целинский // Сб. мат. V молодежной научной школы-конференции по органической химии. – 2002. – С. 267.
6. Пат. України 54957 МПК С 07 D 473/00. Водорозчинні солі 3-бензилксантиніл-8-метилгіоацетатної кислоти, які виявляють антиоксиданту дію / Александрова К.В., Беленічев І.Ф., Шкода О.С., Бухтіярова Н.В., Левіч С.В. (Україна). – № u201007741; Заяв. 21.06.2010; Опубл. 25.11.2010. Бюл. №22.
7. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилгіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К.В. Александрова, С.В. Левіч, О.С. Шкода [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2011. – Вип. XXIV, №2. – С. 104–108.
8. Carey Francis A. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms / Carey Francis A., Sundberg Richard J. – 5th ed. – Springer, 2007. – 1200 p.
9. http://www.psu.ru/science/soft/winmopac/index_e.html
10. Карапетьянц М.Х. Химическая термодинамика / М.Х. Карапетьянц. – 4-е изд. – М.: КД ЛИБРОКОМ, 2013. – 584 с.
11. Dorofeeva O. NIST-JANAF Thermochemical Tables. I. Ten Organic Molecules Related to Atmospheric Chemistry / O. Dorofeeva, V. Novikov, D. Neumann // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2001. – Vol. 30, №2. – P. 488.
12. Рабинович В.А. Краткий химический справочник / В.А. Рабинович, З.Я. Хавин. – М.: Химия, 1991. – 432 с.

Відомості про авторів:

Дячков М.В., аспірант каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.
Александрова К.В., д. хім. н., професор, зав. каф. біологічної хімії та лабораторної діагностики ЗДМУ.
Шкода О.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
Бурлака Б.С., к. фарм. н., асистент каф. технології ліків ЗДМУ.
Михальченко Є. К., студент 3 курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.

Саад Хайдар, А.И. Северина, В.А. Георгиянц

Разработка новой методики синтеза

1-замещенных производных 1H-тетразол-5-тиола

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: синтез, 1-замещенные тетразол-5-тиолы.

Разработана новая методика и осуществлен синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола с использованием тетраметилтиурам-дисульфида в качестве исходного реагента и выделением 1,1-диметил-3-замещенных производных тиомочевин в качестве промежуточных продуктов. Структура синтезированных соединений доказана данными ¹H ЯМР спектроскопии и встречным синтезом.

Розробка нової методики синтезу 1-заміщених похідних 1H-тетразол-5-тіолу

Саад Хайдар, А.І. Северина, В.А. Георгіянци

Розроблено нову методику та здійснено синтез похідних 1-арил(алкіл)-1H-тетразол-5-тіолу з використанням тетраметилтиурамдисульфідну як вихідного реагента і виділенням 1,1-диметил-3-заміщених похідних тиосечовини в якості проміжних продуктів. Будову синтезованих сполук доведено даними ¹H ЯМР спектроскопії та зустрічним синтезом.

Ключові слова: синтез, 1-заміщені тетразол-5-тіоли.

Development of a new method of synthesis of 1-substitution derivatives of 1H-tetrazole-5-thiol

Saad Haidar, A.I. Severina, V.A. Georgiyants

The new protocol for synthesis of 1-aryl(alkyl)-1H-tetrazole-5-thiol derivatives using tetramethylthiuramdisulphide as an initial reagent was proposed. 1,1-dimethyl-3-substituted derivatives of thiourea were isolated as intermediate products. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR-spectroscopy and alternative synthesis.

Key words: synthesis, 1-substituted tetrazole-5-thiols.

В последние годы опубликовано множество работ по химии производных тетразолов, которые широко изучают в связи с их функциональностью и разнообразным спектром практического применения. Особый интерес ученых обусловлен, в первую очередь, широким кругом фармакологической активности. В ряду производных тетразола обнаружены потенциальные противовирусные [1], противовоспалительные [2], противоастматические [3], анальгетические [4], противогрибковые [5] и другие средства. Кроме того, в медицинской практике уже применяются препараты, действующим веществом в которых являются производные тетразола, например, Losartan и его аналоги (Ripisartan, Valsartan) – антагонисты ангиотензина I [6], Latamoxef – антибиотик цефалоспоринового ряда [7].

Единственным способом синтеза 1-алкил(арил)-1H-тетразол-5-тиолов длительное время было присоединение солей азотистоводородной кислоты к соответствующим тиоцианатам в ДМФА или водном диоксане [8]. На данный момент самым распространенным методом получения тетразол-5-тиолов является взаимодействие производных изотиоцианатов с азидом натрия в водной среде при нагревании [9]. Сложность данного метода заключается в труднодоступности изотиоцианатов: коммерческие образцы дорогостоящие, а методики получения многостадийные, трудоемкие и длительные [9]. Тетразол-5-тиолы также можно получить в несколько этапов из алкил(арил)-тиосемикарбазида, бензилхлорида, натрия нитрита со строгим соблюдением температурных режимов [10]. Метод также является до-

статочно трудоемким и требует использования большого количества вспомогательных реактивов и растворителей. Поэтому разработка новых методов получения тетразол-5-тиолов остается актуальной.

Цель работы

Разработка альтернативной методики и синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола, изучение их физико-химических показателей.

Материалы и методы исследования

Изучение некоторых физико-химических свойств синтезированных соединений проводили в соответствии с методиками, приведенными в Государственной Фармакопее Украины. Температуру плавления определяли капиллярным способом на приборе ПТП (М). Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью элементного анализатора Elementar Vario L cube. ¹H ЯМР-спектры синтезированных соединений записаны на приборе Bruker-300, рабочая частота 300 МГц, растворитель ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Индивидуальность доказана с помощью тонкослойной хроматографии, которую проводили на пластинках для тонкослойной хроматографии «Silufol» в системе бутанол-уксусная кислота-вода (40:10:1).

1-Фенил-1H-тетразол-5-тиол (4a, табл. 1). К раствору 9,12 мл (0,1 моль) фениламина (2a) в этиловом спирте добавляют 24,0 г (0,1 моль) тетраметилтиурамдисульфида (1) и кипятят с обратным холодильником в течение 5–6 часов до прекращения выделения диметиламина (до отрицательной реакции по лакмусу). Образовавшийся осадок фенилтиомочевини после охлаждения

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений (3 а-к)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Вычислено Найдено %		Формула	Спектры ¹ H ЯМР (δ, м.д.)
			N	S		
3а	89	140-1	15,54 15,59	17,79 17,70	C ₉ H ₁₂ N ₂ S	9,69 (уш. с, 1H, NH), 7,67 (д, 2H, 2,6-H), 7,57 (т, 2H, 3,5-H), 7,33 (т, 1H, 4-H), 2,47 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (с, 3H, CH ₃)
3б	84	144-5	14,42 14,50	16,50 16,45	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S	9,67 (уш. с, 1H, NH), 7,50 (1H, с, 2-H), 7,30 (2H, м, 4,5-H), 7,22 (1H, д, 6-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,47 (с, 3H, CH ₃)
3в	85	143-4	13,45 13,51	15,39 15,32	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ S	9,69 (уш. с, 1H, NH), 7,76 (д, 2H, 3,5-H), 7,48 (д, 2H, 2,6-H), 2,47 (с, 3H, CH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3г	80	144-5	13,45 13,49	15,39 15,30	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,67 (уш. с, 1H, NH), 7,70 (с, 1H, 6-H), 7,42 (д, 1H, 4-H), 7,29 (д, 1H, 3-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃)
3д	79	172-3	13,45 13,52	15,39 15,34	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,70 (уш. с, 1H, NH), 7,68 (с, 1H, 6-H), 7,42 (д, 1H, 4-H), 7,30 (д, 1H, 3-H), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3е	82	142-3	13,45 13,40	15,39 15,30	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	9,72 (уш. с, 1H, NH), 7,52-7,24 (м, 3H, Ar), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,55 (с, 6H, 2CH ₃)
3ж	84	166-7	12,49 12,53	14,29 14,22	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ OS	9,83 (уш. с, 1H, NH), 7,48 (д, 2H, 3,5-H), 7,00 (д, 2H, 2,6-H), 4,03 (к, 2H, OCH ₂), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃), 1,35 (т, 3H, CH ₃)
3з	80	187-9	13,32 13,38	15,25 15,20	C ₁₀ H ₄ N ₂ OS	9,80 (уш. с, 1H, NH), 7,49-7,18 (м, 4H, Ar), 3,75 (с, 3H, OCH ₃), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3и	85	117-8	13,05 13,10	14,93 14,91	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ S	9,88 (уш. с, 1H, NH), 7,57 (д, 2H, 3,5-H), 7,34 (д, 2H, 2,6-H), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)
3к	79	110-1	19,42 19,48	22,23 22,18	C ₈ H ₁₂ N ₂ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH ₂), 5,31 (д, 2H, =CH ₂), 2,45 (с, 6H, 2CH ₃)

реакционной смеси отфильтровывают и сушат. К суспензии 9,01 г (0,05 моль) полученной 1,1-диметил-3-фенилтиомочевины (3а) в воде прибавляют 3,25 г (0,05 моль) азид натрия и кипятят с обратным холодильником в течение 7–10 часов до прекращения выделения диметиламина (до отрицательной реакции по лакмусу). Реакционную смесь отфильтровывают от нерастворимых в воде примесей, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции. После охлаждения реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат. Синтезированное соединение для анализа очищено кристаллизацией из этилового спирта. Соединения (4а-к) получены аналогично.

Результаты и их обсуждения

Как исходный реагент использован тетраметилтиурамдисульфид (1), который в сельском хозяйстве применяют как фунгицид и репеллент насекомых. Предложенный метод обуславливает получение промежуточного продукта 1,1-диметил-3-арил(алкил)тиомочевины (3а-к) путем непосредственного взаимодействия тетраметилтиурамдисульфида (1) с ароматическими аминами (2а-к)

при кипячении 5–6 часов в полярном растворителе, например, метиловом, этиловом, изопропиловом спиртах, этилацетате и других (схема 1).

Полученные несимметричные производные тиомочевины (3а-к) в дальнейших превращениях могут использоваться без дополнительной очистки. Физико-химические характеристики соединений (3а-к) приведены в таблице 1.

Целевые производные 1-арил(алкил)-1*H*-тетразол-5-тиола (4а-к) получены взаимодействием 1,3-замещенных производных тиомочевины (3а-к) с азидом натрия при кипячении в течение 7–10 часов в водной среде. Полученные соединения (4а-к) – белые кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 2), растворимы в органических растворителях, водных растворах щелочей, нерастворимы в воде. В соответствии с предлагаемым методом, оба этапа синтеза проводят до завершения выделения диметиламина, что контролируется лакмусовой бумагой.

Целевые соединения (4а-г) получены также встречным синтезом путем взаимодействия арилизоцианатов с

Схема 1



где R= а Ph, б 3-CH₃Ph, в 4-CH₃Ph, г 2,5-CH₃Ph, д 2,3-CH₃Ph, е 2,6-CH₃Ph, ж 4-OC₂H₅Ph, з 2-OCH₃Ph, и 4-ClPh, к -CH₂CH=CH₂.

азидом натрия при кипячении в водной среде по методике [9] в соответствии со схемой 2.

Смешанная проба синтезированных соединений (4а-г), полученных разными методами, не давала депрессии температуры плавления. Следует отметить, что таким способом можно получить только 1-арилзамещенные производные тетразол-5-тиола. Использование в качестве ключевых интермедиатов ароматических аминов вместо арилизотиоцианатов, кроме того, расширяет возможности введения разных ароматических радикалов в 1 положение тетразолового кольца.

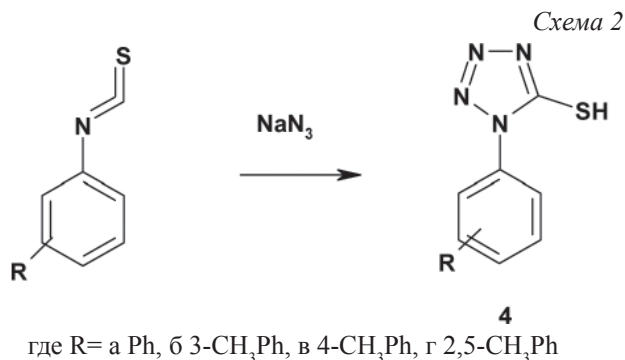


Таблица 2

Физико-химические свойства соединений (4а-к)

Соединение	R	Выход, %	Т.пл., °С	Вычислено Найдено %		Формула	Спектры ¹ H ЯМР (δ, м.д.)
				N	S		
4а	Ph*	77	147-8	31,44 31,50	17,99 17,88	C ₇ H ₆ N ₄ S	14,1 (уш. с, 1H, SH), 7,30 (т, 1H, 4-H), 7,58 (т, 2H, 3,5-H), 7,61 (д, 2H, 2,6-H)
4б	3-CH ₃ Ph	72	161-2	29,14 29,22	16,68 16,62	C ₈ H ₈ N ₄ S	14,2 (1H, с, SH), 7,50 (1H, с, 2-H), 7,30 (2H, м, 4,5-H), 7,22 (1H, д, 6-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃)
4в	4-CH ₃ Ph*	71	154-5	29,14 29,22	16,68 16,60	C ₈ H ₈ N ₄ S	14,51 (уш. с, 1H, SH), 7,80 (д, 2H, 3,5-H), 7,44 (д, 2H, 2,6-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃)
4г	2,5-CH ₃ Ph	70	151-2	27,16 27,28	15,55 15,42	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,41 (уш. с, 1H, SH), 7,71 (с, 1H, 6-H), 7,44 (д, 1H, 4-H), 7,32 (д, 1H, 3-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4д	2,3-CH ₃ Ph	72	158-9	27,16 27,20	15,55 15,44	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,41 (уш. с, 1H, SH), 7,71 (с, 1H, 6-H), 7,44 (д, 1H, 4-H), 7,32 (д, 1H, 3-H), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4е	2,6-CH ₃ Ph	74	152-3	27,16 27,21	15,55 15,43	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 7,50-7,22 (м, 3H, Ar), 2, 45 (с, 3H, CH ₃), 2, 55 (с, 3H, CH ₃)
4ж	4-OC ₂ H ₅ Ph	75	183-4	25,21 25,28	14,43 14,38	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	14,32 (уш. с, 1H, SH), 7,50 (д, 2H, 3,5-H), 7,02 (д, 2H, 2,6-H), 4,03 (к, 2H, OCH ₂), 1,35 (т, 3H, CH ₃)
4з	2-OCH ₃ Ph*	74	139-0	26,90 26,98	15,40 14,37	C ₈ H ₈ N ₄ OS	14,44 (уш. с, 1H, SH), 7,50-7,20 (м, 4H, Ar), 3,75 (с, 3H, OCH ₃)
4и	4-ClPh*	77	178-9	26,35 26,39	15,08 15,00	C ₇ H ₇ ClN ₄ S	14,24 (уш. с, 1H, SH), 7,57 (д, 2H, 3,5-H), 7,34 (д, 2H, 2,6-H)
4к	-CH ₂ CH=CH ₂	70	150-1	39,40 39,51	22,55 22,48	C ₄ H ₆ N ₄ S	14,34 (уш. с, 1H, SH), 5,84 (м, 1H, CH=), 5,16 (д, 2H, =CH ₂), 5,31 (д, 2H, =CH ₂)

Примечание.* – физико-химические характеристики соединений по данным специализированной литературы [9,10].

Для всех синтезированных соединений (4а-к) на ¹H ЯМР-спектрах характерным является наличие сигнала протона меркаптогруппы в слабом поле (14,20–14,51 м.д.) в виде уширенного синглета, а также сигналов ароматических протонов соответствующей интенсивности и мультиплетности (4а-и). На спектре соединения 4к сигнал протона SH= наблюдается в виде мультиплета при 5,84 м.д., а протоны =CH₂ аллильной группы образуют дублет при 5,16 и 5,31 м.д.

Таким образом, разработанная методика позволяет получить широкий ряд 1-арил(алкил)замещенных производных 1H-тетразол-5-тиола с хорошими выходами,

исходя из легкодоступных исходных реагентов и без использования сложной аппаратуры и токсических растворителей.

Выводы

Разработана альтернативная методика получения и осуществлен синтез производных 1-арил(алкил)-1H-тетразол-5-тиола, где в качестве исходного реагента используется тетраметилтиурамдисульфид. Целевые продукты получены с хорошими выходами. Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, ¹H ЯМР спектроскопии и встречным синтезом.

Список литературы

1. Discovery of small-molecule of the ATPase activity of human papillomavirus E1 helicase / A.M. Faucher, P. W. While, C. Brochu, C. Grand-Maitre [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 42, №1. – P. 18–21.
2. Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents / Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39, №3. – P. 249–255.
3. Herr R. 5-Substituted-1H-tetrazoles as Carboxylic Acid Isosteres: medicinal chemistry and synthesis methods / R. Herr // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, №11. – P. 3379–3393.
4. Rajasekara A. Synthesis and analgesic evaluation of same 5-p-(10-phenothiazinyl)ethyl-1-(acyl)-1,2,3,4-tetrazoles / A. Rajasekara, P.P. Thampi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39, №3. – P. 272–279.
5. Synthesis of new substituted tetrazoles having antifungal activity / Upadhayaya R.S., Jain S., Sinha N. [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39, №7. – P. 579–592.
6. Tanaka T. Characterization of the CYP3A4 active site by homology modeling / Tanaka T., Okuda T., Yamamoto Y. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 39. – P. 830–835.
7. Powers R.A. Structure-based approach for binding site identification on AmpC beta-lactamase / Powers R.A., Shoichet B.K. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, №15. – P. 3222.
8. Finnegan W.G. An improved synthesis of 5-substituted tetrazoles / Finnegan W.G. Herry R.A., Lofquist R. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80. – P. 3908–3911.
9. Synthesis of unsymmetrical sulfides derived from tetrazole-5-thiols / A. Hrabalek, L. Pus, V. Baranek et al. // *XTC.* – 2002. – №2. – С. 204–210.
10. Pat. 4110338 US, МКИ С 07 D 254/04, С 07 D 257/ 04. Product and preparation of 1H-tetrazole-5-thiol derivatives / K. Takashi, T. Kunihuko, S. Youichi (US) – № 0518956; заявл. 29.10.1974; опубл. 29.08.1978.

Сведения об авторах:

Саад Хайдар, аспирант каф. фармацевтической химии НФаУ.
Северина А.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии НФаУ.
Георгиянц В.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии НФаУ.

Надійшла в редакцію 08.04.2013 р.

М.М. Сулейман, С.Г. Ісаєв, О.І. Павлій

Синтез і фармакологічна активність похідних 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщених 3-оксо-1,2,-дигідроіндазолу

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: синтез, фармакологічна активність, 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли.

Запропоновано препаративні методи синтезу 7-оксамоїл- і 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу й ІЧ-спектрів. Чистоту контролювали методом тонкошарової хроматографії. Встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну, протизапальну активність. Синтезовані сполуки належать до класу малотоксичних сполук.

Синтез и фармакологическая активность производных 7-оксамоил(сукциноил)замещенных 3-оксо-1,2-дигидроиндазолов

Предложены препаративные методы синтеза 7-оксамоил- и 7-сукциноилзамещенных 3-оксо-1,2-дигидроиндазолов. Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектров. Чистоту контролировали методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую, фунгистатическую, противовоспалительную активность. Синтезированные вещества относятся к классу малотоксичных соединений.

Ключевые слова: синтез, фармакологическая активность, 3-оксо-1,2-дигидроиндазолы.

Synthesis and pharmacological activity of the derivatives of 7-oxamoyl (succinoyl)-substituted 3-oxo-1,2-dihydroindazoles

M.M. Suleiman, S.G. Isayev, A.I. Pavliy

The synthesis of 7-oxamoyl(succinoyl)substituted 3-oxo-1,2-dihydroindazoles was carried out. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and IR spectral data. Purity of synthesized compounds was proved by thin-layer chromatography. It was established that synthesized substances exhibit bacteriostatic, fungistatic, anti-inflammatory activities. The synthesized compounds belong to the class of low-toxic compounds.

Key words: synthesis, pharmacological activity, 3-oxso-1,2-dihydroindazols.

Синтез нових біологічно активних речовин – це пошук альтернативних лікарських засобів, що використовуються для лікування різноманітних хвороб.

Головною проблемою сучасної медицини та фармації є створення лікарських препаратів, що вдало поєднують такі показники, як ефективність і безпечність. На світовому фармацевтичному ринку є безліч ліків для усунення патології різного генезу, але не всі вони спрямовані на покращення якості життя хворого. У світі найрозповсюдженішими хворобами є різноманітні інфекції, мікози та запальні захворювання м'язів і суглобів (колагенози), ревматологічні захворювання [3,7,8]. Отже, особливо актуальним є пошук нових синтетичних сполук, що мають комбіновану антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну дію. З огляду на це, науковий інтерес становлять новосинтезовані 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли.

Мета роботи

Синтез нових 7-оксамоїл- і 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів як потенційних протизапальних, антибактеріальних і протигрибкових засобів.

Матеріали і методи дослідження

Протизапальну активність досліджували за здатністю сполук пригнічувати розвиток набряку при гострому запаленні, яке викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в лапу миші [6]. Досліджувані похід-

ні (I–IX) вводили перорально у дозах 20 мг/кг маси тіла тварини. Препаратом порівняння обрано диклофенак.

Бактеріостатичну активність синтезованих сполук вивчали *in vitro* за методикою двократних серійних розведень [6] у рідкому поживному середовищі.

Гостру токсичність 7-оксамоїл- і 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні [6].

Методика синтезу моноетаноламідів 7-оксамоїл- або 7-сукциноїл-3-оксо-1,2-дигідроіндазолів.

Спосіб А. До розчину 3,01 г (0,01 моль) метилового естеру моноетаноламідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової кислоти або до розчину 3,29 г (0,01 моль) метилового естеру моноетаноламідів 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислоти в 25 мл метанолу додають 0,5 г (0,01 моль) гідразингідрату в 5 мл метанолу. Реакційну суміш нагрівають при температурі 80–100°C протягом 30–40 хвилин. Охолоджують, виливають у воду. Осад відфільтровують, сушать.

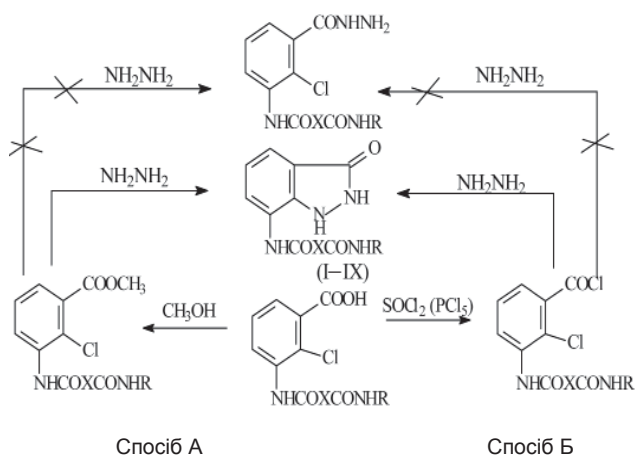
Спосіб Б. До розчину 2,87 г (0,01 моль) моноетаноламідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової кислоти або до розчину 3,15 г (0,01 моль) моноетаноламідів 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислоти в 20 мл бензолу додають 1,77 г (0,025 моль) тіонілхлориду і нагрівають 20 хвилин. Бензол відганяють і додають 1,5 г (0,02 моль) гідразингідрату. Нагрівають 15 хвилин, охолоджують. Осад від-

фільтрують, сушать. Кристалізують з водного діоксану. Сполуки II–V, VII–IX отримують аналогічно.

Результати та їх обговорення

Першочерговою задачею було отримання гідразидів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової та 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислот, але при проведенні реакції гідразинолізу метилових естерів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової та 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислот при нагріванні протягом 30–40 хвилин отримано винятково 7-оксамоїл- і 7-сукциноїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (схема 1).

Схема 1



Примітка: X = 0, (CH₂)₂.

Здійснення реакції гідразинолізу естерів на холоді також не призводило до утворення гідразидів амідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової та 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислот. На наш погляд, легкість процесу циклізації пояснюється реакційною здатністю хлору у другому положенні через збільшення полярності С-СІ за рахунок впливу карбоксильної групи.

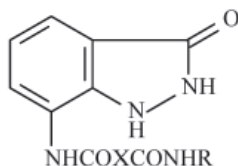
Аналогічні продукти циклізації утворюються при гідразинолізі хлорангідридів цих похідних (спосіб Б) [2]. 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (I–IX) можна синтезувати в одну стадію без виділення відповідного хлорангідриду при безпосередній дії на вихідні алкіламіди 3-карбоксі-2-хлороксанілової та сукцинанілової кислот тіонілхлоридом або пентахлоридом фосфору з подальшим додаванням гідразингідрату. Реакція проходить за 10 хвилин з кількісним виходом.

Будову 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів підтверджено зустрічним синтезом, ІЧ-, ПМР-спектрами, якісними реакціями (негативна реакція на ковалентнозв'язаний хлор), елементарним аналізом. Відсутність в ІЧ-спектрах (табл. 2) смуги поглинання валентних коливань зв'язку С-СІ є доказом утворення гетероциклічної структури.

ІЧ-спектри 7-оксамоїл(сукциноїл)заміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів характеризуються деформаційними та валентними коливаннями основних фрагментів синтезованих речовин: вторинна аміногрупа – 3355–3308 см⁻¹ (ν_{NH}), 1585–1570 см⁻¹ (δ_{NH}), карбонільна група - 1720-1628 см⁻¹ (ν_{C=O}), метиленова група – 1420–1408 см⁻¹ (δ_{CH₂}), зв'язок С-С – 1602–1596 см⁻¹ (ν_{С-С}) (табл. 1).

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 7-оксамоїл та 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу



Сполука	X	R	Вихід, % ¹	Тпл°С ²	Частота поглинання, см ⁻¹					Rf ³
					ν _{NH}	ν _{C=O}	ν _{С-С}	δ _{NH}	δ _{CH₂}	
I	0	CH ₂ CH ₂ OH	92/95	240-244	3325 3290	1670 1634	1596	1585	1418	0,72
II	0	C ₃ H ₇ -i	90/95	209-212	3355 3322, 3232	1714 1682	1602	1572	1412	0,68
III	0	C ₄ H ₉ -н	95/98	233-237	3324 3285	1702 1638	1600	1570	1414	0,59
IV	0	CH ₂ C ₆ H ₅	95/98	258-259	3320 3277	1720 1655	1598	1576	1420	0,57
V	(CH ₂) ₂	CH ₃	88/95	272-275	3324 3220, 3155	1690 1650	1596	1572	1410	0,74
VI	(CH ₂) ₂	CH ₂ CH ₂ OH	88/98	217-220	3308 3240	1710, 1638	1598	1570	1410	0,55
VII	(CH ₂) ₂	C ₃ H ₇ -н	92/96	200-202	3334 3218	1702 1640	1600	1576	1416	0,58
VIII	(CH ₂) ₂	C ₄ H ₉ -н	90/95	250-252	3330 3228	1670 1632	1602	1576	1408	0,52
IX	(CH ₂) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	92/95	237-239	3328 3220	1684 1628	1592	1574	1408	0,48

Примітки: ¹чисельник – синтез проводили за способом А, знаменник – за способом Б; ² – кристалізують з водного діоксану; ³ – значення Rf наведено в системі ацетон-етанол-гексан (2:2:0,5).

У ПМР-спектрі моноетаноламідів 7-сукциноіл-3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (VI) інтерпретовано сигнали (Ar-NH), що спостерігаються у вигляді синглету при 10,31 м.ч. (1H, с). Сигнали ароматичних протонів (Ar-H) фіксуються в області 7,51–8,12 м.ч. (3H, м). Фрагмент індазольної групи (-CO-NH-NH-) інтерпретовано у ділянці 6,53 м.ч. у вигляді синглету (2H, с). У спектрі спостерігаються сигнали протонів сукциноільного фрагмента (-CO(CH₂)₂CO-) (4H, с) в області 2,78 м.ч. та -NH(CH₂)₂- групи (5H, с) в області 3,48 м.ч. Протон гідроксильної групи фіксується у вигляді синглету (1H, с) в полі 4,79 м.ч.

Здійснено також хроматографічний контроль реакції гідразинолізу метилового естеру моноетаноламідів 3-карбокси-2-хлороксанілової кислоти при утворенні 7-оксамоїлмоноетаноламідів 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу. Системою для хроматографування обрано метанол-гексан (1:1). Показник R_f відповідного метилового естеру складає 0,58, дигідроіндазолу – 0,41.

Результати мікробіологічного скринінгу (табл. 2) показали, що 7-оксамоїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли (I–IV) відносно золотистого стафілококу, кишкової, сінної та синьогнійної паличок інгібують ріст мікро-

організмів у концентрації 31,2–250 мкг/мл. Наявність високої бактеріостатичної дії на кишкову паличку у синтезованих солей став поштовхом до дослідження сполук (I–IV) на кишкову групу патогенних мікроорганізмів. 7-оксамоїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу виявляють бактеріостатичну та фунгістатичну активність у концентрації 31,2–250 мкг/мл (табл. 2).

Ця група речовин вибірковіше діє на ріст золотистого стафілокока (I–IV), кишкової палички (I, III, IV) і грибів роду *Candida albicans* (МПК=31,2–62,5 мкг/мл).

Результати досліджень свідчать, що солі (II, III, IV) інгібують ріст золотистого стафілокока у концентрації 62,5–250 мкг/мл і не перевищують дію етакридину лактату. Синтезовані сполуки інгібують ріст кишкової палички у концентрації 125–250 мкг/мл. Щодо проти-грибкової активності, то синтезовані сполуки мають помірну дію на гриби роду *Candida* (*Candida albicans*, *Microsporium canis*), референс-препаратом обрано нітрофурал (табл. 2)

За класифікацією К.К. Сидорова, 7-оксамоїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних речовин, їх ЛД₅₀ > 2500 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 2

Біологічна активність 7-оксамоїл(сукциноіл)заміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів

Сполука	Проти-запальна, % у дозі 20 мг/кг	Бактеріостатична, МПК, мкг/мл				Фунгістатична, МПК, мкг/мл		ЛД ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)
		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Echerichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Microsporium canis</i>	
I	27,5	31,2	250	62,5	125	31,2	125	>2500
II	0	62,5	125	125	125	31,2	125	-
III	15,4	125	125	62,5	250	62,5	125	>2500
IV	0	250	125	62,5	250	62,5	250	-
V	0	62,5	250	31,2	125	62,5	125	-
VI	0	31,2	125	125	250	125	125	-
VII	27,8	62,5	250	62,5	500	125	125	>2000
VIII	31,2	125	250	62,5	250	62,5	250	>2000
IX	30,4	125	500	125	250	125	250	>2000
Диклофенак (ЕД ₅₀ =8 мг/кг)	37,5	-	-	-	-	-	-	360
Нітрофурал	-	-	-	-	-	64	-	-
Етакридину лактат	-	31,2	15,6	31,2	62,5	-	-	21*
Мефенамінова кислота у дозі 100 мг/кг	30,0	-	-	-	-	-	-	628
Фурацилін	-	250	250	250	-	64	-	82,5
Стрептоцид	-	250	250	250	-	-	-	-

Примітка: *ЛД₅₀ – при внутрішньочеревинному введенні.

З метою планування фармакологічних досліджень здійснено попередній прогноз біологічної активності синтезованих 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів за допомогою комп'ютерної програми PASS [9]. Результати програми показали, що отримані речовини мають високу вірогідність прояву антиаритмічної, кардіопротекторної, гіпоглікемічної, протизапальної, антимікробної, фунгістатичної, снодійної та жовчогінної дії. Індекс активності сполук знаходиться в інтервалі від 0,445 до 0,855.

Слід відзначити, що сукциноїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазоли проявляють вираженіший протизапальний ефект, ніж вихідні метилові естери [4], а анальгетичну активність синтезовані сполуки не проявляють.

Сукциноїлзаміщені 3-оксо-1,2-дигідроіндазолу (V–IX)

виявляють помірну протизапальну активність, але жодна субстанція (табл. 2) не перевищує диклофенак натрію (37,5%). У результаті мікробіологічних досліджень встановлено, що циклізація метилових ефірів 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілових кислот призводить до підвищення бактеріостатичної, фунгістатичної активності та гострої токсичності (приблизно 1000 мг/кг) (табл. 2).

Висновки

1. Запропоновано препаративні методи синтезу 7-оксамоїл та 7-сукциноїлзаміщених 3-оксо-1,2-дигідроіндазолів і встановлено їх будову за допомогою комплексу сучасних методів дослідження.

2. Фармакологічний скринінг виявив сполуки з високою бактеріостатичною, фунгістатичною та помірною протизапальною активністю.

Список літератури

1. *Ісаєв С.Г.* Ацилгідрозиди 2-метилнітросукцинанілових та гідрозиди β-(2-бензімідазоліл)пропіонової кислоти, їх синтез та фармакологічні властивості / С.Г. Ісаєв, Н.Л. Березнякова, О.О. Павлій // Вісник фармації. – 2006. – №1 (45). – С. 26–28.
2. *Ісаєв С.Г.* Синтез, реакційна здатність і біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину: дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.02 / С.Г. Ісаєв. – Харків, 2008. – 357 с.
3. «Круглий стіл» по проблемам епідеміології, клініки і лікування микозової шкіри та її придатків // Дерматологія та венерологія. – 2001. – №4 (14). – С. 64–79.
4. Метилові ефіри амідів 3-карбоксі-2-хлорсукцинанілової кислоти, їх синтез та фармакологічна активність / С.Г. Ісаєв, М.М. Сулейман, Н.П. Кобзар [та ін.] // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2009. – Вип. 18., кн. 3. – С. 588–591.
5. Пат. 48038 Україна, МКИ С07С 243/34, А61К 31/165. Гідрозид 2-хлор-3-карбоксіоксанилової кислоти, що проявляє протизапальну активність: Пат. 48038 Україна, МКИ С07С 243/34, А61К 31/165/ С.Г. Ісаєв, І.С. Шульга, А.І. Березнякова та ін. – № 4487223; Заявл. 21.09.88; Опубл. 15.08.02; Бюл. № 8. – 2 с.
6. *Стефанов О.В.* Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. член-кор. АМН України Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
7. *Bijlsma J.W.* Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee / J.W. Bijlsma // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 59–76.
8. *Borenstein D.* Management of radicular pain in rheumatic disease: insight for the physician / D. Borenstein // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – №6. – P. 227–231.
9. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSonline/>.

Відомості про авторів:

Сулейман М.М., аспірант каф. медичної хімії НФаУ.

Ісаєв С.Г., д. фарм. н., професор каф. медичної хімії НФаУ.

Павлій О.І., д. фарм. н., професор каф. хімії природних сполук НФаУ.

Надійшла в редакцію 04.02.2013 р.

Л.І. Кучеренко

Щодо питання створення таблеток Індотрил. Вибір допоміжних речовин для отримання таблеток Індотрил (Повідомлення 1)

Запорізький державний медичний університет,
НВТ «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: індометацин, тіотриазолін, таблетки, допоміжні речовини.

Для створення нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотриазолін, досліджували сучасні допоміжні речовини: змащуючі, ковзкі, розпушуючі на основі полідону, структуроутворюючі. Здійснено дослідження впливу 18 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеткової маси суміші тіотриазоліну та індометацину, зокрема на вільний насипний об'єм, плинність, процес пресування.

К вопросу о создании таблеток Индоотрил. Выбор вспомогательных веществ для получения таблеток Индоотрил (Сообщение 1)

Л.И. Кучеренко

Для создания нового комбинированного лекарственного средства, содержащего индометацин и тиотриазолин, исследовали современные вспомогательные вещества: смазывающие, скользкие, разрыхлители на основе полидона, структурообразующие вещества. Проведено исследование влияния 18 вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеточной массы смеси тиотриазолина и индометацина, а именно на свободный насыпной объем, текучесть, процесс прессования.

Ключевые слова: индометацин, тиотриазолин, таблетки, вспомогательные вещества.

Regarding the creation of tablets Indotryl. Selection of excipients for tablets Indotryl (Communication 1)

L.I. Kucherenko

Modern adjuvants: lubricants, polydone-based *disintegrants*, structure-forming substances were investigated for the development of new composite drug containing indometacin and thiotriazoline. Study was performed and influence of 18 adjuvants on pharmacotechnological properties of tablet mass of indometacin and thiotriazoline mixture namely free *bulk volume*, *fluidity* characteristics, compression process were investigated.

Key words: indometacin, thiotriazoline, tablets, adjuvants.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є численною і різноманітною за хімічною будовою групою лікарських засобів, що широко застосовують у клінічній практиці. Історично це найстаріша група протизапальних (антифлогістичних) засобів, вивчення яких почали ще в першій половині позаминулого сторіччя [1,5,8,10].

Одним із найактивніших нестероїдних протизапальних засобів є індометацин. При всіх його позитивних рисах, індометацин при тривалому застосуванні має побічні реакції. Головним недоліком індометацину є частий розвиток небажаних реакцій (у 35–50% хворих), частота і вираженість яких залежать від добової дози. У 20% випадків через небажані реакції застосування препарату припиняють [9,10].

Перспективним та ефективним підходом у лікуванні ревматичних захворювань є застосування препаратів НПЗЗ разом з препаратами групи антиоксидантів. У зв'язку з цим досліджували комбінацію індометацину з тіотриазоліном [4,6,9].

Препарат тіотриазолін має наступні терапевтичні ефекти: протизапальна і противірусна дія, підвищення тону судин, поліпшення окислювально-відновних процесів у тканинах, стимуляція великої захисної системи, імунотулюючий ефект [2,3].

Отже, вважаємо, що створення фіксованого комплексного препарату індометацину з тіотриазоліном (Індотрил) для лікування запальних захворювань, остеоартрозу, артриту та ревматоїдного артриту цілком обгрунтоване [9,14,15].

Мета роботи

Створення комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотриазолін, зокрема вибір допоміжних речовин таблеток Індотрил.

Матеріали і методи дослідження

Для нового комбінованого лікарського засобу, що містить індометацин і тіотриазолін, необхідно було створити раціональну лікарську форму – таблетки. З урахуванням фізичних і технологічних властивостей порошку індометацину і тіотриазоліну здійснено дослідження з вибору раціонального методу отримання таблеток. Встановлено, що при використанні сучасних допоміжних речовин [13,14] можна отримати таблетки Індотрилу прямим пресуванням. Перевірку отриманих таблеток здійснювали згідно з фармакопейними методиками.

Результати та їх обговорення

На першому етапі досліджень зі створення таблеток Індотрил методом прямого пресування проводили вибір кращих допоміжних речовин. У попередніх експериментальних дослідженнях відібрано допоміжні речовини,

за допомогою яких можна отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування. Перелік допоміжних речовин, що за технологічними ознаками розподілено на чотири групи і наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Допоміжні речовини, які вивчали при створенні таблеток Індотрил

Фактори	Рівні факторів
а – змащуючі речовини	a ₁ – кальцію стеарат a ₂ – магнію стеарат a ₃ – кислота стеаринова
в – ковзкі речовини	b ₁ – тальк b ₂ – крохмаль висушений b ₃ – аеросил
с – розпушуючі речовини на основі полідону	c ₁ – полівінілпіролідон (ПВП) c ₂ – колідон 30 c ₃ – колідон 90
д – структуроутворюючі речовини	d ₁ – таблетоза 80 d ₂ – фарматоза ДЦЛ 14 d ₃ – лудіпрес d ₄ – фарматоза ДЦЛ 21 d ₅ – просолв 90 d ₆ – вітацель тип 290 d ₇ – вівапрестип СА 800 d ₈ – МКЦ 112 d ₉ – МКЦ 102

До групи структуроутворюючих речовин (фактор D) належать допоміжні речовини, що характеризуються доброю плинністю, відносно високою насипною масою, а також такі, що, за даними спеціалізованої літератури, використовуються для отримання таблеток методом прямого пресування.

При здійсненні досліджень одна таблетка Індотрилу містить:

Тіотріазоліну	0,045
Індометацину	0,015
Речовини групи А	0,002
Речовини групи В	0,002
Речовини групи С	0,007
Речовини групи D	0,129
Середня маса таблеток	0,200

Для вивчення чотирьох факторів, три з яких взято на трьох рівнях і один на дев'яти, використовували латинський куб другого порядку. Матрицю планування експерименту та результати дослідження таблеток Індотрил за основними фармако-технологічними показниками наведено в таблиці 2.

Приготовані порошокві маси контролювали на вільний насипний об'єм, насипний об'єм після ущільнення та плинність.

Таблиця 2

Чотирифакторний експеримент на основі латинського кубу другого порядку та результати дослідження таблеток Індотрил

№ з/п	A	B	C	D	y ₁ '	y ₁ ''	y ₂ '	y ₂ ''	y ₃ '	y ₃ ''	y ₄ '	y ₄ ''
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0,61	0,62	0,84	0,85	25	23	2	3
2	a ₁	b ₂	c ₁	d ₅	0,54	0,56	0,72	0,70	25	24	4	5
3	a ₁	b ₃	c ₁	d ₉	0,40	0,41	0,56	0,56	35	33	5	5
4	a ₂	b ₁	c ₁	d ₂	0,63	0,63	0,84	0,84	20	19	2	2
5	a ₂	b ₂	c ₁	d ₆	0,34	0,34	0,56	0,56	80	78	3	3
6	a ₂	b ₃	c ₁	d ₇	0,59	0,58	0,72	0,74	15	15	3	4
7	a ₃	b ₁	c ₁	d ₃	0,51	0,52	0,72	0,73	25	24	4	4
8	a ₃	b ₂	c ₁	d ₄	0,63	0,64	0,91	0,88	30	31	3	3
9	a ₃	b ₃	c ₁	d ₈	0,36	0,36	0,54	0,57	40	41	5	5
10	a ₁	b ₁	c ₂	d ₄	0,65	0,66	0,91	0,86	25	26	2	2
11	a ₁	b ₂	c ₂	d ₈	0,39	0,40	0,56	0,59	35	34	5	5
12	a ₁	b ₃	c ₂	d ₃	0,56	0,55	0,74	0,77	25	24	4	4
13	a ₂	b ₁	c ₂	d ₅	0,48	0,48	0,63	0,64	40	38	5	5
14	a ₂	b ₂	c ₂	d ₉	0,43	0,44	0,61	0,64	30	31	5	5
15	a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	0,56	0,56	0,74	0,73	15	16	4	4
16	a ₃	b ₁	c ₂	d ₆	0,35	0,36	0,53	0,54	65	67	3	3
17	a ₃	b ₂	c ₂	d ₇	0,67	0,65	0,84	0,84	15	16	3	3
18	a ₃	b ₃	c ₂	d ₂	0,57	0,58	0,77	0,75	20	22	2	2
19	a ₁	b ₁	c ₃	d ₇	0,59	0,60	0,84	0,81	20	24	5	5
20	a ₁	b ₂	c ₃	d ₂	0,65	0,63	0,84	0,84	15	16	2	3
21	a ₁	b ₃	c ₃	d ₆	0,32	0,33	0,50	0,49	70	73	3	3
22	a ₂	b ₁	c ₃	d ₈	0,41	0,42	0,61	0,60	35	35	5	5
23	a ₂	b ₂	c ₃	d ₃	0,53	0,51	0,72	0,69	15	16	3	3
24	a ₂	b ₃	c ₃	d ₄	0,63	0,60	0,87	0,85	30	34	4	5
25	a ₃	b ₁	c ₃	d ₉	0,41	0,43	0,59	0,56	30	33	4	5
26	a ₃	b ₂	c ₃	d ₁	0,56	0,57	0,77	0,73	20	22	5	5
27	a ₃	b ₃	c ₃	d ₅	0,45	0,48	0,61	0,59	20	23	5	5

Примітки: y₁' і y₁'' – вільний насипний об'єм, г/см³; y₂' і y₂'' – насипний об'єм після ущільнення, г/см³; y₃' і y₃'' – плинність порошоквіх мас, 100 г/с; y₄' і y₄'' – процес пресування, бал.

Результати дисперсійного аналізу експериментальних даних показали, що на вільний насипний об'єм найсуттєвіше впливає фактор D. Вплив цього фактора на y_1 розглянемо за допомогою *рис. 1*.

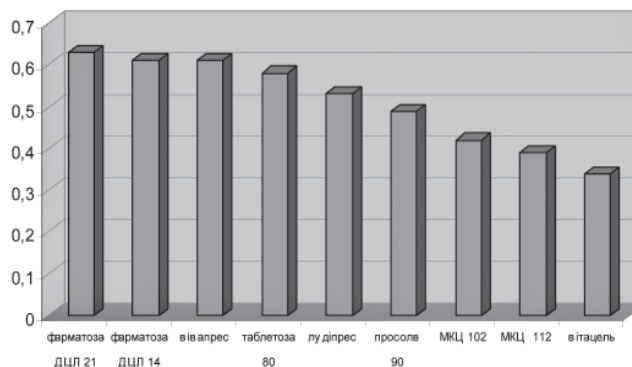


Рис. 1. Вплив природи структуроутворюючих речовин на вільний насипний об'єм порошків тіотріазоліну з індометацином.

Аналіз даних показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на вільний насипний об'єм порошків можна розмістити в наступній послідовності: фарматоза ДЦЛ 21 > фарматоза ДЦЛ 14 = вівапрес тип СА 800 > таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель тип 290. Найбільше значення насипного об'єму визначено при використанні спеціальних типів лактози. Високі значення насипного об'єму отримували також при використанні нової допоміжної речовини – вівапресу типу СА 800, що містить гранульований кальцію карбонат.

Ковзкі і змащуючі речовини теж впливають на вільний насипний об'єм порошків з тіотріазоліном з індометацином. При цьому найбільше значення y_1 отримували при використанні крохмалю висушеного і тальку. Ці речовини за впливом на y_1 мають перевагу над аеросилом. Серед змащуючих речовин при використанні кальцію стеарату отримували найбільше значення y_1 .

Речовини групи С (розпушувачі на основі полідону) не відрізняються за впливом на вільний насипний об'єм досліджуваних порошків.

Досліджувані порошкові маси з тіотріазоліном і індометацином піддавали ущільненню. Вплив природи допоміжних речовин на значення насипного об'єму порошків мас тіотріазоліну з індометацином після ущільнення наведено на *рис. 2*.

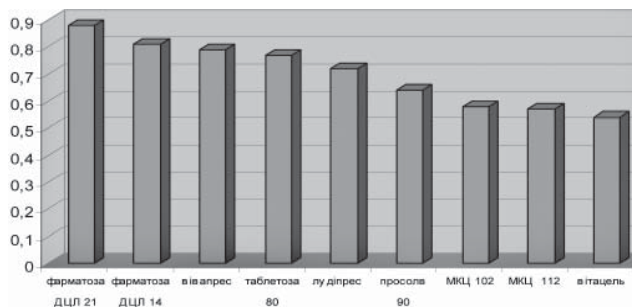


Рис. 2. Вплив природи допоміжних речовин на значення насипного об'єму порошків мас тіотріазоліну з індометацином після ущільнення.

Аналіз рисунку показав, що вивчені допоміжні речовини за впливом на y_2 можна розмістити в наступній послідовності: фарматоза ДЦЛ 21 > фарматоза ДЦЛ 14 = вівапрес = таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель. Отриманий ряд переваг для y_2 аналогічний до ряду переваг, отриманого для y_1 . При цьому первинні значення насипного об'єму порошків після ущільнення в середньому на 0,2 переважають значення вільного насипного об'єму.

Вплив ковзких, змащуючих і розпушуючих речовин на насипний об'єм тіотріазоліну з індометацином подібний до такого для y_1 .

Приготовані порошкові маси тіотріазоліну й індометацину з допоміжними речовинами досліджували на плинність. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що визначальний вплив на плинність порошків мас тіотріазоліну з індометацином має фактор D (*рис. 3*).

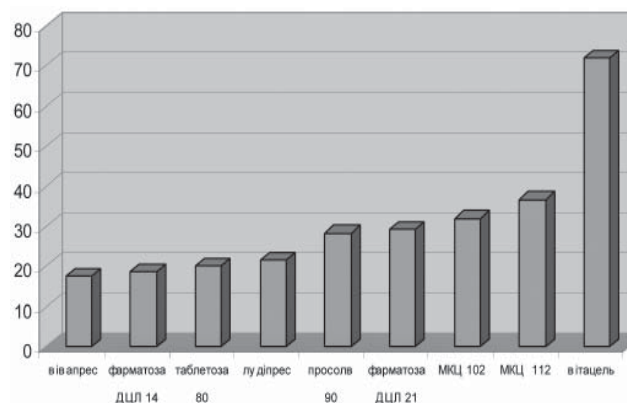


Рис. 3. Вплив природи структуроутворюючих речовин на плинність порошків мас тіотріазоліну з індометацином.

Ранжований ряд переваг рівнів цього фактора має наступний вигляд: вівапрес тип СА 800 > фарматоза ДЦЛ 14 > таблетоза 80 > лудіпрес > просолв 90 > фарматоза ДЦЛ 21 > просолв 90 > МКЦ 102 > МКЦ 112 > вітацель 290.

Інші три вивчені фактори майже однаково впливають на сипучість порошків мас тіотріазоліну з індометацином, оскільки дисперсійний аналіз експериментальних даних показав їх статистичну незначущість.

При пресуванні таблеток Індотрил на лабораторній таблетковій машині встановлено, що на процес пресування таблеток Індотрил і якість їх поверхні впливають фактори D, C і B. У 15 серіях дослідів (№ 2,3,7,9,11–15,19,22,24–27) (*табл. 2*) процес прямого пресування проходив без дефектів, таблетки мали блискучу поверхню, в п'яти серіях (№ 1,4,10, 18, 20) (*табл. 2*) були труднощі в пресуванні та якості поверхні пресованих таблеток, в інших семи серіях дослідів отримано позитивний результат процесу пресування таблеток, однак якість поверхні таблеток була невисокою.

Найсуттєвіше на процес пресування таблеток тіотріазоліну з індометацином впливає фактор D (*рис. 4*).

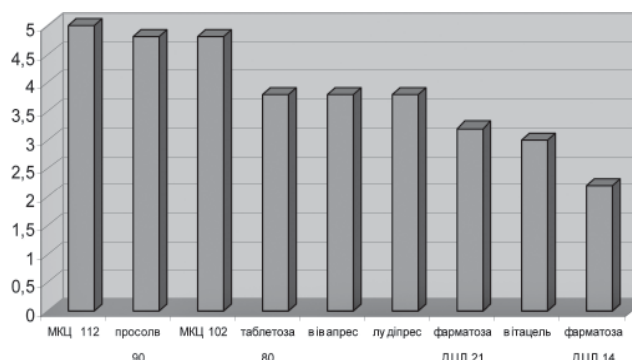


Рис. 4. Вплив природи структуруютьючих речовин на процес пресування таблеток Індотрил.

Встановлено, що ряд переваг для рівнів фактора D має наступний вигляд: МКЦ 112 > МКЦ 102 = просолв 90 > таблетоза 80 = вівапрес тип СА 800 > лудіпрес > фарматоза ДЦЛ 21 > вітацель 290 > фарматоза ДЦЛ 14. Не встановлено взаємозв'язку між сипучістю порошкових мас і процесом пресування таблеток Індотрил. У даному

випадку на процес пресування таблеток Індотрил, крім плинності порошкових мас, впливає адгезія таблеток до пресінструменту таблеткової машини. Погіршення процесу пресування таблеток та якості їх поверхні відбувається при використанні допоміжних речовин на основі лактози, тоді як зразки МКЦ (МКЦ 112, просолв 90 і МКЦ 102) дозволяють отримати таблетки Індотрил методом прямого пресування без дефектів. Встановлено, що краще перебігає процес пресування таблеток Індотрил при використанні аеросилу (b₃) і колідону 90 (c₃).

Висновки

У результаті здійснених досліджень вивчено вплив 18 допоміжних речовин (змашуючих, ковзких, розпушуючих, структуруютьючих) на фармако-технологічні властивості таблеткової маси суміші тіотриазоліну та індометацину, зокрема на вільний насипний об'єм, плинність, процес пресування.

За результатами досліджень запропоновано раціональний склад таблеток-ядер Індотрил.

Список літератури

1. Зупанець І.А. Рациональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів при лікуванні захворювань суглобів: Метод. реком. / І.А. Зупанець. – Х., 2002. – 23 с.
2. Механізм протиішемічної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І. Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Новості медицини и фармацевції. – 2007. – №2 (206). – С. 8–9.
3. Молекулярний механізм енерготропного и антиоксидантного действия тіотриазоліна / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, І.С. Чекман, Н.А. Волошин // Ліки. – 2006. – №3–4. – С. 12–16.
4. Морфологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта крыс при изучении хронической токсичности индотрилла и препаратов сравнения / В.И. Мамчур, Е.А. Подплетня, И.А. Мазур [и др.] // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. XV, Т. III. – С. 597–599.
5. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2003. – С. 22–34.
6. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами / Л.Е. Зиганшина, А.Ф. Султанова, В.Н. Хазиахметова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, №2. – С. 49–52.
7. Основные направления поиска и создания новых лекарственных средств сотрудиниками Запорожского государственного медицинского университета / А.Д. Визир, В.В. Дунаев, В.А. Визир, И.А. Мазур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 3–13.
8. Остапчук О.І. Вплив антиоксидантів та омепразолу на протизапальну активність, побічну дію та фармакокінетику індометацину: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.І. Остапчук. – К., 1999. – 19 с.
9. Подплетня Е.А. Влияние НПВС на некоторые параметры метаболизма костной ткани при остеоартрите / Е.А. Подплетня, Л.А. Каменская, Л.И. Кучеренко // Всеукр. конгр. «Сьогодні та майбутнє фармацевції», 16–19 квіт. 2008 р., Харків: тези доп. – Х., 2008. – С. 420.
10. Protective effect of thiaton, an antispasmodic drug, against indomethacin-induced intestinal damage in rats / Т. Kunikata, Т. Miyazawa, К. Kanatsu [etal.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 88, №1. – P. 45–54.
11. Crystal. Molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Roman I. Zubatyuk, Svetlana V. Shichkina, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // Struct. Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.
12. Two polymorphs of morpholin-4-ium 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)acetate / Svetlana V. Shichkina, Roman I. Zubatyuk, Lyudmila I. Kucherenko, Ivan A. Mazur, Oleg V. Shichkin // CrystalStruct. Communications – 2009. – Vol. C65. – P. o24–o26.
13. Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: Direct compression and wet granulation methods / D. Opota, P. Prinderre, J. Kaloustian [et al.] // Drug Dev. And Ind. Pharm. – 1999. – Vol. 25, №6. – P. 795–799.
14. Millili G.P. Difference in the mechanical strength if dried microcrystalline cellulose pellets are not to significant changes in the degree of hydrogen bonding / G.P. Millili, R.J. Wigent, J.B. Schwarts // Pharm. Dev. And Technol. – 1996. – Vol. 1, №3. – P. 239–249

Відомості про автора:

Кучеренко Л.І., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 11.04.2013 р.

Н.А. Нагорная, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака

О влиянии вида носителя и поверхностно активных веществ на высвобождаемость винпоцетина из суппозитория

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: винпоцетин, суппозитории, основа-носитель, поверхностно активные вещества, высвобождаемость.

Проведены исследования влияния вспомогательных веществ на высвобождаемость винпоцетина из ректальных суппозиториях. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение винпоцетина из данной лекарственной формы. Обнаружено, что наибольшее влияние на высвобождение винпоцетина из суппозиториях ректальных оказывает вид основы-носителя. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение винпоцетина из ректальной лекарственной формы обеспечивает композиция масла какао и твина 80.

Про вплив виду носія й поверхнево активних речовин на вивільнення вінпоцетину з супозиторіїв

Н.О. Нагорна, В.В. Гладышев, В.В. Нагорный, Б.С. Бурлака

Здійснено дослідження впливу допоміжних речовин на вивільнення вінпоцетину з ректальних супозиторіїв. Встановлено, що вид основи-носія і вид поверхнево активних речовин впливають на вивільнення вінпоцетину з цієї лікарської форми. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення вінпоцетину із супозиторіїв ректальних здійснює вид основи-носія. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення вінпоцетину з ректальної лікарської форми забезпечує композиція масла какао й твіну 80.

Ключові слова: вінпоцетин, супозиторії, основа-носій, поверхнево активні речовини, вивільнення.

About influence of the kind of the carrier and surfactants on release vinpocetine from suppositories.

N.A. Nagornaya, V.V. Gladyshev, V.V. Nagorniy, B.S. Burlaka

Researches of influence of additives on release of vinpocetine from rectal suppositories was conducted. It was found that the nature of a basis-carrier and a nature of surfactants show significant influence on release of vinpocetine from the medicinal form. It is revealed that nature basis-carrier have greatest influence on release of vinpocetine from rectal suppositories. Dispersion analysis of results of researches showed that optimum release of vinpocetine from the rectal medicinal form is provided with a composition of cocoa oil and the twin 80.

Key words: vinpocetines, suppositories, a basis-carrier, surfactants, active compounds release.

Нарушения мозгового кровообращения в большинстве развитых стран являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения. В Украине инсульт занимает второе место после сердечнососудистых заболеваний и первое как причина стойкой потери трудоспособности. Несмотря на достижения последних лет в области интенсивной терапии, неврологии и фармакологии, летальность от острых нарушений мозгового кровообращения остается крайне высокой. По данным специализированной литературы, частота летальных результатов при ишемическом инсульте варьирует от 12 до 37%, при кровоизлиянии в мозг – от 52 до 82%, при субарахноидальном кровоизлиянии – от 32 до 64% [1,2].

Также большое распространение имеют хронические формы цереброваскулярной патологии, которые регистрируют в Украине как дисциркуляторную энцефалопатию. Последняя является результатом хронической медленно прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения, приводящей к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и вызывает нарастание нарушения функций головного мозга [3].

В современной неврологии основной составляющей успешного лечения цереброваскулярной патологии считается фармакотерапия. При этом арсенал эффективных лекарственных средств доказательной медицины в данной области достаточно ограничен. Одним из препара-

тов, осуществляющих избирательную коррекцию мозговой перфузии, является винпоцетин (кавинтон) [4,5].

На современном фармакотерапевтическом рынке Украины винпоцетин представлен в форме таблеток по 5 мг и 10 мг импортного («Кавинтон» – Венгрия, «Gedeon Richter»), «Винпоцетин» 5 мг – Румыния, «Biofarma»; Испания, «Covex»; Индия, «Sherya Life Sciences»; РФ – Щелковский витаминный завод) и отечественного происхождения («Винпоцетин» – Борщаговский ХФЗ, «Лубныфарм», «Опытный завод ГНЦЛС», «Дарница», «Лекхим», «Фармак»), а также 0,5% инъекционного раствора («Кавинтон» – Венгрия, «Gedeon Richter») [6].

Известно, что при пероральном введении много фармакологических препаратов инактивируются ферментами кишечного тракта, даже при использовании липосом, которые защищают субстанцию от разрушения ферментами. Сохраняется проблема химической модификации лекарственного вещества при прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень»). Инъекционное введение винпоцетина малокомплаентно в амбулаторных условиях и не очень удобно и целесообразно в педиатрической практике [7,8].

Альтернативными путями введения лекарственных препаратов являются трансмукозный (интраназальный, сублингвальный, буккальный, ректальный) и трансдермальный [9].

При ректальном введении большая часть лекарственного средства абсорбируется и через нижние геморроидальные вены поступает в системный кровоток, минуя печень, то есть, лишь незначительная порция вещества подвергается пресистемному метаболизму. Но, возможно, главным преимуществом этого пути введения препаратов является то, что лекарственные средства не подвергаются влиянию ферментов кишечного тракта. Преимущество ректального пути введения состоит также в том, что ректально можно назначать лекарственные средства с раздражающим действием, пероральное использование которых у больного невозможно (особенно на фоне сопутствующей патологии кишечника, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки). Ректально удобно назначать лекарства детям, людям преклонного возраста, больным после перенесенных операций на органах желудочно-кишечного тракта, пациентам в бессознательном состоянии, при рвоте, непроходимости кишечника [10,11].

В связи с этим очевидно, что создание мягкой аппликационной ректальной лекарственной формы винпоцетина – суппозиториев, обеспечивающих быстрое наступление фармакологического действия – позволит значительно увеличить биодоступность лекарственного вещества, снизить уровень побочных реакций от его применения и расширит фармакотерапевтический арсенал отечественных эффективных нейропротективных препаратов.

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы вспомогательных веществ, применяемой технологии. Разработка состава и технологии суппозиториев требует научно обоснованного, строго индивидуального подбора указанных факторов [12,13]. Существенное значение при этом имеют методы математического планирования, позволяющие оптимизировать исследовательскую работу [14].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев

(основ-носителей и поверхностно активных веществ) на высвобождаемость винпоцетина, как основную биофармацевтическую характеристику ректальных лекарственных форм.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы каптоприла исследовали суппозиторные основы и поверхностно активные вещества, широко применяемые в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе [10,12,14]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Средняя масса суппозиториев на липофильных основах составила 1,3 г, а на полиэтиленоксидной – 1,6 г. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозиториев, содержание винпоцетина – 0,01 г в каждом суппозитории. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [15].

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение винпоцетина из суппозиториев как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение винпоцетина из суппозиториев изучали методом равновесного диализа по Крувчиньскому [16] при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730 на девятипозиционной станции с диффузионными ячейками Franz Cells (производитель PermeGear Inc., США). В качестве диализной среды с учетом растворимости винпоцетина использовали 0,05 М раствор соляной кислоты. Концентрацию высвободившегося через 30 минут винпоцетина устанавливали спектрофотометрически [17].

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации винпоцетина в диализатах, высвободившегося из суппозиториев ректальных через 30 мин, представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (%) высвободившегося винпоцетина из суппозиторных композиций (интервал 30 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	в1	в2	в3	в4	
a1	1) 18,1	2) 36,1	3) 68,6	4) 14,4	411,6
	18,1	39,7	65,0	14,4	
	14,4	39,7	65,0	18,1	
	50,6	115,5	198,6	46,9	
a2	5) 54,2	6) 28,9	7) 46,9	8) 72,2	619,2
	54,2	30,7	43,3	75,8	
	57,8	32,5	46,9	75,8	
	166,2	92,1	137,1	223,8	
a3	9) 46,9	10) 32,5	11) 28,9	12) 18,1	382,8
	50,5	36,1	25,3	18,1	
	48,7	36,1	25,3	16,3	
	146,1	104,7	79,5	52,5	
a4	13) 3,61	14) 10,8	15) 32,5	16) 14,4	185,9
	3,61	10,8	32,5	18,1	
	1,8	9,0	32,5	16,3	
	9,0	30,6	97,5	48,8	
Сумма	371,9	342,9	512,7	372,0	1599,5

Примечания: А – суппозиторные основы: a1 – твердый жир; a2 – масло какао; a3 – заводская жировая основа (смесь гидрогенизированного жира, парафина и масла какао в соотношении 60:10:30); a4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1; В – вид поверхностно активных веществ; в1 – эмульгатор N1; в2 – моноглицериды дистиллированные; в3 – твин 80; в4 – без эмульгатора.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных определения высвобождения винпоцетина из суппозиторных основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эксп.}	F _{табл.}
Фактор А	7859,81	3	2619,94	796,33	2,9
Фактор В	1461,27	3	487,09	148,05	2,9
АВ-взаимодействие	9651,82	9	1072,42	325,96	2,23
Ошибка	105,16	32	3,29	-	-
Общая сумма	72378,07	47	-	-	-

При изготовлении суппозитория винпоцетин растворяли в расплаве гидрофильных и липофильных основ-носителей.

В таблице 2 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость винпоцетина из суппозитория (F_{эксп.} > F_{табл.}). При этом влияние вида основы-носителя более значительно, чем вида ПАВ. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения винпоцетина из суппозиторных композиций:

A > A_x В взаимодействие > В

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [15] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

- По фактору А (вид основы-носителя)
- а₂ масло какао > а₁ твердый жир > а₃ ЖО > а₄ ПЭО основа
- По фактору В (вид ПАВ)
- в₃ твин 80 > в₄ без ПАВ (в₁ эмульгатор №1) > в₂ МГД

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных обеспечивает основа масла какао в композиции с твином 80.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение винпоцетина из ректальных суппозитория.

2. Обнаружено, что наибольшее влияние на высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных оказывает вид основы-носителя.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение винпоцетина из суппозитория ректальных обеспечивает композиция

Список литературы

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
2. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В.И. Скворцова // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, №3. – С. 4–9.
3. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (Обзор литературы) / Е.И. Верещагин // Журнал интенсивной терапии. – 2006. – №3. – С. 4–28.
4. Патологическое обоснование применения блокаторов кальциевых каналов и нейротрофических средств при остром нарушении кровообращения различного генеза / В.И. Черный, Т.В. Островая, Е.В. Черный [и др.] // Укр. журн. екстремальной медицины ім. Г.О. Можая. – 2005. – Т. 6, №1 (д). – С. 110–113.
5. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage / Feigin V.L., Rinkel G.J., Algra A. [et al.] // Cochrane Database Syst. – 2000. – Rev. 2. – P. 277–289.
6. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.:Морион, 2011. – 2320 с.
7. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г. Гилман. – М.: Практика, 2006. – 434 с.
8. Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.28 «клінічна фармакологія» / І.Л. Кечин. – К., 2009. – 41 с.
9. Харенко Е.А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е.А.Харенко, Н.И. Ларионова, Н.Б.Демина // Хим.-фармац. журн. – 2009. – Т. 43, №4. – С. 21–29.
10. Цагарешвили Г.В. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты) / Цагарешвили Г.В., Головкин В.А., Грошовый Т.А. – Тбилиси: Мецниереба, 1987. – 263 с.
11. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology / Katzung B. – N.Y.: Mc Graw-Hill, 2007. – 356 p.
12. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье: «Просвіта», 2006. – 140 с.
13. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
14. Гладышев В.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / В.В. Гладышев. – Пятигорск, 1997. – 34 с.
15. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махамов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
16. Krowczynski L. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – С. 284–293.
17. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк, В.В. Гладышев // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №2 (9). – С. 56–58.

Сведения об авторах:

Нагорная Н.А., аспирант каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Нагорный В.В., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.
 Бурлака Б.С., к. фарм. н., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 10.01.2013 р.



А.Ю. Полковников

Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга с ядром малого и среднего размеров, особенности клинических проявлений и методы хирургического лечения

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

артериовенозные мальформации полушарий головного мозга, размер ядра артериовенозных мальформаций, хирургическое лечение.

Освещены и проанализированы актуальные проблемы этиологии, патогенеза и хирургического лечения артериовенозных мальформаций полушарий головного мозга с малым и средним размером ядра.

Артеріовенозні мальформації півкуль великого мозку з ядром малого і середнього розмірів, особливості клінічних проявів і методи хірургічного лікування

О.Ю. Полковников

Висвітлено та проаналізовано актуальні проблеми етіології, патогенезу та хірургічного лікування артеріовенозних мальформацій півкуль головного мозку з малим і середнім розміром ядра.

Ключові слова: артеріовенозні мальформації півкуль головного мозку, розмір ядра артеріовенозних мальформацій, хірургічне лікування.

Arteriovenous malformation of the cerebral hemispheres with the core of small and medium-sized clinical manifestations and methods of surgical treatment

A.Y. Polkovnikov

And analyzing the current problems of etiology, patogenez and surgical treatment of arteriovenous malformations (AVM) of the brain hemispheres with small and medium sized core.

Key words: AVM hemispheres of the brain, the core size of AVM, surgical treatment.

Заболевания, связанные с поражением сосудов головного мозга, являются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, занимая одно из первых мест в структуре болезней центральной нервной системы и характеризующиеся наиболее высокой смертностью и инвалидизацией больных. Одной из основных форм цереброваскулярной патологии, требующей хирургического лечения и не имеющей перспектив консервативной терапии и пассивной профилактики, являются артериовенозные мальформации (АВМ).

Цель работы

Осветить и проанализировать актуальные проблемы этиологии, патогенеза и хирургического лечения артериовенозных мальформаций полушарий головного мозга с малым и средним размером ядра.

АВМ – порок развития сосудов мозга, для которого характерно наличие гипертрофированных артериальных сосудов (афферентов, фидеров), большого количества артериовенозных шунтов, клубок которых образует ядро (nidus) мальформации, и расширенных дренирующих вен. Основной патофизиологический феномен, который отличает АВМ от других пороков развития сосудов, – это наличие артериовенозного шунта с высокой скоростью кровотока и наличием сброса крови из артериального в венозное русло, минуя капилляры. Именно с этим феноменом так или иначе связаны все клинические проявления АВМ [10]. Хирургическое лечение АВМ в настоящее время, когда возможности открытых внутричерепных, внутрисосудистых вмешательств, радиохирургии и их

сочетаний значительно возросли, является методом выбора, практически безальтернативным [1].

Сосудистые мальформации впервые упоминаются в специализированной литературе XVIII века. Первой работой, описывающей один из вариантов сосудистой мальформации, является труд W. Gunter «Observation on arterio-venous malformations» (1757 г). В исследовании впервые использован термин «мальформация», в переводе означающий «порок развития». Только спустя столетие проведены патологоморфологические исследования R. Virchow (1863), H. Luchka (1854). В 1928 г. W. Dandy описывает свои наблюдения за восемью пациентами с артериовенозными аневризмами. С появлением в 1929 г. метода церебральной ангиографии E. Moniz и внедрением последнего в практику стали возможными прижизненная диагностика и успешное лечение АВМ. H. Olivecrona, J. Riives (1948) опубликовали первый анализ собственных хирургических результатов у 60 пациентов. Но, несмотря на довольно длительную историю изучения сосудистых мальформаций, по словам M. Yasargil «... пять аспектов, касающихся сосудистых мальформаций, остаются противоречивыми: патогенез, номенклатура, классификация, диагноз, лечение» [29].

Статистические данные о распространенности церебральных АВМ неоднозначны. McCormick W.F. описал 30 наблюдений АВМ по материалам 5754 аутопсий, что составило 0,52%, при соотношении среди заболевших мужчин и женщин 1,09 и 1,94 соответственно. По данным Brown R.D., Jr., Wiebers D.O., Tomer J.C. et al.,

распространенность АВМ составляет 0,1% среди всего населения (1996). По мнению Д.В. Свистова и др., АВМ возникают в 2–6 случаях на 100 тыс. населения. Ежегодный риск кровоизлияния из АВМ составляет 1,5–4%. На протяжении первого года после кровоизлияния риск повторного составляет 18%, а в течение последующих лет он снова снижается до 2–4%. Если АВМ сопровождается аневризмой любой из локализаций, то риск кровоизлияния достигает 7% в год, в то время как при отсутствии такого совмещения – 1,7% (R. Brown) [12]. Ежегодный риск манифестации заболевания увеличивается с возрастом. Он выше у женщин в период половой зрелости. Разрыв АВМ является причиной 23% всех внутримозговых кровоизлияний у беременных и обуславливает до 12% всей материнской смертности. Прогноз в случае отказа от хирургического вмешательства неблагоприятен: 23% погибают, а у 48% наступает глубокая инвалидизация [9,18].

Этиология и морфогенез сосудистых мальформаций окончательно не изучены. В норме ангиогенез в ЦНС, протекающий на 4–13 неделях внутриутробного развития, сопровождается превращением капилляров первичной эмбриональной сети в будущие полноценные вены, артерии, капилляры. При формировании АВМ происходит диспластический метаморфоз, при котором отмечают извращение процессов слияния и обратного развития первичных капилляров, нарушение процессов формирования нормальной сосудистой стенки. Возможны три варианта:

- неполная агенезия первичной капиллярной сети с сохранением части патологических сосудов без последующей их дифференцировки в нормальные капилляры (формирование плексиформной АВМ);
- полная редукция первичных капилляров с формированием прямого сообщения между артериями (артериолами) и венами (венулами) (формирование фистульной мальформации);
- сочетание обоих механизмов (формирование смешанной АВМ).

Вместе с тем, нельзя исключить и приобретенный характер части АВМ, так как в специализированной литературе описаны случаи как спонтанного исчезновения, так и рецидивирования и появления АВМ *de novo*.

При гистологическом исследовании АВМ представляют собой патологическую совокупность сосудов неправильной формы. Большая часть из них увеличена в размерах, имеет разнокалиберную стенку. Характерна патологическая извитость сосудов. Их строение нетипично для нормальных артерий и вен, в связи с чем часто сложно определить тип сосуда, отличить артерию от вены. Окружающие АВМ участки головного мозга часто находятся в состоянии ишемии. Характерно уменьшение количества нейронов в окружающей АВМ зоне. Также специфичны очаги отека, глиоза, отложения гемосидерина.

Впервые классифицировать сосудистые мальформации предложил R. Virchow (1863), разделив их на простые

ангиомы (телеангиэктазии), кавернозные ангиомы, рацемозные ангиомы (артериальные, венозные, артериовенозные), лимфангиомы. Затем появились классификации Dandy (1928) [15], Bergstrand, Olivecrona & Tonnis (1936) [11], Russel & Rubinstein (1977).

Деление АВМ на группы в зависимости от их размера является одним из определяющих факторов в разработке стратегии лечения. Ю.М. Филатов выделяет микромальформации (объем менее 2 см³), малые АВМ (менее 5 см³), АВМ средних размеров (от 5 до 20 см³), крупные АВМ (более 20 см³), гигантские АВМ (более 100 см³) (1972) [7]. В.А. Хилько предлагал выделять ограниченные (не выходят за пределы одной доли мозга и имеют объем менее 100 см³) и диффузные АВМ (1971) [8]. Yasargil M.G. 1987 г. [29] предложил классификацию, в основу которой положен размер мальформации:

1 тип – невидимые (*occult*) мальформации. Данный тип представляет собой АВМ, не диагностированные при ангиографии, не выявляемые при открытом оперативном вмешательстве и не верифицированные при гистологическом исследовании. Вместе с тем, их наличие предполагается при внутрочерепных кровоизлияниях, не типичных для аневризматических и гипертензивных.

2 тип – скрытые (*cryptic*) мальформации. Их также невозможно обнаружить при ангиографии или в ходе операции. Однако они могут быть подтверждены при тщательном гистологическом изучении удаленных сгустков крови и фрагментов прилежащей мозговой ткани.

3 тип – микромальформации диаметром до 1 см. При ангиографии они выглядят как крошечные сосудистые клубочки с подходящими к ним тонкими артериальными сосудами и покидающими их дренирующими венами. Ввиду своих малых размеров, сосудистый клубочек зачастую бывает не виден. В этом случае изображение АВМ может быть представлено только лишь тонкими извитыми артериолами либо патологически расширенными и удлинненными венами.

4 тип – маленькие АВМ диаметром 1–2 см.

5 тип – средние мальформации размером 2–4 см.

6 тип – большие мальформации диаметром 4–6 см.

7 тип – гигантские АВМ более 6 см в диаметре.

В 1986 г. Y. Shi и соавт. предложили четырехэтапную систему классификации АВМ [26]. Предложенная R. Spetzler и N. Martin [27] в 1986 г. классификация в настоящее время является одной из самых распространенных и общепринятых, хотя не решает в полной мере проблему показаний к транскраниальному удалению полушарных АВМ. При прогнозировании результатов оперативного лечения на основании этой классификации учитываются размеры АВМ, локализация по отношению к функционально значимым структурам мозга и характер дренирования. Размер вычисляется исходя из максимального длинника ядра АВМ в любой из плоскостей. Функционально значимыми структурами мозга считают двигательные и чувствительные зоны коры, речевые корковые центры, зрительную кору, таламус,

гипоталамус, внутреннюю капсулу, ствол мозга, ядра и ножки мозга. Параметры оттока от СМ учитывают дренирование в поверхностные корковые вены либо в глубинные венозные коллекторы (глубокая вена мозга, базальные вены, вены системы прямого синуса, прецентральных мозжечковых вен).

1. Размер ядра АВМ:

- малый (до 3 см) – 1 балл;
- средний (3–6 см) – 2 балла;
- большой (более 6 см) – 3 балла.

2. Отношение к функционально значимой зоне мозга:

- вне функционально значимой зоны – 0 баллов;
- в пределах функционально значимой зоны – 1 балл.

3. Подразделение АВМ по характеру дренирования:

- отсутствие глубинных дренирующих вен – 0 баллов;
- наличие глубинных дренирующих вен – 1 балл.

Сумма баллов определяет степень риска удаления АВМ. Существует 5 градаций мальформации: при I (1 балл) градации риск оперативного вмешательства незначительный, при V градации (5 баллов) возникают большие технические сложности, высок риск глубокой инвалидизации и летального исхода.

В настоящее время имеет место большое разнообразие классификаций АВМ. Однако лишь некоторые из них могут использоваться для прогнозирования исходов и возможностей того или иного метода хирургического лечения АВМ, в зависимости от гемодинамических и функционально-клинических особенностей мальформации. До настоящего времени не разработана универсальная классификация АВМ, которая определяла бы клинические проявления заболевания, гемодинамические и функциональные особенности АВМ и обосновывала выбор оптимальной хирургической тактики.

Достоверным фактором риска разрыва АВМ, напрямую коррелирующим с частотой последнего, считается малый (до 3 см) размер ядра АВМ. Так, в наблюдении С. J. Graf и др. [17] риск кровотечения в течение пяти лет для больших АВМ (более 3 см в диаметре) составил 10%, а для малых АВМ (до 3 см в диаметре) – 52%. В наблюдении R. F. Spetzler и др. [25] кровоизлияние произошло у 82% пациентов с малыми АВМ (до 3 см), у 29% пациентов с АВМ среднего размера (3–6 см) и у 12% пациентов с мальформациями большого размера (более 6 см). По данным П. И. Никитина [6], геморрагический тип течения имел место в 59% малых, 36% средних и 32% крупных сосудистых мальформаций, а в структуре АВМ, протекавших по геморрагическому типу, малые АВМ отмечены в 67,1%, средние – в 20,7%, большие – в 12,2% наблюдений.

Другими признанными морфологическими факторами риска разрыва мальформации являются глубокий венозный дренаж, кровоснабжение перфорирующими артериями, аневризмы внутри клубка АВМ, множественные аневризмы, АВМ вертебро-базиллярного бассейна и подкорковых узлов. Частота повторных кровотечений из АВМ подкорковых узлов составляет

40,9%, а из АВМ мозгового плаща – 32,5%. Дренирование в систему глубоких вен также является фактором риска повторных кровоизлияний – 34,2% против 2,6 при поверхностном оттоке (F. Turjman). Некоторые авторы отмечают увеличение риска кровоизлияния при участии оболочечных артерий, ветвей НСА в кровоснабжении АВМ. Однако обоснованных доказательств повышения риска не обнаружено.

По данным Kader и др. [28], в АВМ малого размера давление в питающих сосудах было существенно выше, чем в АВМ большого размера, что сопровождалось более тяжелыми и массивными кровоизлияниями из мальформаций. В то же время, давление в дренирующих венах не отличалось у пациентов с геморрагическими проявлениями и пациентов с торпидным течением.

Торпидный тип проявлений АВМ чаще всего проявляется судорожными припадками. Приступ судорог является инициальным симптомом в среднем у 34% пациентов. В большинстве случаев преобладают парциальные припадки, генерализованные приступы развиваются у 27–35% пациентов (A. Osipov) [24]. У большинства пациентов (87,9%) припадки дебютируют до 30 лет, чаще проявляются приступами. Корковые АВМ, кровоснабжаемые ветвями СМА, имеют в своей структуре варикозно расширенную корковую дренирующую вену (F. Turjman et al., 1995). По данным M. Jamin (1985), при объеме АВМ менее 2 см³ у 62% больных отмечали кровоизлияния, а припадки только у 4,3%, при объеме 2–4 см³ кровоизлияния отмечены у 32% пациентов, припадки у – 12,7%, при объеме более 4 см³ – у 55,3 и 31,3% соответственно.

Постоянная головная боль – начальный симптом у 7–41% пациентов (в среднем 31%) [19].

Очаговый неврологический дефицит без кровоизлияния становится начальным симптомом в 1–40% случаев (H. Mast, 1995).

Подводя итог рассмотрению отдельных аспектов клинических проявлений заболевания, следует отметить, что независимо от вариантов дебюта любую АВМ необходимо рассматривать как потенциальный источник смертельного или инвалидизирующего кровоизлияния, что определяет «агрессивность» лечебной тактики, направленной на полную облитерацию или удаление АВМ.

Верификация внутричерепного кровоизлияния вследствие разрыва АВМ при использовании современных методов нейровизуализации не представляет существенных затруднений. Вместе с тем, обнаружение АВМ как источника кровоизлияния не всегда возможно.

При КТ головного мозга АВМ визуализируется в виде гетерогенных по плотности участков различной величины и формы, часто с точечными кальцинатами, но без дифференциации петель сосудов в них. После внутривенного контрастирования плотность этих участков умеренно повышается [3]. Информативность КТ для нозологической диагностики АВМ, особенно при геморрагическом типе течения, невысока (62,5–75,0%),

поскольку частое сочетание их с внутримозговыми гематомами оказывает маскирующее влияние даже при крупных АВМ [4].

МРТ и МР-ангиография, в том числе с контрастированием, позволяют оценить узел АВМ, афферентные сосуды и венозный дренаж в соответствии с градацией Spetzler-Martin. Питающие артерии и дренирующие вены, расширенные, удлинненные, извитые и деформированные, при МРТ определяются как линейные участки отсутствия МР-сигнала «серпентильной» формы [2]. Чувствительность метода МРТ в его модификациях составляет 98%, специфичность – 96%, при условии отсутствия лучевой нагрузки и побочных эффектов от введения контрастирующих препаратов. Но в настоящее время МР-семиотика АВМ до конца не изучена. Наиболее информативны исследования, выполняемые на современных МР-томографах с мощностью магнитного поля 3Т, которые позволяют не только более отчетливо визуализировать ангиоархитектонику мальформации, но и оценивать перемещение локализации корковых функций, что может иметь важное значение для планирования оперативного вмешательства [5].

Вне зависимости от возможностей современной нейровизуализации АВМ, основополагающим исследованием является рентгеновская церебральная ангиография, которая наиболее полно характеризует все особенности мальформации. В режиме реального времени отслеживая особенности артериального притока, строение ядра и структуру венозного дренажа мальформации [21], возможно определить локализационные и гемодинамические особенности.

До настоящего времени отсутствуют публикации по реализации комплексного обследования больных с АВМ, в которых была бы показана целесообразность и диагностическая информативность применения различных методов исследования, особенно для определения оптимальных методов хирургического лечения, их последовательности и планирования как послеоперационного периода, так и наиболее отдаленных результатов хирургического лечения.

Следует отметить, что АВМ малого и среднего размеров являются наиболее доступными для хирургического лечения мальформациями. В настоящее время для лечения АВМ применяют три технологии: микро-нейрохиргию, эндоваскулярную нейрохиргию и радиохиргию, которые характеризуются разной степени радикальностью. Основной задачей любого вида вмешательства является полное выключение патологической сосудистой сети мальформации для профилактики внутричерепных кровоизлияний (первичных и повторных). Наиболее радикальным способом лечения остается прямое микро-нейрохирургическое вмешательство.

По данным R. Deruty (1996), без неврологических дефицитов после удаления АВМ остались 81% больных с АВМ 1–2 степени по Spetzler-Martin, 65% – 3 степени, 58% – 4–5 степени. Благоприятные исходы составили

94% для АВМ 1–3 степени по Spetzler-Martin, 79% – для 4–5 степени. Радикальность удаления составила 75% для 1–2 степени, 88% – для 3 степени, 47% – для 4–5 степени. Таким образом, при прочих равных условиях АВМ 1–2 степени по Spetzler-Martin могут считаться АВМ «мальформациями низкого риска», и их необходимо удалять хирургически во всех случаях. АВМ 4–5 степени являются «мальформациями высокого риска» и могут быть удалены хирургически только после полноценной предоперационной подготовки с использованием эмболизации. АВМ 3 степени требуют индивидуального подхода, но в большинстве случаев, по данным R. Deruty, могут быть отнесены к мальформациям низкого риска. М.К. Morgan et al. сообщили о серии из 112 пациентов, из них 44 с малыми (меньше 2 см), 43 со средними и 25 с крупными (больше 4 см) АВМ. Летальность в этом исследовании была на уровне 3,6%, осложнения возникли в 18% [14].

Одним из способов лечения АВМ малого размера является стереотаксическая радиохирургия, которая осуществляется современными технологиями с использованием линейных ускорителей (LINAC-based conformal radiosurgery) и гамма-ножа (Gamma Knife surgery). Хотя тактика использования методов лучевого лечения сосудистых мальформаций формировалась эмпирически, дальнейшие ретроспективные исследования показали их эффективность. Постлучевые сосудистые реакции первоначально проявляются субэндотелиальным отеком, нарушением целостности интимы, микрокровоизлияниями в сосудистой стенке, что приводит к тромбированию сосудов. В дальнейшем (спустя 3–36 мес.) пролиферативные реакции в эндотелиальном и субэндотелиальном слое приводят к окклюзии просвета сосудов, прежде всего артерий малого калибра и каверн ядра мальформации.

Суммарная очаговая доза при радиохирургии методом «гамма-нож» в настоящее время составляет от 15 до 31 Gy (в среднем 22,5 Gy). Частота полной облитерации зависит от размеров АВМ, составляет 40–74% в течение трех лет после первого сеанса облучения и достигает 92% после второго со средним периодом наблюдения 25 мес. В то же время осложнения, связанные с поздним лучевым некрозом мозга, формированием постнекротических кист (паркинсонизм, парезы конечностей, зрительные нарушения, кисты мозга) или реакциями непораженных сосудов (стеноз СМА, обочечные фистулы) отмечают у 3–9,4% больных. В ходе латентного периода между облучением и облитерацией патологических сосудов в 6–8,3% наблюдений отмечают кровоизлияния, нередко с летальным исходом (2,7–3% больных из числа облученных). При полной облитерации мальформации риск кровоизлияния составляет 4,8% в течение первого года после облучения.

Эндоваскулярная эмболизация АВМ, относящаяся к новым хирургическим технологиям, является эффективным методом лечения, который используют как самостоятельно, так и в комплексе с микрохирургическим

удалением АВМ или радиохирургией, особенно при локализации мальформации в функционально значимых зонах мозга. Это обосновывает необходимость изучения использования эндоваскулярных методов лечения АВМ, предполагающих «выключение» узла мальформации через просвет артериальной или венозной системы мозга. Пионером эндоваскулярного метода в лечении АВМ головного мозга стал А. Luessenhoop, в 1959 г. предложивший эмболизировать питающие сосуды АВМ пластиковыми шариками. В нашей стране этот метод нашел широкое применение в клинике В.А. Хилько. В 1971 г. проф. Ф.А. Сербиненко предложил окклюзию афферентных сосудов АВМ баллоном-катетером оригинальной конструкции. Сочетанное использование обеих методик проф. Ю.Н. Зубковым в 1981 г. позволило улучшить результаты лечения больных с АВМ головного мозга [16]. В разное время были предложены следующие методики эмболизации АВМ: эмболизация в потоке (неуправляемая), стационарная баллон-окклюзия питающих артерий мальформации, комбинация временной или постоянной баллон-окклюзии с эмболизацией в потоке и суперселективная эмболизация (тромбирование АВМ).

Эмболизация в потоке, или стационарная баллон-окклюзия основных афферентных артерий обеспечивает уменьшение артериовенозного шунтирования, улучшение гемодинамики мозга, регресс неврологических проявлений на некоторое время, но не снижает риск кровоизлияний, поскольку собственно артериовенозный шунт остается проходимым.

Облитерация или тромбирование клубка мальформации достигается использованием адгезивных и неадгезивных эмболизирующих композиций (NBCA, Опух), которые доставляются посредством суперселективной катетеризации мозговых артерий. Такой метод при АВМ малого размера позволяет добиться полной облитерации у 40–70% больных. В остальных случаях эндоваскулярные технологии обеспечивают уменьшение объема мальформации для последующего более безопасного ее удаления или проведения радиохирургического лечения. Предоперационная эмболизация приводит к значительному снижению оперативной смертности у больных с АВМ.

В эндоваскулярной нейрохирургии АВМ различают эмболизацию узла мальформации (nidus) и эмболизацию конечных питающих артерий (terminal feeder), причем

эффективность узловой эмболизации считается более высокой, чем эффективность эмболизации конечных питающих сосудов.

Отдельно стоит вопрос лечения сочетанных пороков развития, когда имеют место сочетания АВМ с аневризмой. Подобные сочетания отмечают с частотой от 2,7 до 23% (J. Paterson et al., 1956, V. Lasjaunias et al., 1988). В большинстве случаев применение внутрисосудистых технологий позволяет одномоментно выключить из кровообращения как аневризму, так и мальформацию. Эмболизация АВМ в ряде клинических ситуаций сопровождается развитием преходящих или стойких неврологических нарушений, развитие которых бывает обусловлено приклеиванием микрокатетера в питающем сосуде, спазмом и разрывом афферентной артерии, эмболией интактных отделов сосудистой системы, постэмболизационной ишемией, сопровождающейся вазогенным отеком мозга и кровоизлияниями.

В исследовании А. Hartmann et al. (2002) проанализирована группа из 233 пациентов, которым проведено 545 эндоваскулярных вмешательств. 86% пациентов не испытывали изменений в неврологическом статусе после лечения, 14% пациентов имели связанные с вмешательством неврологические дефициты, у 2% пациентов развился тяжелый стойкий неврологический дефицит, 2 (1%) больных умерли.

При субтотальной эмболизации мальформаций у 11,8% больных происходит их реваскуляризация в течение первого года, риск кровоизлияния возрастает до 8,7% в год.

Выводы

Современная тактика лечения полушарных артериовенозных мальформаций предполагает комплексный подход с использованием методов эндоваскулярной хирургии, микрохирургии и радиохирургии. Лечебный алгоритм при полушарных АВМ строится исходя из оценки степени риска кровотечения и развития значимого неврологического дефицита при спонтанном течении заболевания и при проведении различных лечебных манипуляций в зависимости от размеров, локализации ядра АВМ, ее функциональных и гемодинамических особенностей, возраста больного и других факторов. Имеющиеся в настоящее время клинические классификации не позволяют полноценно прогнозировать результат хирургического лечения.

Список литературы

1. Артериовенозные мальформации головного мозга / Свистов Д.В., Гайдар Б.В., Хилько В.А. [и др.] // Практическая нейрохирургия / под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 329–358.
2. Значение магнитно-резонансной томографии и ангиографии в диагностике артериовенозных мальформаций головного мозга / Гайдар Б.В., Рамешвили Т.Е., Труфанов Г.Е. [и др.] // Сб. науч. работ «Актуальные проблемы современной нейрохирургии». – СПб., 1996. – С. 72–76.
3. Компьютерная томография головного мозга / [Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б. и др.]. – М., 1986. – 251 с.
4. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М., 2008. – Т. 1. – 454 с.
5. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга / [Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Фокин В.А., Свистов Д.В.]. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 224 с.
6. Никитин П.И. Принципы хирургии артериовенозных мальформаций головного мозга : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.И. Никитин. – СПб., 2000. – 26 с.
7. Филатов Ю.М. Артериовенозные аневризмы полушарий

- большого мозга (клиника, диагностика и хирургическое лечение): дис. ... д-ра мед. наук / Ю.М. Филатов. – М., 1972. – 32 с.
8. Хилько В.А. Интра- и экстракраниальные аневризмы и ангиомы (ангиографическая диагностика и лечение): дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Хилько. – Л., 1970. – 302 с.
 9. Свистов Д.В. Артериовенозные мальформации головного мозга: клиника, диагностика, комплексное лечение / Д.В. Свистов, Д.В. Кандыба, А.В. Савелло // Сб. учебных пособий по актуальным вопросам нейрохирургии / под ред. В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова. – СПб.: Фолиант, 2002. – С. 199–260.
 10. A discriminative prediction model of neurological outcome for patients undergoing surgery of brain arteriovenous malformations / Spears J., Terbrugge K. G., Moosavian M. [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1457–1464.
 11. Bergstrand H. Gefassmisbildungen und gefassmisgeshwulste des Gehirns / H. Bergstrand, H. Olivecrona, W. Tonnis. – Leipzig, 1936. – 134 p.
 12. Brown R.D. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations and relationship of lesions / Brown R.D., Wiebers D.O., Forbes G.S. // *J. Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 73. – P. 859–863.
 13. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations [see comment] / Taylor C.L., Dutton K., Rappard G. [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100 (5). – P. 810–812.
 14. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain / Morgan M.K., Johnston I.H., Hallinan J.M. [et al.] // *J. Neurosurgery*. – 1993. – Vol. 78. – P. 176–182.
 15. Dandy W.E. Arteriovenous aneurysm of the brain / Dandy W.E. // *Arch. Surg.* – 1928. – Vol. 17, №2. – P. 190–243.
 16. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / Duong D.H., Young W.L., Vang M.C. [et al.] // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 1167–1176.
 17. Graf C.J. Bleeding From cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history / Graf C.J., Perret G.E., Torner J.C. // *Neurosurgery*. – 1983. – Vol. 58. – P. 331–337
 18. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey / Stapf C., Labovitz D. L., Sciacca R. R. [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 13. – P. 43–46.
 19. Kim H. Genetics and Vascular Biology of Brain Vascular Malformations / Kim H., Pawlikowska L., Young William L. // *Stroke*. – 2011. – P. 169–186.
 20. McCormick W. F. Pathology of vascular malformations of the brain / McCormick W. F. // *Intracranial arteriovenous malformations* / ed. by C. B. Wilson, B. M. Stein. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1984. – P. 34–48.
 21. Occult cerebrovascular malformations. A series of 18 histologically verified cases with negative angiography / Becker D.H., Townsend J.J., Kramer R.A., Newton T.H. // *Brain*. – 1979. – Vol. 102. – P. 249–287.
 22. Nataf F. La radiochirurgie des malformations artérioveineuses de grande taille / Nataf F., Merienne L., Schlienger M. // *Neurochirurgie*. – 2001. – Vol. 47. – P. 298–303.
 23. Complications of surgery for arteriovenous malformations of the brain / Morgan M.K., Johnston I.H., Hallinan J.M. [et al.] // *J. Neurosurgery*. – 1993. – Vol. 78. – P. 176–182.
 24. Seizures in cerebral arteriovenous malformations: type, clinical, course, and medical management / Osipov A., Koennecke H. C., Hartmann A. [et al.] // *Interventional neuroradiology*. – 1997. – Vol. 3. – P. 37–41.
 25. Spetzler R.F. Grading and staged resection of cerebral arteriovenous malformations / R.F. Spetzler, J.M. Zabramsky // *Clin. Neurosurg.* – 1990. – Vol. 36. – P. 318–337.
 26. Shy Y.Q. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations / Shy Y.Q., Chen X.S. // *J. Neurosurg.* – 1986. – Vol. 65. – P. 484–489.
 27. Spetzler R.F. A proposed grading system for arteriovenous malformations / Spetzler R.F., Martin N.A. // *J. Neurosurg.* – 1986. – Vol. 65. – P. 476–483.
 28. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / Kader A., Young W.L., Pile-Spellman J. [et al.] // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 34. – P. 801–808.
 29. Yasargil M.G. Pathohlogical considerations / Yasargil M.G. // *Microsurgery. AVM of the brain: History, embryology, pathologic considerations, haemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy* / ed. M.G. Yasargil. – N.Y.: Thieme Medical Publishers Inc., 1987. – Vol. 3A. – P. 49–211.

Сведения о авторе:

Полковников А.Ю., ассистент каф. медицины катастроф, нейрохирургии и военной медицины ЗГМУ, аспирант ГУ «Киевский институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова» НАМН Украины, врач-ординатор отделения нейрохирургии КУ «ЗОКБ» ЗОС.

Надійшла в редакцію 10.06.2013 р.



М.О. Хмельова², О.А. Євтіфєєва¹, В.М. Хоменко²

Дослідження екстемпоральних мазей

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Ключові слова: екстемпоральна рецептура, м'які лікарські форми.

Досліджено особливості товарообігу екстемпоральної рецептури, зокрема, м'яких лікарських форм, проаналізовано, які екстемпоральні ліки найчастіше виписують лікарі, розглянуто оформлення рецепту, а також причини, чому нині не виписують екстемпоральні лікарські засоби. Здійснено аналіз загального стану екстемпоральної рецептури та, зокрема, м'яких екстемпоральних лікарських форм, що готують в аптеках Донецької області.

Исследование экстемпоральных мазей

М.А. Хмелева, О. А. Евтифеева, В.Н. Хоменко

Исследованы особенности товарооборота экстемпоральной рецептуры, в частности, мягких лекарственных форм, проанализировано, какие экстемпоральные лекарства чаще всего выписывают врачи, рассмотрено оформление рецепта, а также причины, почему не выписывают экстемпоральные лекарственные средства в настоящее время. Проведен анализ общего состояния экстемпоральной рецептуры и, в том числе, мягких экстемпоральных лекарственных форм, которые готовят в аптеках Донецкой области.

Ключевые слова: экстемпоральная рецептура, мягкие лекарственные формы.

The study extemporaneous ointments

M.A. Khmelova, O.A. Evtifeyeva, V.N. Khomenko

The features of extemporaneous medications trade, particularly soft forms was investigated. Also we analyzed which extemporaneous drugs most often prescribed by doctors, considered design of the recipe, and the reasons why they currently do not subscribe extemporaneous drugs. Presented article devoted to the analyze of current state of extemporaneous formulation, including soft extemporaneous formulations used in Donetsk region.

Key words: extemporal recipe, soft medicinal forms.

Мазі – це найдревніша лікарська форма, що з'явилась у Римі. Їх застосовували протягом багатьох віків, не втратили актуальності вони і до сьогодні. Мазі посіли почесне місце у медицині, косметології та побуті. У медицині вони знайшли застосування у багатьох сферах, зокрема дерматології, гінекології, проктології, хірургії, отоларингології тощо. Нині мазі також застосовують для впливу на системи організму та внутрішні органи. Така поширеність пов'язана з тим, що їх побічна дія значно менша за побічну дію твердих або ін'єкційних препаратів, а також можливе їх місцеве застосування [1]

Мазі – м'які лікарські форми для місцевого застосування, дисперсне середовище яких при встановленій температурі зберігання має ньютонівський тип плинності і високе значення реологічних параметрів [2]. За галуззю застосування мазі можна розподілити на три групи: для нашкоїрного використання та черезшкоїрного введення лікарських засобів, для нанесення на рани та опікові поверхні, для нанесення на слизову оболонку. За призначенням розрізняють медичні та косметичні мазі; за складом – прості та складні; за консистенцією – власне мазі, пасти, креми, гелі, лініменти; за характером і швидкістю впливу на організм – місцевої та загальної дії. Також мазі розрізняють за типом дисперсної системи – гомогенні (мазі-розчини, мазі-сплави, екстракційні та комбіновані мазі) та гетерогенні (комбіновані, емульсійні та суспензійні мазі) [1,5,2,3,6]

Мазі можуть бути виготовлені як на заводі, так і в ап-

теці. Лікарські препарати, приготовані за стандартними прописами фармацевтичною промисловістю у великій кількості називають офіційними – *medicamenta officinalia*. Лікарські препарати, призначені для індивідуального застосування і виготовлення в аптеці за рецептом лікаря, називають магістральними – *medicamenta magistralia*, або екстемпоральними [4].

Екстемпоральна рецептура (лат. *Ex tempore* – за потреби) – термін, прийнятий у фармацевтичній практиці для позначення лікарських форм, виготовлених в аптеці за рецептом лікаря для конкретного пацієнта. Офіційна мазь – мазь, рецепт якої прописаний у Фармакопеї, та яку зазвичай готують в екстемпоральних умовах у невеликій кількості на продаж [2].

При виготовленні мазей в аптеці іноді використовують засоби малої механізації – станок для виготовлення мазей «ЭКЗАКТ 50». Проте найчастіше для цього використовують ступку і пестик. За кордоном для виготовлення мазей іноді також використовують ступку і пестик, але частіше користуються мазевою (пігулковою) плиткою і великим металевим шпателем. Мазева плитка виготовлена з порцеляни або скла, вона достатньо міцна та зручна у використанні, при експлуатації вона не має бути подряпана, зберігати її необхідно у сухую і чистою [7,8].

Мета роботи

Дослідити особливості товарообігу екстемпоральної рецептури, зокрема м'яких лікарських форм, проаналізувати, які екстемпоральні ліки найчастіше виписують лікарі, розглянути оформлення рецепту та причини,

чому нині не виписують екстемпоральні лікарські засоби. Здійснити аналіз загального стану екстемпоральної рецептури та, зокрема, м'яких екстемпоральних лікарських форм, що використовуються у Донецькій області.

Матеріали і методи дослідження

Протягом місяця вивчали товарообіг екстемпоральної рецептури, звертаючи увагу на виготовлення мазей.

Після цього провели анкетування мешканців Донецької області. Анкета включала такі питання:

- Які лікарські препарати Вам, як правило, виписують при лікуванні?
- Які лікарські форми екстемпоральних лікарських засобів найчастіше виписують лікарі?
- Якщо Вам виписали рецепт на екстемпоральну лікарську форму, як він оформлений?
- Скільки аптек, в яких можливе приготування екстемпоральних лікарських засобів, Ви знаєте?
- Як Ви вважаєте, чому Вам не виписують екстемпоральні лікарські форми?

Після отримання результатів здійснено їх обробку.

Результати та їх обговорення

Кількість екстемпоральної рецептури нині постійно зменшується. Питома вага екстемпоральних лікарських засобів у загальному товарообігу роздрібних аптечних мереж складає в середньому 1,7%, у міжлікарняних і лікарняних аптеках – 24,54% усіх аптек України.

У збірках уніфікованих прописів міститься більше 2400 найменувань лікарських засобів, які готують екстемпорально, з них найчастіше використовують близько 700 прописів. У середньому в Україні в одній аптеці, що готує, можуть готувати близько 200 екстемпоральних лікарських засобів, серед них 20–50 найчастіше використовуваних найменувань. Загалом в Україні середня питома вага мазей і паст у загальному асортименті екстемпоральної рецептури становить у міжлікарняних аптеках 0,5%, а в роздрібних аптечних мережах – 3,0%.

За місяць досліджень товарообіг екстемпоральних лікарських засобів в аптеках Донецького регіону склав 500 найменувань. Обсяг виробництва м'яких лікарських форм для місцевого застосування склав 21,3% від загальної кількості найменувань. Перелік прописів

м'яких лікарських форм, які виготовляють найчастіше, склав 20 рецептів.

Анкетування виявило, що під час лікування лікарі виписують препарати, виготовлені промислово, у 88,5% випадків, препарати, виготовлені в аптеці, – у 4,9%, засоби народної медицини – у 6,6% випадків.

Якщо призначають екстемпоральний лікарський засіб, то у 54,1% випадків це рідка лікарська форма, у 26,6% випадків – тверда, у 19,3% – м'яка.

Під час призначення екстемпоральної лікарської форми рецепт у 49,6% випадків оформлюють на аркуші паперу, заповненому російською мовою, у 36,7% – на рецептурному бланку, заповненому латиною, у 7,3% – на рецептурному бланку, заповненому російською мовою, у 6,4% – на аркуші паперу, заповненому латиною.

На питання «скільки аптек, які готують екстемпоральні лікарські засоби, Ви знаєте» 53,2% назвали одну, 30,3% – жодної, 6,4% – чотири, 5,5% – дві, 4,6% – три, жоден респондент не обрав відповідь «п'ять і більше аптек».

На думку мешканців, екстемпоральні лікарські засоби не виписують, бо лікар вважає, що ліки, виготовлені промислово, кращі – 47,7% відповідей; бо лікар не володіє номенклатурою та не знає аптек, які готують екстемпоральні лікарські засоби, – 44% відповідей; лікар не вміє виписувати рецепти – 8,3% відповідей.

Висновки

Нині в Україні, як і в усьому світі велику увагу приділяють екстемпоральній рецептурі. Проблема розвитку аптечної структури (зокрема у Донецькому регіоні) в цьому аспекті набуває великого значення ще й тому, що Україна планує євроінтеграцію, а всі аптеки Євросоюзу повинні готувати ліки за прописом лікарів. Екстемпоральна рецептура, в тому числі м'які лікарські форми, – есксклюзивні і дієві, та не зважаючи на це, з кожним днем їх стає все менше. Причин такої динаміки чимало, найголовніше – це значні фінансові витрати, яких потребують приміщення та обладнання, щоб відповідати вимогам технологічного процесу. Також важливе навчання висококваліфікованого фармацевтичного персоналу, який зміг би замінити старі кадри, яким нині не має гідної заміни.

Список літератури

1. Аптечная технология лекарств. Линименты, мази: Лекция для студентов специальностей «Фармация» и «Клиническая фармация» / Т.Г. Ярных – Режим доступа: <http://tlnfau.org.ua/wp-content/uploads/2012/05/ЛИНИМЕНТ.-МАЗИ.pdf>
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 507–511.
3. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т.Г. Калинюк, С.В. Бокшан, С.В. Білоус. – К., 2008. – С. 79–113.
4. Технология лекарств / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных; под. ред. акад. А.И. Тихонова – Харьков: Изд-во НФаУ Золотые страницы, 2002. – с. 56
5. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В.П. Черних – Видання друге, доповнене. – К., 2010. – С. 850–852.
6. Фармацевтические и биологические аспекты мазей: Монография / И.М. Перцев, А.М. Когенко, О.В. Чуешов, Е.Л. Халеева. – Харьков, 2003. – С. 6–16.
7. Mixed Base of Hydrophilic Ointment and Purified Lanolin to Improve the Drug Release Rate and Absorption of Water of Minocycline Hydrochloride Ointment for Treatment of Bedsores / Masato Shigeyama, Toyooki Ohgaya, Yoshiaki Kawashima, Hirofumi Takeuchi and Tomoaki Hino // Chem. Pharm. Bull. – 1999. – Vol. 47 (6). – P. 744–748.
8. Formulation Design of Ointment Base Suitable for Healing of Lesions in Treatment of Bedsores / Masato Shigeyama, Toyooki Ohgaya, Hirofumi Takeuchi, Tomoaki Hino and Yoshiaki Kawashima // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49 (2). P. 129–133.

Відомості про авторів:

Хмельова М.О., викладач каф. управління та економіки фармації ДонМУ ім. М. Горького.

Євтіфєєва О.А., д. фарм. н., доцент каф. якості, стандартизації та сертифікації ліків НФаУ.

Хоменко В. М., д. фарм. н., зав. каф. управління та економіки фармації ДонМУ ім. М. Горького.

Надійшла в редакцію 15.04.2013 р.



О.В. Гречана

Метрологічне та нормативно-технічне забезпечення методик виявлення та визначення лікарських засобів, похідних кумарину

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: похідні кумарину, лікарські засоби, температура топлення, вміст домішок.

Розроблено методики ідентифікації лікарських засобів, похідних кумарину, на основі їх фізико-хімічних констант (hR_p , температура топлення, °C, вміст домішок, визначення кількісного вмісту).

Метрологическое и нормативно-техническое обеспечение методик обнаружения и определения лекарственных средств, производных кумарина

Е.В. Гречаная

Разработаны методики идентификации лекарственных средств, производных кумарина, на основе их физико-химических констант (hR_p , температура плавления, °C, содержание примесей, определение количественного содержания).

Ключевые слова: производные кумарина, лекарственные средства, температура плавления, содержание примесей.

Measurement and regulatory and technical support techniques for the detection and determination of drugs, coumarin derivatives

E.V. Grechana

Methods of identification for drugs - coumarin derivatives which based on their physical and chemical constants (hR_f , melting point, °C, the content of impurities, determination of the qualitative content). were described in presented article.

Key words: coumarin derivatives, drugs, melting point, impurity content.

Молекула кумарину (бензо- α -пірон) належить до групи лікарських засобів, що виявляють різноманітні фармакологічні властивості. Їх широко застосовують у клінічній практиці при лікуванні різних захворювань [4], і тому цілком зрозуміла зацікавленість, яку проявляють науковці до вивчення фізико-хімічних властивостей зазначеної групи речовин, а також до встановлення метрологічного та нормативно-технічного забезпечення методик їх якісного та кількісного визначення [1].

Мета роботи

Вивчення та розробка відповідності досліджуваних лікарських засобів вимогам фармакопейного та хіміко-токсикологічного аналізу [3,8], а також здійснення метрологічного і нормативно-технічного обґрунтування розроблених нами методик з ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення, застосованих при дослідженні похідних кумарину, дикумарину, неодикумарину, фепромарону, синкумару, карбакромену та варфарину натрію клатрату.

Основні групи показників якості досліджуваних речовин та аналітичні методики, що застосовуються в деяких випадках, відрізняються для субстанцій і готових лікарських засобів, однак їх комплексне застосування дозволяє отримати повну інформацію про якість досліджуваних лікарських засобів [5,6].

Дослідження з розробки методик аналізу конкретних субстанцій лікарських засобів мають свою специфіку, оскільки субстанції являють собою полікомпонентні суміші речовин (діюча речовина та домішки). Тому результати аналізу, отримані різними методами (оптичні,

хроматографічні, об'ємні), відрізняються за припустимими межами. Беручи до уваги доволі жорсткі вимоги до допуску вмісту діючої речовини та домішок у субстанціях лікарських засобів, для отримання відтворюваних результатів необхідна обов'язкова регламентація застосованих методів і методик аналізу, умов їх проведення, використаних реактивів і стандартних зразків, що вкрай необхідно при проведенні фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізів [7,9].

Матеріали і методи дослідження

Стандартні зразки кумарину та 4-оксикумарину отримано від ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Всі використані розчинники та хроматографічні матеріали мали кваліфікацію «х. ч.».

Для нанесення проби досліджуваних речовин використано мікрошприц фірми «Merck» виробництва ФРН. У якості носія – пластинки для тонкошарової хроматографії «Alugram®» SIL G / UV₂₅₄ розмірами 20×20 см серії 610/284 (ФРН).

Для визначення температури топлення досліджуваних сполук використано прилад для автоматичного визначення зазначеної константи моделі FP 62 Mettler-Toledo (Швейцарія).

Результати та їх обговорення

Розробку умов хроматографування (вибір систем розчинників, сорбенту, способу та чутливості детектування) проводили, враховуючи дані наукової літератури [2], а також на основі власних досліджень.

Оцінку фактичного вмісту домішок і визначення температури топлення здійснювали тільки для дикумарину, неодикумарину, фепромарону, синкумару та варфарину натрію клатрату, оскільки досліджували якість відповідних субстанцій, наданих заводами-виробниками, відповідно до вимог методик контролю їх якості [2].

Концентрація досліджуваних похідних кумарину у всіх випадках складала 0,005 М. Детектування хроматограм виконано в УФ-світлі (245 нм). Чутливість детектування методики при цьому складала 0,007 мкг (табл. 1).

Системи розчинників з відносним складом компонентів:

- С – 1 н – бутанол – кислота етанова – вода (4 : 1 : 5);
- С – 2 хлороформ – кислота етанова – вода (10 : 4 : 5);
- С – 3 етилацетат – кислота метанова – вода (3 : 1 : 1);
- С – 4 етилацетат – кислота етанова – вода (3 : 3 : 1);
- С – 5 н – бутанол – кислота метанова – вода (4 : 1 : 5);
- С – 6 н – бутанол, насичений 10% кислотою етановою.

Відстань пробігу розчинника – 15 см.

Детектування хроматограми – в УФ-світлі.

Чутливість детектування – 0,007 мкг.

Слід зазначити, що питання відповідності роздільної здатності готових ТШХ-пластинок до вимог загальної статті «Тонкошарова хроматографія» 2.2.27 [3] слід розглядати не тільки враховуючи результати експерименту. Необхідно впровадити систематичне дослідження фактичної відтворюваності отриманих значень hR_f на основі статистичної обробки, що дозволяє виконати оцінку їх незначної відмінності. За результатами такої роботи завжди можна виконати оцінку хроматографічних харак-

теристик (hR_f) при контролі якості лікарських засобів і взяти корегуючі заходи. Статистичну обробку виконано за методикою ДФУ [3], результати наведено у таблиці 1. З результатів статистичної обробки за значеннями довірчого інтервалу (t_s) та відносного стандартного відхилення (RSD) інтервал відтворюваності величин hR_f у здійснених дослідженнях відповідає вимогам ДФУ [1] за відтворюваністю отриманих характеристик у рамках визначеної кількості паралельних дослідів ($n=6$).

При оцінюванні фактичного вмісту домішок в аналізованих сполуках взято до уваги рекомендації Міжнародної Фармакопеї з виявлення вторинних алкалоїдів маткових ріжків методом ТШХ [9].

Методика виявлення домішок: 0,1 г досліджуваної речовини розчиняли у 50 мл 95% спирту етилового та наносили на хроматографічні пластинки у кількостях від 10 до 1 мкл за допомогою мікрошприцу фірми «Merck» виробництва ФРН. Відстань пробігу розчинника складала 15 см. Після розділення речовин у зазначених системах розчинників і детектування їх хроматографічних зон визначено мінімальний об'єм робочого розчину, у якому визначали домішки (плями на межі видимості). Розрахунок відсоткового вмісту домішок виконано за рівнянням:

$$m = \frac{\eta}{a \cdot b} \cdot 100$$

- де m – відсотковий вміст домішок у речовині;
- η – чутливість методики (мкг);
- a – умовний вміст речовин у робочому розчині;
- b – мінімальний об'єм робочого розчину, у якому детектують домішки (мкл).

Таблиця 1

Величини hR_f ($R_f \times 100$) похідних кумарину у різних системах розчинників ($n=6$)

Досліджувана речовина	C-1			C-2			C-3			C-4			C-5			C-6		
	$h R_f$	t_s	R SD	$h R_f$	t_s	R SD	$h R_f$	t_s	R SD	$h R_f$	t_s	R SD	$h R_f$	t_s	R SD	$h R_f$	t_s	R SD
Дикумарин	78	2,09	2,69	73	1,27	1,73	46	2,14	4,66	59	1,67	2,84	65	0,89	1,38	70	1,27	1,81
Неодикумарин	70	1,41	2,02	82	1,27	1,54	53	1,79	3,38	60	1,41	2,36	55	1,79	3,25	54	2,53	4,68
Фепромарон	60	1,27	2,11	49	1,10	2,24	66	1,55	2,35	50	1,41	2,83	74	1,90	2,56	85	1,10	1,29
Синкумар	51	1,79	3,51	67	2,00	2,99	59	1,41	2,40	83	1,41	1,70	87	1,27	1,45	58	1,41	2,44
Карбакромен	42	1,41	3,37	47	2,83	6,02	62	2,10	3,38	54	1,41	2,62	83	1,41	1,70	79	0,89	1,13
Варфарин натрію клатрат	20	2,10	10,49	64	1,55	2,42	57	0,89	1,57	61	1,67	2,74	73	0,89	1,22	64	0,89	1,40

Таблиця 2

Аналітичні константи і вміст домішок у досліджуваних лікарських засобах

Лікарський засіб	Аналітичні константи		
	Температура топлення (°C)	Вміст за МКЯ (%± Δx)	Вміст домішок, (%± Δx)
Дикумарин	290–292	99,81±0,4818	0,07±0,0378
Неодикумарин	176–178	100,01±0,1130	0,09±0,0343
Фепромарон	150–151	99,73±0,4710	0,15±0,1168
Синкумар	195–196	99,70±0,3935	0,06±0,0486
Карбакромен	156–158	99,65±0,3548	0,06±0,0535
Варфарин натрію клатрат*	160–161	98,81±0,9795	0,02±0,0234

Примітка: * – температура топлення для варфарину – основи.

При аналізі досліджуваних сполук встановлено, що вміст домішок був у межах від 0,06% до 0,15% (табл. 2).

Статистичну обробку аналітичних констант, що вказують на кількість досліджуваних сполук в аналізованих лікарських препаратах за методиками МКЯ, та відсоткового вмісту домішок здійснено за методиками, рекомендованими ДФУ [3]. У всіх випадках кількість виконаних досліджень (n) дорівнювала 6. У таблиці 2 наведено значення довірчого інтервалу (t_0).

Усі досліджувані сполуки перед визначенням температури топлення та хроматографуванням очищували методом багаторазової перекристалізації та висушування до постійної маси та ультрафіолетового спектру. Додатково аналізовані сполуки кількісно визначали офіційними методами.

Визначені величини hR_p , температура топлення $^{\circ}\text{C}$, відсотковий вміст аналізованої речовини за діючими МКЯ та домішок у досліджуваних зразках лікарських засобів

у всіх випадках були середніми з шести паралельних дослідів (табл. 1, 2).

Висновки

1. Вивчено відповідність дикумарину, неодикумарину, фепромарону, синкумару, карбокромену та варфарину натрію клатрату до вимог фармакопейного та хіміко-токсикологічного аналізу.

2. Розроблено методики хроматографічного дослідження дикумарину, неодикумарину, фепромарону, синкумару, карбокромену та варфарину натрію клатрату у шести системах рухомої фази.

3. Визначено вміст домішок у досліджуваних лікарських засобах, похідних кумарину, кількісний вміст яких був у межах від 0,06 до 0,15%.

4. Отримані фізико-хімічні константи можуть бути використані для ідентифікації досліджуваних сполук, похідних кумарину.

Список літератури

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: Монография: В 3 т. / Под ред. В.П. Георгиевского. – Х., НТМТ, 2011. – Т. 1. – 464 с.
2. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: Монография: В 3 т. / Под ред. В.П. Георгиевского. – Х., НТМТ, 2011. – Т. 2. – 474 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Наук.-експ. фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
5. Метрологические аспекты официальных методик контроля качества лекарственных средств. 3. Выполнение теста «Количественное определение» при одновременном контроле качества нескольких образцов лекарственных средств хроматографическими методами / Гризодуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Денисенко Н.В. // Фармаком. – 2004. – №2. – С. 9–19.
6. Тонкошарова хроматографія // Державна Фармакопея України / ДП «Наук.-експ. фармакопейний центр» – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – С. 41–44; Доповнення 1 – 2004.
7. Фланаган Р.Дж. Основы аналитической токсикологии / Р.Дж. Фланаган. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1997. – 364 с.
8. Moffat C. Anthony. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons / Anthony C. Moffat, M. David Osselton, Brian Widdop. – 4 th Rev. ed. – Pharmaceutical Press, 2011. – 2471 p.
9. The International Pharmacopea [Електронний ресурс] – 80 Min / 700MB. – Genueva: WHO, 2008. – 1 електрон. опт. диск (CD – ROM); 12 см. – систем. вимоги: Pentium; 32 MB RAM.

Відомості про автора:

Гречана О.В., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 13.02.2013 р.



А.І. Денис, Л.В. Вронська, М.Б. Чубка, Т.А. Groшовий

Стандартизація таблеток на основі сухого екстракту листя тополі китайської

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Ключові слова: таблетки, сухий екстракт листя тополі китайської, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, стандартизація.

Розглянуто питання стандартизації таблеток з сухим екстрактом листя тополі китайської за показниками ідентифікації і кількісне визначення. Розроблено методики ідентифікації гідроксикоричних кислот і флавоноїдів та кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Стандартизація таблеток на основі сухого екстракта листьев тополя китайского

А.И. Денис, Л.В. Вронская, М.Б. Чубка, Т.А. Groшевой

Рассмотрены вопросы стандартизации таблеток с сухим экстрактом листьев тополя китайского по показателям идентификации и количественное определение. Разработаны методики идентификации гидроксикоричных кислот и флавоноидов и количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин.

Ключевые слова: таблетки, сухой экстракт листьев тополя китайского, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, стандартизация.

Standardization of tablets on the basis of dry extract of simon's poplar leaves

A.I. Denys, L.V. Vronska, M.B. Chubka, T. A. Hroshovyi

The problems of standardization of tablets with simon's Poplar leaves dry extract on identification and quantitative determination indicators were discussed in this article. Methods of identification of hydroxycinnamic acids and flavonoids and quantitative determination of the amount of flavonoids in terms of rutin have been developed.

Key words: tablets, simon's Poplar leaves dry extract, flavonoids, hydroxycinnamic acids, standardization.

У сучасній фармакотерапії для лікування і профілактики найрізноманітніших захворювань зростає роль препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) [1]. Ґрунтовні дослідження нових видів ЛРС і напрацювання субстанцій на їх основі дозволяють створювати нові ефективні й безпечні порівняно з синтетичними лікарські засоби.

Фахівці Національного фармацевтичного університету отримали сухий екстракт з листя тополі китайської, який є практично нетоксичним, у дозі 5 мг/кг проявляє виражену протизапальну дію, у дозі 200 мг/кг – виражений анальгетичний ефект на рівні з анальгіном, у дозі 100 мг/кг на 7% перевищує діуретичну активність гіпотіазиду [2].

На основі цього екстракту розробили таблетки сухого екстракту листя тополі китайської по 0,1 г [3]. У процесі розробки складу і технології таблеток, дослідження умов і термінів їх зберігання необхідно контролювати якісний склад і кількісний вміст активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) – сухого екстракту листя тополі китайської. Раніше встановлено, що біологічно активними речовинами обраного екстракту є фенолкарбонові кислоти і флавоноїди, серед яких рутин, популін і кавава, хлорогенова, ізохлорогенова, неохлорогенова, п-кумарова, ферулова кислоти [2,4,5].

Мета роботи

Розробка методики ідентифікації і кількісного визначення біологічно активних речовин (БАР) сухого екстракту листя тополі китайської у таблетках, напрацювання критеріїв якості згідно до їх складу і вмісту.

Матеріали і методи дослідження

Протягом роботи використано метод тонкошарової хроматографії (ТШХ). Для досліджень методом ТШХ

використовували хроматографічні пластинки Silica gel 60 F₂₅₄ («Merck», Німеччина), хроматографічну камеру «САМАГ», прилад для нанесення проб Linomat 5 («САМАГ», Швейцарія), лампу для перегляду хроматограм в ультрафіолетовому світлі «САМАГ».

Для ідентифікації використовували стандартні зразки фенолкарбонових кислот: хлорогенової (Fluka), кававої (Fluka), розмариної (Fluka), цикорієвої (фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ ДФУ)), каftarової (Sigma), гіперозид (ФСЗ ДФУ), апігенін (Fluka), кверцетин (Fluka), а також рутин (Sigma), лютеолін-7-глюкозид (ФСЗ), кемпферол (Sigma). Точні наважки стандартних зрізців для ідентифікації розчиняли у відповідних об'ємах метанолу.

Використовували реактиви (етилацетат, кислоту мурашину безводну, аміоетиловий ефір дифенліборної кислоти, макрогол 400, алюміній хлорид) кваліфікації чистоти, що відповідає вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) для відповідних методів аналізу, розчини реактивів готували за методиками ДФУ [6].

Для кількісного визначення флавоноїдів використовували метод диференціальної спектрофотометрії. Перерахунок вмісту флавоноїдів здійснено на рутин. Валідаційні дослідження методики кількісного визначення виконано відповідно до вимог ДФУ [7] методом введено-знайдено і методом добавок.

Результати та їх обговорення

Для розробки ТШХ-методики ідентифікації БАР екстракту листя тополі китайської випробували ряд складів рухомих фаз, використовуваних при дослідженнях фенолкарбонових кислот і флавоноїдів і наведених

в ДФУ при ідентифікації фенольних сполук у різній ЛРС. Найефективніше розділення БАР екстракту листя тополі китайської (гідроксикоричні кислоти, флавоноїди) спостерігали при застосуванні рухомої фази кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90). На отриманих хроматограмах спостерігали чітко розділені зони.

Хроматографічні дослідження сухого екстракту листя тополі китайської і таблеток з ним у зазначеній системі розчинників дозволили ідентифікувати рутин, хлорогенову і кавову кислоти. Серед інших БАР цього екстракту, що виявляються хроматографічно у тонкому шарі сорбенту, не ідентифіковано флавоноїд, який проявляється на хроматограмі оранжевою зоною значної флуоресценції, сильнішої, ніж рутин, є глікозидом і знаходиться вище зони гіперозиду. Також не ідентифіковано фенолкарбонів кислоти, що проявляються зонами блакитної флуоресценції, з відносними факторами рухливості 1,6; 2,0; 2,4; 3,1; 3,6; 4,0; 4,6 (порівняно з кислотою хлорогеновою). Порівнюючи отримані дані з результатами авторів [2], можна стверджувати, що об'єктивно є ідентифікація флавоноїдів (рутину і невідомого флавоноїду-глікозиду, можливо, попліну), а також фенолкарбонів кислот (хлорогенової і кавової) і окремих неідентифікованих, вказуючи їх відносне розміщення на хроматограмі випробовуваного розчину. Це дозволить об'єктивно ідентифікувати екстракт листя тополі китайської і таблетки на його основі, тоді як ідентифікація лише рутину, хлорогенової і кавової кислот не буде специфічною, бо такі БАР часто наявні в ЛРС.

На основі здійснених досліджень у якості ідентифікаційних маркерів сухого екстракту листя тополі китайської у розроблених таблетках запропоновано рутин і невідомої природи флавоноїд-глікозид, хлорогенову, кавову кислоти та ще три фенолкарбонів кислоти, розміщення яких наведено на *рис. 1*.

Методика ідентифікації БАР у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г

Випробовуваний розчин. 0,4 г порошку розтертих таблеток поміщають у центрифужну пробірку місткістю 50 мл, додають 10 мл метанолу, витримують в ультразву-

ковій бані протягом 15 хв, центрифугують, надосадову рідину фільтрують.

Розчин порівняння. 2 мг рутину, 2 мг гіперозиду, 0,5 мг кислоти хлорогенової, 0,5 мг кислоти кавової розчиняють у 25,0 мл метанолу на ультразвуковій бані.

На лінію старту хроматографічної пластинки окремо смугами по 10 мм наносять 15 мкл випробовуваного розчину та 5 мкл розчину порівняння. Пластинку поміщають у камеру з сумішню розчинників: кислота мурашина безводна – вода – етилацетат (6:9:90). Коли фронт розчинників пройде 12 см від лінії старту, пластинку виймають з камери.

Висушування: сушать на повітрі, а потім витримують за температури від 100°C до 105°C протягом 2 хв.

Виявлення: теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти Р у метанолі Р, сушать на повітрі. Потім пластинку обприскують розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, сушать на повітрі протягом 30 хв і переглядають в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Результати: на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися (у порядку зростання R_f): оранжева флуоресціуюча зона, відповідна рутину ($R_f = 0,18$); блакитна флуоресціуюча зона, відповідна кислоті хлорогеновій ($R_f = 0,32$); оранжева флуоресціуюча зона, відповідна гіперозиду ($R_f = 0,38$); блакитна флуоресціуюча зона, відповідна кислоті кавовій ($R_f = 0,82$).

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві оранжеві флуоресціуючі зони: одна – на рівні зони рутину, друга – вище рівня зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння; блакитні флуоресціуючі зони на рівні зон кислоти хлорогенової і кислоти кавової на хроматограмі розчину порівняння відповідні їм за забарвленням і флуоресценцією, три інтенсивні зони блакитної флуоресценції, з яких дві вище другої оранжевої флуоресціуючої зони на хроматограмі випробовуваного розчину і одна вище зони кислоти кавової. Можуть спостерігатися інші зони блакитної флуоресценції.

Верхня частина пластинки	
Кислота кавова: блакитна флуоресціуюча зона	блакитна флуоресціуюча зона блакитна флуоресціуюча зона (кислота кавова)
Гіперозид: оранжева флуоресціуюча зона Кислота хлорогенова: <i>блакитна</i> флуоресціуюча зона	блакитна флуоресціуюча зона блакитна флуоресціуюча зона оранжева флуоресціуюча зона
Рутин: оранжева флуоресціуюча зона	блакитна флуоресціуюча зона (кислота хлорогенова) оранжева флуоресціуюча зона (рутин)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

Рис. 1. Схема хроматограми в умовах ідентифікації екстракту листя тополі китайської після обробки розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти і макрогону 400 при перегляді в УФ-світлі з довжиною хвилі 365 нм.

Послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння наведено на *рис. 1*.

Попередні спектрофотометричні дослідження спиртових розчинів екстракту листя тополі китайської і відповідних вилучень з таблеток вказали на можливість визначення вмісту флавоноїдів методом диференціальної спектрофотометрії.

В електронних спектрах поглинання комплексних сполук флавоноїдів з алюмінієм хлоридом, отримуваних у спиртових (50% об/об) розчинах, спостерігається смуга поглинання при довжині хвилі 510 ± 2 нм (*рис. 2*, крива 1). Практично такий же хід кривої світлопоглинання в аналогічних умовах має комплекс рутину з алюмінієм хлоридом – максимум поглинання при 513 ± 2 нм (*рис. 2*, крива 2). Оскільки рутин наявний у складі БАР вихідного екстракту й отриманих таблеток та обраний ідентифікаційним маркером, то перерахунок суми флавоноїдів на нього при їх кількісному визначенні в екстракті й таблетках на його основі є об'єктивним.

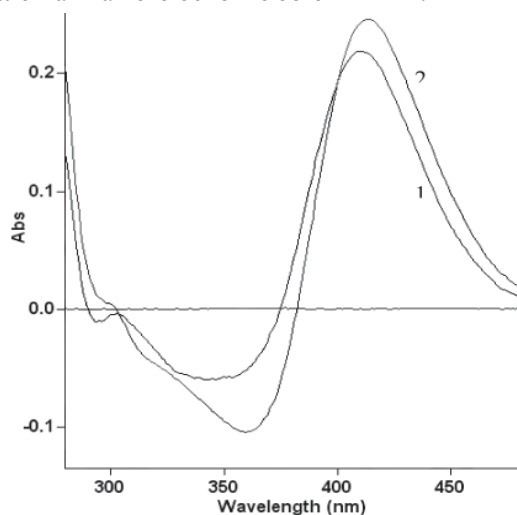


Рис. 2. Електронні спектри поглинання спиртових (50 % об/об) розчинів в умовах комплексоутворення з алюмінієм хлоридом для: 1 – спиртового вилучення з таблеток екстракту листя тополі китайської; 2 – стандартного зразка рутину.

При розробці методики кількісного визначення досліджували вплив умов пробопідготовки (маси наважки порошку таблеток, кратності, часу і умов вилучення БАР з подрібненої маси таблеток) на кількісний вміст флавоноїдів. Встановлено, що для практично вичерпного вилучення флавоноїдів з подрібненої таблеткової маси необхідне трикратне нагрівання порошку подрібнених таблеток зі спиртом (50% об/об) на киплячій водянній бані протягом 30, 15 і 15 хв відповідно.

Методика кількісного визначення суми флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г

Вихідний розчин. 0,8 г (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у конічну колбу зі шліфом, додають 50 мл спирту (50% об/об) і кип'ячать на киплячій водянній бані 30 хв зі зворотнім холодильником. Після охолодження суміші розчин декантують, фільтруючи через паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл. Залишок у конічній колбі кип'ячать з 15 мл спирту (50% об/об) протягом 15 хв, декантують надосадову рідину,

фільтруючи розчин у ту ж мірну колбу. Вилучення спиртом повторюють ще раз, використовуючи наступні 15 мл спирту (50% об/об). Після охолодження суміші її фільтрують у ту ж мірну колбу, промиваючи колбу й осад на фільтрі за допомогою спирту (50% об/об) та доводячи об'єм розчину у мірній колбі до позначки, перемішують.

Випробовуваний розчин. 5,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10 мл спирту (50% об/об), 2,0 мл 2% розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину тим же спиртом до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин до випробовуваного розчину. 5,0 мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину спиртом (50% об/об) до позначки та перемішують.

Розчин стандартного зразка рутину. 0,05 г (точна наважка) стандартного зразка рутину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл спирту (70% об/об) і розчиняють, поміщаючи колбу в ультразвукову баню. Доводять об'єм розчину спиртом (70% об/об) до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 10 мл спирту (50% об/об), 2,0 мл 2% розчину алюмінію хлориду і доводять об'єм розчину тим же спиртом до позначки та перемішують.

Компенсаційний розчин до розчину порівняння. 1,0 мл розчину стандартного зразка рутину поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину спиртом (50% об/об) до позначки та перемішують.

Оптичну густина випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють у кюветі з товщиною шару 1 см при довжині хвилі 412 ± 2 нм відносно їх компенсаційних розчинів через 45 хв.

Вміст суми флавоноїдів (X) у мг в одній таблетці, враховуючи середню масу таблетки і в перерахунку на рутин, розраховують за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot A \cdot b \cdot 1000}{5 \cdot A_0 \cdot m}$$

де m_0 – маса наважки стандартного зразка рутину, г;
 m – маса наважки порошку розтертих таблеток, взятих для аналізу, г;

A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

b – середня маса таблетки, г.

Згідно з розробленою методикою проаналізовано таблетки екстракту листя тополі китайської 0,1 г. Результати визначення вмісту суми флавоноїдів у них наведено у *таблиці 1*.

Таблиця 1

Результати аналізу таблеток екстракту листя тополі китайської 0,1 г на вміст флавоноїдів

Маса наважки порошку розтертих таблеток, г	Вміст суми флавоноїдів, мг	Метрологічні характеристики визначення
0,8003	4,89	$\bar{m} = 4,91$ мг $S = 1,5 \cdot 10^{-2}$ $t = 2,78$ $\Delta m = 0,02$ г $m = (4,91 \pm 0,02)$ мг $\varepsilon = 0,41\%$
0,8005	4,91	
0,7986	4,93	
0,8010	4,90	
0,8002	4,91	

Результати дослідження лінійності методики кількісного визначення флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г

№ з/п	C ₁ , мкг/мл	C _{норм} , %	A _{вимір}	A _{норм}	Критеріальні вимоги і прийнятність	
1	12,71	60	0,266	59,8	Рівняння прямої: A _{норм} = 1,0017·C _{норм} – 0,1478 Тангенс кута нахилу: b = 1,0017 Точка перетину з віссю ординат: a = – 0,1478 Коефіцієнт кореляції: r = 0,99997	
2	14,83	70	0,312	70,1		
3	16,94	80	0,357	80,2		
4	19,06	90	0,399	89,7		
5	21,18	100	0,445	100,0		
6	23,30	110	0,490	110,1		
7	25,42	120	0,535	120,2		
8	27,53	130	0,580	130,3		
9	29,65	140	0,622	139,8		
Коефіцієнт кореляції: r = 0,99997					r > 0,99810	Виконується
Залишкова дисперсія S ₀ ² = 0,04714 Залишкове стандартне відхилення S ₀ = 0,21711					S ₀ /b ≤ 1,6890	Виконується
Довірчий інтервал константи a: Δ _a = 0,5485 a = – 0,1478					> a ≤ 2,56	Виконується за критеріями статистичної і практичної незначущості

Кожна розроблена методика має валідуватись. Тому відповідності до вимог ДФУ досліджено окремі валідаційні характеристики методики.

Дослідження специфічності методики. При фотометруванні розчину, отриманого з водного вилучення модельної таблетної суміші, що містила лише допоміжні речовини (ДР), і підготовленого аналогічно випробовуваному розчину, не спостерігали поглинання при довжині хвилі поглинання забарвленої сполуки алюмінію хлориду з флавоноїдами (412±2 нм). Тобто, плацебо аналізованих таблеток в умовах кількісного визначення не дає смуг поглинання, тому не впливає на оптичну густину продукту реакції комплексоутворення флавоноїдів з алюміній хлоридом під час кількісного визначення.

Дослідження лінійності методики. Лінійність вивчали в межах 60–140% від номінального вмісту флавоноїдів. Розчини з точно відомою концентрацією отримували шляхом розведення відповідного вихідного розчину, отриманого шляхом кип'ятіння наважки порошку розтертих таблеток зі спиртом (50% об/об), і визначали за загальною методикою. На основі отриманих даних розраховували параметри лінійності (табл. 2).

У результаті дослідження встановлено, що методика характеризується чіткою лінійністю: коефіцієнт кореляції більше 0,99810 (критеріальне значення), невелике залишкове стандартне відхилення в широких межах (від 60 до 140% у нормалізованих координатах). Графік залежності оптичної густини розчину від концентрації проходить практично через початок координат (точка перетину з віссю ординат – 0,1478), що вказує на відсутність впливу фону чи ДР на оптичну густину досліджуваних розчинів у даних умовах, а розрахований довірчий інтервал константи Δ_a підтверджує статистичну і практичну незначущість константи a.

Дослідження прецизійності. Прецизійність виражає ступінь близькості або розкиду результатів для серії

вимірювань, виконаних за даною методикою на різних пробах одного і того ж однорідного зразка. У таблиці 3 наведено результати дослідження правильності і збіжності методики. Отримані результати вказують на збіжність методики, тобто про її прийнятну точність, оскільки жоден з результатів за величиною похибки не вийшов більше, ніж на 3,2% (повна невизначеність результату аналізу Δ_{As} = 3,2% при відхиленнях вмісту згідно до вимог ДФУ ±10%).

Дослідження правильності. Випробування проводили на стандартних розчинах гліцину методом введено-знайдено. Результати випробування наведено в таблиці 3. Як впливає з наведених результатів, дотримується критерій практичної незначущості систематичної похибки, вказуючи, що остання є незначущою порівняно з максимально допустимою невизначеністю аналізу.

Для додаткового дослідження правильності методики, зокрема для встановлення відсутності впливу ДР на оптичну густину вимірюваного розчину, визначено вміст суми флавоноїдів методом домішок. Для цього в процесі пробопідготовки готували два випробовувані розчини, один з яких містив аліквотну частину тільки вихідного розчину, а другий – аліквотну частину вихідного розчину і домішку стандартного розчину рутину. Результати визначення вмісту суми флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г методом домішок наведено у таблиці 4.

Результати визначення вмісту суми флавоноїдів, обрховані методом домішок, збігаються з результатами, отриманими при розрахунках методом порівняння. Враховуючи це, можна стверджувати, що запропонована методика кількісного визначення відповідає критеріям правильності і немає значущої систематичної похибки.

Дослідивши лінійність, прецизійність і правильність методики в межах від 60 до 140% від номінального вмісту флавоноїдів, можна стверджувати, що розро-

Таблиця 3

Результати випробування методики кількісного визначення флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської на правильність і збіжність

№ з/п	$C_{i \text{ введено}}, \%$	$C_{i \text{ знайдено}}, \%$	$Z = C_{i \text{ знайдено}} \cdot 100 / C_{i \text{ введено}}, \%$
1	60	59,8	99,7
2	70	70,1	100,1
3	80	80,2	100,3
4	90	89,7	99,7
5	100	100,0	100,0
6	110	110,1	100,1
7	120	120,2	100,2
8	130	130,3	100,2
9	140	139,8	99,9
Середнє арифметичне, \bar{Z}			100,0
Відносне стандартне відхилення, $S_z, \%$			0,31
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_z, \%$			0,57
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_z \leq 3,2$		$\leq 3,2$	виконується
Критерій статистичної незначущості систематичної похибки $\delta\% = \bar{Z}-100 \leq \Delta_z / \sqrt{n}$		$\leq 0,191$	виконується
Критерій практичної незначущості систематичної похибки $\delta\% = \bar{Z}-100 \leq 0,32 \cdot \Delta_{AS}$		$\leq 1,024$	виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4

Результати вивчення правильності методики визначення флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г методом добавок

Введено флавоноїдів		Очікувана концентрація флавоноїдів в отриманому розчині у перерахунку на рутин, мкг/мл	Оптична густина розчину	Знайдено флавоноїдів		Метрологічні характеристики визначення
з таблетки у перерахунку на рутин мкг/мл	домішки рутину, мкг/мл			у розчині з домішкою, мкг/мл	у таблетці, мг	
8,00	10,16	18,16	0,381	18,14	4,90	$\bar{m} = 4,91 \text{ мг}$ $S = 1,48 \cdot 10^{-2}$ $t = 2,57$ $\Delta m = 0,02 \text{ г}$ $m = (4,91 \pm 0,02) \text{ г}$ $\epsilon = 0,41\%$
8,00	10,16	18,16	0,382	18,18	4,92	
10,00	10,16	20,16	0,425	20,18	4,93	
10,00	10,16	20,16	0,423	20,14	4,89	
12,00	10,16	22,16	0,467	22,20	4,91	
12,00	10,16	22,16	0,466	22,18	4,92	

блена методика витримує вимоги ДФУ щодо діапазону застосування для кількісного визначення лікарських субстанцій або лікарських форм від 80 до 120% від номінального вмісту.

Встановлено, що методика кількісного визначення суми флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г за характеристиками специфічності, лінійності, збіжності, правильності і діапазону застосування відповідає вимогам ДФУ, крім того, є легко відтворюваною, доступною, не вимагає великих затрат часу і дорогих реактивів.

Зважаючи на вміст суми флавоноїдів в екстракті листя тополі китайської, враховуючи кількість екстракту в одній таблетці та результати кількісного визначення суми флавоноїдів в таблетках, а також вимоги ДФУ до показника «кількісний вміст» для таблеток, запропоновано

кількісний критерій якості розроблених таблеток – вміст суми флавоноїдів від 4,50 до 5,50 мг у перерахунку на рутин і середню масу таблетки. Як свідчать результати визначення (табл. 1 і 4), вміст суми флавоноїдів у розроблених таблетках відповідає запропонованому критерію.

Висновки

Запропоновано ТШХ-методику ідентифікації БАР у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г. Ідентифікаційним критерієм якості обрано наявність на хроматограмах двох зон флавоноїдів і п'яти зон гідроксикоричних кислот.

Розроблено і відвалідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення суми флавоноїдів у таблетках екстракту листя тополі китайської 0,1 г. Кількісним критерієм якості обрано вміст суми флавоноїдів від 4,5 до 5,5 мг у перерахунку на рутин і середню масу таблетки.

Список літератури

1. Пасечніков С.П. Фітопрепарати в лікуванні урологічних та нефрологічних захворювань / С.П. Пасечніков, В.О. Попов // Клінічні дослідження. Природна медицина. – 2012. – №2 (10). – С. 76–81.
2. Рудник А.М. Фармакогностичне дослідження бальзамічних тополь флори України: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Рудник А.М. – Харків, 2011. – 23 с.
3. Денис А.І. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту листя тополі китайської / А.І. Денис, Т.А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №3. – С. 64–66.
4. Денис А.І. Перспективи використання тополі китайської в медицині та фармації / А.І. Денис, Т.А. Грошовий, А.М. Рудник // Фармацевтичний часопис. – 2011. – №4. – С. 127–132.
5. Рудник А.М. Дослідження фенольних сполук тополі китайської (*Populus Simonii* Carr.) / А.М. Рудник, В.М. Ковальов, Н.В. Бородіна // Фармацевтичний часопис. – 2008. – №4. – С. 37–40.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.

Відомості про авторів:

Денис А.І., асистент каф. управління та економіки фармації ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Вронська Л.В., доцент каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Чубка М.Б., асистент каф. фармацевтичної хімії ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Грошовий Т.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського.

Надійшла в редакцію 27.03.2013 р.



Акерми Жаафар

Коррекция микроциркуляторных нарушений в слизистой оболочке желудка у больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Ключевые слова: микроциркуляция, язвенная болезнь, двенадцатиперстная кишка, эрадикационная терапия, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Приведены результаты исследования микроциркуляции слизистой оболочки желудка у больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки методом лазерной доплеровской флоуметрии в острую фазу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а также на фоне комплексной терапии, включающей стандартную 14-дневную трехкомпонентную эрадикационную терапию и мексидол.

Корекція мікроциркуляторних порушень у слизовій оболонці шлунка у хворих похилого і старечого віку, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки

Акермі Жаафар

Наведено результати дослідження мікроциркуляції слизової оболонки шлунка у хворих похилого та старечого віку, які страждають на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, методом лазерної доплерівської флоуметрії в гостру фазу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, а також на фоні комплексної терапії, що включає стандартну 14-денну трикомпонентну ерадикаційну терапію і мексидол.

Ключові слова: мікроциркуляція, виразкова хвороба, дванадцятипала кишка, ерадикаційна терапія, етилметилгидроксипіридину сукцинат

Correction of microcirculatory disorders in the mucous membrane of the stomach in patients with peptic duodenal ulcer in elderly ages

Akermi Jafar

The article presents the results of a study of the microcirculation of the gastric mucosa in patients with duodenal ulcer disease in elderly by laser doppler flowmetry in the acute phase of duodenal ulcer, and against the background of the treatment, which includes a standard 14-day triple therapy and meksidol.

Key words: microcirculation, peptic ulcer disease, dvenadsaperstnaya gut eradication therapy, etilmetilgidroksipiridina succinate.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – одна из важнейших проблем современной клинической медицины. Несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), язвенная болезнь не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы [1].

Все чаще публикуют работы, в которых осуществлен поиск взаимосвязей между особенностями инфекционного процесса и изменениями гистологической структуры слизистой оболочки желудка (СОЖ) [4–6]. В большом многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, неэффективная антихеликобактерная терапия зафиксирована в 25,8% случаев. Авторы получили достоверные данные о преобладании в этой группе людей старше 60 лет, что, в свою очередь, позволяет говорить о влиянии на исход лечения атрофии СОЖ с сопутствующими региональными микроциркуляторными нарушениями [7,8]. В двух других исследованиях сообщалось о существовании обратной зависимости между частотой успешной эрадикации *H. pylori* и морфологическими изменениями СОЖ в виде фиброза, атрофии и лимфоэпителиальной инфильтрации [9,10]. Достоверно установлено, что одним из основных патогенетических факторов развития атрофии и фиброза СОЖ является

нарушение региональной микроциркуляции. При этом доказанные методы коррекции микроциркуляторных нарушений у пациентов пожилого и старческого возрастов до сих пор не разработаны.

Цель работы

Изучить особенности состояния микроциркуляции СОЖ у больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и коррекции этих нарушений с использованием комплексной эрадикационной терапии и мексидола.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 68 пациентов с хронической язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) с течением средней тяжести и тяжелым течением. Среди них 35 мужчин и 33 женщины. Возраст пациентов – от 62 до 84 лет, в среднем – 73,2±6,3 года. В исследовании приняли участие пациенты с *H.pylori*-позитивными язвами двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Всем пациентам с интервалом в 1 месяц дважды проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование (ЭГДС) с биопсией СОЖ в области язвенного дефекта.

Методом изучения регионарной перфузии являлась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). При исследовании применяли прибор ЛАКК-02 (НПП «Лазма»,

РФ). Для определения микроциркуляции слизистой использовали полостной датчик, который вводили через биопсийный канал гастродуоденоскопа в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки. В ходе исследования регистрировали и рассчитывали среднее арифметическое показателя микроциркуляции (М), измеряемого в (пф.ед.), среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от М (СКО), измеряемого в (пф.ед.), коэффициент вариации (K_v), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Обследование проводили в острой фазе, в процессе рубцевания язвенного дефекта (стадия красного и белого рубца), через 1 и 3 месяца после стихания обострения.

После первоначального обследования все пациенты с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ ДПК разделены на группы. Группу I составили 34 больных, которые получали эрадикационную терапию первой линии в течение 14 дней. Во II группу вошли 34 пациента с ЯБ ДПК, которые кроме эрадикационной терапии первой линии в течение 14 дней получали также этилметилгидроксипиридина сукцинат (125 мг 3 раза в день в течение 1 месяца). Терапия включала ингибитор протонной помпы рабепразол (20 мг 2 раза в день) и два антибактериальных препарата: кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1 г 2 раза в сутки, в течение 7 или 14 дней), пре- и пробиотики (Маастрихт-4, 2010) [11,12]. В качестве критериев эффективности лечения использовали купирование клинических проявлений ЯБ ДПК, показатели частоты эрадикации НР (по результатам лабораторного валидизированного моноклонального теста на антигены *H. pylori* в стуле через 4 недели) и рубцевания язвенного дефекта (фаза красного рубца через 4 недели и фаза белого рубца через 12 недель) после терапии [13].

Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ «STATISTICA» 6.0.

Результаты и их обсуждение

Анализ изменения клинических симптомов показал, что у пациентов первой группы купирование болевого и диспептического синдрома происходило в среднем в 87% случаев, при этом сроки купирования составляли в среднем от 3 до 5 суток. Во второй группе пациентов купирование болевого и диспептического синдрома в среднем происходило в 97% случаев (за исключением запоров) и требовало 2–5 суток. Таким образом, к окончанию 14-дневных курсов антихеликобактерного лечения удалось полностью купировать клинические проявления язвенной болезни соответственно у 27 (79,4%) из 34 пациентов, 30 (88,2%) из 34 больных второй группы, а к моменту контрольной ФГДС (через 1 месяц) болевой и диспептический синдромы у всех пациентов отсутствовали. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* проводили через 4 недели после завершения терапии (Маастрихт-4, 2011). Полученные данные приведены на рис. 1.

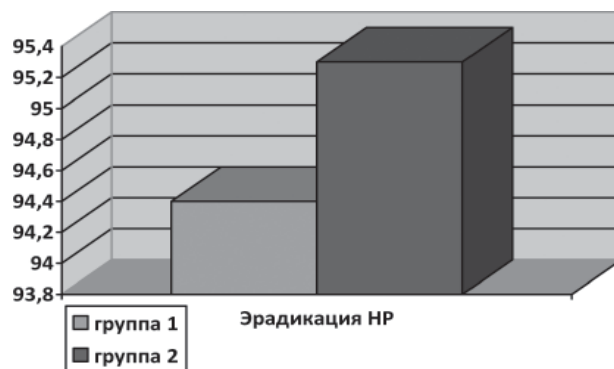


Рис. 1. Процент эрадикации *H. pylori*.

Эрадикация при 14-дневной терапии достигнута в 94,4% случаев (32 пациента). Во второй группе процент эрадикации составил 95,4% (33 пациента). Полученные данные совпадают с результатами, приведенными в консенсусе Маастрихт-4 (2010 г) [12].

В обеих группах 14-дневная схема антихеликобактерной терапии сопровождается развитием побочных эффектов, что у части больных послужило причиной отмены лечения. Чаще всего пациенты отмечали общую слабость (21,4%), жидкий стул (7,8%), головокружение и головную боль (11,3%), вздутие и урчание в животе (8,6%), тошноту (11,4%). Добавление к 14-дневной схеме антихеликобактерного лечения этилметилгидроксипиридина сукцината снижало частоту развития побочных эффектов во второй группе. Так, у данной категории пациентов отмена назначенной терапии в связи с развитием побочных эффектов понадобилась только 1 пациенту.

Данные, полученные при проведении ЛДФ через 1 месяц после терапии, достоверно указывали на улучшение состояния микроциркуляции в процессе рубцевания язвенного дефекта (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, в обеих группах уже через 1 месяц терапии отмечена положительная динамика в виде достоверного снижения среднеарифметического показателя микроциркуляции и повышения показателей среднеквадратического отклонения микроциркуляции, индекса эффективной микроциркуляции и коэффициента вариации. Для пациентов 1 группы характерны положительные изменения в виде достоверного увеличения среднеквадратического отклонения индекса микроциркуляции, но при этом уменьшение показателя М не достоверно и лишь носило характер тенденции. У пациентов 2 группы регистрировали достоверное снижение показателя М по сравнению со значением до лечения ($P < 0,05$), достоверное различие с показателями контрольной группы ($P < 0,05$) и увеличение СКО на 14% по сравнению с исходными данными ($P < 0,05$). Таким образом, у всех пациентов отмечена тенденция к нормализации показателей микроциркуляции уже через 1 месяц, при этом наиболее выраженные изменения зафиксированы для пациентов 2 группы.

Через 3 месяца терапии у всех пациентов с язвенной

Таблица 1

Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с ЯБ ДПК на фоне терапии через 1 месяц

Область	Показатель	ЯБ ДПК, острая фаза (n=68)	ЯБ ДПК (n=68)	
			Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)
Фундальный отдел	М (пф.ед.)	9,22±0,15	8,22±0,35*	7,69±0,21*
	СКО (пф.ед.)	0,32±0,02	0,36±0,03	0,42±0,07*
	K _v (%)	4,9±0,3	6,41±0,5*	7,52±0,2*
	ИЭМ	1,62±0,14	1,67±0,01	1,82±0,02*°
Антральный отдел	М (пф.ед.)	4,2±0,08	5,24±0,09*	5,52±0,04*
	СКО (пф.ед.)	0,33±0,05	0,38±0,1	0,46±0,12*
	K _v (%)	8,67±0,4	9,03±0,4	9,19±0,23*°
	ИЭМ	1,3±0,19	1,68±0,09*	1,85±0,12*

Примечания: * – различия с показателями в острую фазу достоверны (P < 0,05); ° – различия с показателями 1 группы достоверны (P < 0,05).

Таблица 2

Состояние микроциркуляции СО желудка у больных ЯБ ДПК через 3 месяца после терапии

Область	Показатель	ЯБ ДПК, острая фаза (n=128)	ЯБ ДПК (n=68)	
			Группа 1 (n=34)	Группа 2 (n=34)
Фундальный отдел	М (пф.ед.)	9,22±0,15	7,31±0,35*	6,24±0,21°
	СКО (пф.ед.)	0,32±0,02	0,56±0,03	0,58±0,07
	K _v (%)	4,9±0,3	7,32±0,5*	8,32±0,2*
	ИЭМ	1,62±0,14	1,74±0,01	1,82±0,02*°
Антральный отдел	М (пф.ед.)	4,2±0,08	5,24±0,09*	5,52±0,04
	СКО (пф.ед.)	0,33±0,05	0,42±0,1*	0,46±0,12*°
	K _v (%)	8,67±0,4	9,03±0,4*	9,19±0,23
	ИЭМ	1,3±0,19	1,68±0,09	1,85±0,12*°

Примечание: * – различия с показателями в острую фазу достоверны (P < 0,05); ° – различия с показателями 1 группы достоверны (P < 0,05).

болезнью ДПК отмечено достоверное снижение индекса микроциркуляции, увеличение СКО, K_v и ИЭМ (P < 0,05). При этом во 2 группе показатели микроциркуляции СО желудка достоверно отличались от показателей в острую фазу заболевания и показателей 1 группы. У пациентов 1 группы сохранялось незначительное снижение K_v в фундальном отделе и ИЭМ в антральном отделе. Данные представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, более выраженные изменения через 3 месяца терапии также фиксировали в 2 группе. Так, среднеквадратическое отклонение индекса микроциркуляции у пациентов 2 группы в фундальном отделе снизилось на 34% по сравнению с показателями до лечения (P < 0,05), в антральном отделе – возросло на 47% (P < 0,05). Данный показатель достоверно отличался от показателей 1 группы (P < 0,05). СКО в фундальном и антральном отделах достоверно увеличился до 0,63±0,06 и 0,58±0,09 пф.ед. соответственно (P < 0,05). Достоверные различия зафиксированы между показателя 1 и 2 групп для данного показателя (P < 0,05). Индекс вариации K_v также возрос и составил 9,1±0,4%, что достоверно отличалось от

показателей 1 группы (P < 0,05). Достоверные различия по ИЭМ 1 и 2 группы также зафиксированы через 3 месяца терапии, в отличие от соответствующих значений через 1 месяц (P < 0,05).

Выводы

У всех пациентов пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью ДПК в сочетании с инфицированием *H. pylori* происходят нарушения регионарной микроциркуляции СОЖ. Добавление в схему комплексной терапии язвенной болезни ДПК этилметилгидроксипиридина сукцината позволяет достичь нормализации микроциркуляторных нарушений у пациентов данной категории и, соответственно, ускорить процессы рубцевания язвенного дефекта, а также снизить вероятность рецидива заболевания.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшее изучение особенностей состояния микроциркуляции слизистой желудка у пациентов различных возрастных групп позволит разработать дифференцированные схемы лечения, улучшить качество оказания медицинской помощи, уменьшить частоту и сроки госпитализации.

Список литературы

1. *Malfertheiner P.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV: Florence Consensus Report / *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al.* // *Gut* 2012. – V.61. – P. 646–664.
2. *Передерий В.Г.* Маахстрихтский консенсус IV – 2010: основные положения и их актуальность для Украины / *В.Г. Передерий, С.М. Ткач* // *Сучасна гастроентерологія*. – 2011. – №6 (62). – С. 133–136.
3. *Маев И.В.* Эффективность новой четырехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии первой линии с включением висмута трикалия дицитрата / *И.В. Маев, А.А. Самсонов, Т.И. Коровина, С.А. Караулов* // *Сучасна гастроентерологія*. – 2012. – №3 (65). – С. 41–45.
4. *Бурков С.Г.* Особенности гемодинамики сосудов брюшной полости при язвенной болезни желудка / *С.Г. Бурков, Л.В. Букова* // *Терапевт. архив*. – 2011. – №8. – С. 17–22.
5. *Wilson K.T.* Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies / *Wilson K.T., Crabtree J.E.* // *Gastroenterology*. – 2007. – V. 133. – P. 288–308.
6. *Дробот Е.В.* Региональная гемодинамика у больных язвенной болезнью / *Дробот Е.В.* // *Межд. журнал эксп. образования*. – 2009. – №4. – С. 34–36.
7. *Терехин С.С.* Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии / *С.С. Терехин, И.А. Тихомирова* // *Ярославский педагогический вестник*. – 2012. – Т. III, №3. – С. 140–144.
8. *Зак М.Ю.* Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка при дуоденальній виразці у хворих на гіпертонічну хворобу // *Укр. тер. журнал*. – 2004. – №1. – С. 32–36.
9. *Лазебник Л.Б.* Возрастные изменения пищеварительной системы / *Лазебник Л.Б.* // *Клин. геронтол.* – 2006. – Т. 12, №1. – С. 3–8.
10. *Маев И.В.* Кровоток и морфофункциональное состояние гастродуоденальной слизистой в разные фазы язвенной болезни / *И.В. Маев, В.В. Горбань, Л.М. Салова* // *Терап. Архив*. – 2007. – №8. – С. 57–61.
11. *Stenstrom B.* *Helicobacter pylori*: The latest in diagnosis and treatment / *Stenstrom B., Mendis A., Marshall B.J.* // *Australian Family Physician*. – 2008. – №37 (8). – P. 608–612.
12. *Megraud F.* *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / *Megraud F.* // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1374–1384.
13. *Megraud F.* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance / *Megraud F.* // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1502.

Сведения об авторе:

Акерми Жаафар, аспирант каф. терапии 1 ЗМАПО МОЗ Украины.

Надійшла в редакцію 29.05.2013 р.



А.А. Кузнєцов

Особливості електроенцефалографічного патерну у хворих на мозковий ішемічний супратенторіальний інсульт залежно від клініко-соціального завершення гострого періоду захворювання

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ішемічний інсульт, електроенцефалографічний патерн, прогноз.

Наведено результати клініко-комп'ютерно-електроенцефалографічного дослідження 67 хворих у дебюті мозкового ішемічного супратенторіального інсульту у зіставленні з варіантами клініко-соціального завершення гострого періоду захворювання. Виявлено, що домінування осередкових змін електроенцефалографічного патерну у вигляді іпсилатерального зсуву центру тяжіння спектра в бік повільнохвильової активності δ -діапазону та θ_{10} -піддіапазону за рахунок депресії α - та β_{10} -активності є характерним для розвитку відносно несприятливого завершення гострого періоду захворювання (4–5 балів за модифікованою шкалою Ренкіна на 21 добу), тоді як дифузні зміни електроенцефалографічного патерну у вигляді білатерального зсуву спектра в бік ритмів δ -діапазону разом з активацією θ_{10} -активності в інтактній півкулі супроводжується розвитком летального результату. Встановлено, що рівень відносної спектральної потужності ритмів δ -, α -діапазонів, α_{hi} -піддіапазону обох півкуль, а також рівень ВСП ритмів α_{10} -піддіапазону ураженої півкулі в перші 72 години мозкового ішемічного супратенторіального інсульту асоційовані з клініко-соціальним завершенням гострого періоду захворювання.

Особенности электроэнцефалографического паттерна у больных с мозговым ишемическим супратенториальным инсультом в зависимости от клинико-социального исхода острого периода заболевания

А.А. Кузнєцов

Приведены результаты клинико-компьютерно-электроэнцефалографического исследования 67 больных в дебюте мозгового ишемического супратенториального инсульта в сопоставлении с вариантами клинико-социального исхода острого периода заболевания. Обнаружено, что доминирование очаговых изменений электроэнцефалографического паттерна в виде ипсилатерального смещения центра тяжести спектра в сторону медленноволновой активности δ -диапазона и θ_{10} -поддиапазона за счет депрессии α - и β_{10} -активности характерно для развития относительно неблагоприятного исхода острого периода заболевания (4–5 баллов по модифицированной шкале Ренкина на 21 сутки), тогда как диффузные изменения электроэнцефалографического паттерна в виде билатерального смещения спектра в сторону ритмов δ -диапазона в сочетании с активацией θ_{10} -активности в интактном полушарии сопровождается развитием летального исхода. Установлено, что уровень относительной спектральной мощности ритмов δ -, α -диапазонов, α_{hi} -поддиапазона обоих полушарий, а также уровень относительной спектральной мощности ритмов α_{10} -поддиапазона пораженного полушария в первые 72 часа мозгового ишемического супратенториального инсульта ассоциированы с клинико-социальным исходом острого периода заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, электроэнцефалографический паттерн, прогноз.

Peculiarities of electroencephalographic pattern in patients with ischemic supratentorial stroke according to clinical social outcome of the acute period of the disease

А.А. Кузнєцов

The results of clinical and computed electroencephalography investigations of 67 patients in acute period of ischemic supratentorial stroke are presented in this article depending on the variants of clinical social outcome of the acute period of the disease. It was detected that the prevalence of local changes in EEG-pattern such as ipsilateral shift of the gravity center spectrum to the side of slow-wave activity of δ -range and θ_{10} -subrange due to depression α - and β_{10} -activity is the sign of unfavorable outcome of acute period of supratentorial stroke (4-5 balls on Rankin's scale on the 21th day of the insult onset). The same time diffuse changes of EEG-pattern: bilateral spectrum shift to the δ -range and activation of θ_{10} -activity in intact hemisphere are accompanied with lethal outcome. It was revealed that the level of relative spectrum power of δ -, α -rhythm range, α_{hi} -subrange of both hemisphere and the level of relative spectrum activity α_{10} -subrange of the affected hemisphere in first 72 hours of acute ischemic supratentorial stroke are associated with clinical-social outcome of the acute period of the disease.

Key words: ischemic stroke, electroencephalographic pattern, prognosis.

Незважаючи на значний прогрес у галузі фундаментальних наук і клінічної ангіоневрології, гострі цереброваскулярні захворювання та їх найрозповсюдженіша форма – мозкові ішемічні інсульти – залишаються глобальною медико-соціальною проблемою, стійко утримуючи провідні позиції в структурі захворюваності, інвалідизації та смертності дорослого населення більшості країн світу, тому оптимізація засобів підвищення ефективності лікувальних заходів у зазначеного контингенту хворих є вельми актуальним [1,3]. У такій ситуації одним із напрямків реалізації зазначеної стратегії, на нашу думку, слід вважати пошук надійних критеріїв

якомога раннього прогнозування клініко-соціального завершення гострого періоду захворювання з метою своєчасної корекції терапевтичної тактики та забезпечення адекватного контролю за її ефективністю.

З огляду на наведене, увагу ангіоневрологів привертає електроенцефалографія (ЕЕГ) – один із найінформативніших методів, що дозволяє оцінити функціональний стан головного мозку в гострому періоді мозкового ішемічного інсульту. Неінвазивність, простота та швидкість виконання, відносно невелика вартість дослідження, чутливість до метаболічних та іонних порушень у мозку дозволяють використовувати ЕЕГ у якості зручного й

адекватного інструменту моніторингу стану ураженої тканини в умовах мозкової катастрофи. Відображаючи процеси формування інфаркту мозку, включення механізмів функціональної компенсації та адаптації в ураженому мозку, ЕЕГ здатна надати інформацію, що може бути використана в якості критерію прогнозу завершення гострого періоду мозкового ішемічного інсульту, а впровадження в клінічну практику методів комп'ютерної математичної обробки ЕЕГ, зокрема спектрального аналізу, зробило можливим виконувати детальніший аналіз функціональних змін у мозку і дозволило розраховувати на удосконалення діагностичних і прогностичних заходів у гострому періоді інсульту, що є однією з причин «ренесансу», який переживає ЕЕГ на сучасному етапі розвитку ангіоневрології [2,7,8].

У роботах вітчизняних і закордонних неврологів і нейрофізіологів останніх років переконливо доведено інформативність параметрів інтегрального (спектрального) аналізу ЕЕГ-патерну у забезпеченні адекватного моніторингу функціонального стану церебральних структур в умовах мозкової катастрофи для оцінки ефективності лікувальних заходів [4–6]. Однак уніфіковані ЕЕГ-критерії, що статично значущо корелюють із завершенням гострого періоду мозкового ішемічного інсульту та можуть бути отримані в дебюті захворювання, на сьогодні відсутні, в тому числі внаслідок одиничності та недостатньої статистичної потужності виконаних досліджень, що робить їх подальше проведення в зазначеній галузі вельми актуальним [7].

Мета роботи

Оптимізація прогностичних заходів у хворих на мозковий ішемічний супратенторіальний інсульт (МІСІ) на підставі виявлення особливостей електроенцефалографічного патерну залежно від клініко-соціального завершення (КСЗ) гострого періоду захворювання.

Завдання дослідження:

1. Надати інтегральну характеристику спектральних параметрів біоелектричної активності головного мозку пацієнтів у дебюті МІСІ залежно від КСЗ гострого періоду захворювання;

2. Виконати зіставлення спектральних характеристик ЕЕГ-патерну в дебюті МІСІ з КСЗ гострого періоду захворювання з використанням кореляційного аналізу;

3. Виявити найінформативніші критерії спектрального аналізу ЕЕГ-патерну в аспекті прогнозування КСЗ гострого періоду МІСІ.

Пацієнти і методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань здійснено відкриті порівняльні проспективне когортне дослідження, що включало комплексне клініко-параклінічне обстеження 67 хворих (42 чоловіки і 25 жінок) віком від 41 до 83 років (середній вік – $68,0 \pm 1,1$ років) у гострому періоді лівопівкульового (39 хворих) та правопівкульового (28 хворих) мозкового ішемічного інсульту, що виник вперше.

Усі хворі госпіталізовані протягом 24 годин від дебюту осередкового неврологічного дефіциту. Діагноз МІСІ встановлювали на основі клінічних критеріїв і результатів комп'ютерно-томографічного дослідження головного мозку за допомогою мультиспірального комп'ютерного томографа Siemens Somatom Spirit (Німеччина).

Критерії виключення: наявність гострих порушень

мозкового кровообігу в анамнезі, соматичні захворювання у стадії декомпенсації, онкологічна патологія, виражений психопатологічний синдром, сумарний бал за шкалою інсульту NIH на момент госпіталізації < 5 та > 20 , значення за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР) більше 1 балу до інсульту.

Усім хворим виконано динамічне клініко-неврологічне дослідження; клініко-соціальне завершення гострого періоду захворювання визначали за допомогою модифікованої шкали Ренкіна на 21 добу. Функціональний стан головного мозку оцінювали в перші 72 години захворювання за допомогою комп'ютерної електроенцефалографії, яку виконували на 16-канальному електроенцефалографі «NeuroCom» виробництва «ХАІ-Медика» (Україна) з електродів, встановлених за міжнародною системою «10-20» (Джаспер Г., 1958). Окремо для інтактної та ураженої півкулі визначали значення абсолютної (мкВ^2) та відносної (%) спектральної потужності ритмів δ - (0,5–4 Гц), θ - (4–8 Гц), α - (8–13 Гц), β - (13–35 Гц) діапазонів, а також θ_{10} - (4–6 Гц), θ_{hi} - (6–8 Гц), α_{10} - (8–10 Гц), α_{hi} - (10–13 Гц), β_{10} - (13–25 Гц) та β_{hi} - (25–35 Гц) піддіапазонів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Оскільки розподіл більшості показників не відповідав законам нормальності (згідно з тестом Шапіро-Уїлка), описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Me (25 квартиль; 75 квартиль). Оцінку достовірності відмінностей досліджуваних параметрів виконували за допомогою критеріїв Манна-Уїтні та Вілкоксона. Для з'ясування наявності, сили та спрямованості асоціативних зв'язків між параметрами ЕЕГ-патерну в дебюті МІСІ та значенням балу за МШР на 21 добу захворювання використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена R .

Результати та їх обговорення

Залежно від балу за МШР на 21 добу у досліджуваних хворих виявлено такі варіанти КСЗ гострого періоду МІСІ: відносно сприятливий варіант (ВСВ), за який вважали значення 1–3 бали за МШР на 21 добу, що відповідало ознакам відсутності інвалідизації або її легкому чи помірному ступеню, зі збереженням здатності до самообслуговування, відсутністю потреби у сторонньому догляді; відносно несприятливий варіант (ВНВ), який характеризувався значеннями 4–5 балів за МШР на 21 добу та полягав у наявності ознак вираженої чи тяжкої інвалідизації у вигляді потреби в постійному догляді, неможливості самостійно пересуватись та втраті здатності до самообслуговування; абсолютно несприятливий варіант (АНВ) у вигляді 6 балів за МШР на 21 добу (летальний результат). Клінічну характеристику пацієнтів наведено у таблиці 1.

Виконали порівняльне дослідження структури ЕЕГ-патерну залежно від КСЗ гострого періоду МІСІ, результати якого наведено в таблиці 2, з якої видно, що критерієм ВСВ КСЗ гострого періоду МІСІ було білатеральне домінування в структурі ЕЕГ-патерну ритмів α -діапазону за відсутності міжпівкульової асиметрії ритмів у дебюті МІСІ, про що свідчить статистично значуще перевищення рівня ВСП ритмів α -діапазону значень ВСП ритмів δ -діапазону більше ніж у тричі

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених хворих
залежно від клініко-соціального завершення
гострого періоду МІСІ

Ознаки	Варіант клініко-соціального виходу гострого періоду МІСІ		
	відносно сприятливий (n=29)	відносно несприятливий (n=28)	абсолютно несприятливий (n=10)
середній вік, роки	68,3±1,5	70,7±1,4	66,2±4,1
розподіл за статтю: чоловіки, n (%) жінки, n (%)	21 (72,4) 8 (27,6)	15 (53,6) 13 (46,4)	6 (60,0) 4 (40,0)
уражена півкуля: ліва, n (%) права, n (%)	17 (58,5) 12 (41,5)	17 (58,6) 11 (41,4)	5 (50,0) 5 (50,0)

(p<0,01) в межах обох півкуль.

У пацієнтів з ВНВ КСЗ гострого періоду МІСІ у дебюті захворювання рівень ВСП ритмів δ-діапазону перевищував значення ВСП ритмів α-діапазону в межах ураженої півкулі в 2,2 рази (p<0,01), але був меншим в інтактній (p>0,05). Значення ВСП ритмів δ-, θ-діапазонів, θ_{lo}-піддіапазону ураженої півкулі перевищували рівні аналогічних показників у пацієнтів з ВСВ КСЗ в 2,7 (p<0,01), 1,5 (p<0,05) та 2,5 рази (p<0,01) відповідно; значення ВСП ритмів α_{lo}-, α_{hi}-піддіапазонів та α-діапазону ураженої півкулі були вищими у пацієнтів з ВСВ КСЗ в 2,3 (p<0,01), 2,2 (p<0,01) та 2,7 разів (p<0,01) відповідно. В інтактній півкулі статистично значущі відмінності виявлено тільки для ВСП ритмів δ-діапазону. Характерним для розвитку ВНВ КСЗ гострого періоду МІСІ, на відміну від ВСВ КСЗ, було формування в дебюті захворювання достовірної міжпівкульової асиметрії ритмів у вигляді збільшення в ураженій півкулі у порівнянні з

Таблиця 2

Значення відносної спектральної потужності ритмів ураженої та інтактної півкуль
у хворих на мозковий ішемічний півкульовий інсульт залежно від клініко-соціального завершення
гострого періоду захворювання

Діапазон ритму	Варіант клініко-соціального завершення гострого періоду МІСІ		
	відносно сприятливий (n=29)	відносно несприятливий (n=28)	абсолютно несприятливий (n=10)
Уражена півкуля			
δ	15,4 (10,5; 25,3) †	41,0 (30,3; 51,9)** †	55,8 (49,4; 75,3)** § †
θ _{lo}	5,1 (2,2; 10,0)	12,6 (8,6; 16,0)**	6,2 (4,1; 13,0)
θ _{hi}	8,0 (3,7; 11,1)	8,9 (5,1; 14,0)	3,4 (2,9; 9,6) §
θ	14,4 (7,8; 26,0)	22,3 (15,3; 29,1) *	12,3 (7,2; 25,0) §
α _{lo}	24,2 (11,5; 43,5)	10,7 (5,3; 15,9)**	3,9 (2,6; 6,4)** §§
α _{hi}	14,6 (6,5; 24,8)	6,6 (3,0; 11,5)**	2,8 (2,1; 4,0)** §
α	48,8 (27,5; 56,5)	18,3 (10,9; 29,8)**	8,9 (5,2; 11,1)** §§
β _{lo}	13,6 (5,1; 18,9)	7,2 (4,1; 12,4)	6,5 (3,9; 12,9)
β _{hi}	1,9 (0,8; 3,7)	1,7 (0,8; 4,0)	1,4 (0,4; 6,5)
β	16,8 (5,4; 22,0)	9,7 (4,6; 14,1)	9,9 (5,1; 14,6)
Інтактна півкуля			
δ	14,6 (10,6; 17,6) †	22,7 (12,8; 36,0)* ††	44,1 (30,6; 53,1)** § ††
θ _{lo}	4,3 (3,0; 12,3)	6,5 (4,7; 8,5) †	9,9 (7,2; 15,6)* §
θ _{hi}	5,8 (4,0; 10,3)	7,4 (4,9; 19,0)	6,5 (4,9; 11,6) †
θ	12,7 (7,3; 24,9)	13,7 (10,2; 25,8)	16,4 (12,6; 29,8) †
α _{lo}	27,6 (9,6; 46,8)	16,2 (9,7; 30,7) ††	8,8 (6,2; 13,5)* ††
α _{hi}	14,1 (6,5; 23,1)	10,2 (6,7; 15,2) ††	5,7 (3,4; 8,5) ††
α	45,5 (32,3; 70,9)	36,7 (21,5; 51,8) ††	18,0 (11,2; 32,2)** § ††
β _{lo}	9,8 (6,0; 19,2)	10,7 (6,0; 15,9) †	8,6 (3,8; 14,5)
β _{hi}	1,5 (1,2; 4,0)	1,9 (0,9; 4,5)	1,0 (0,7; 3,9)
β	11,5 (7,0; 24,0)	13,1 (7,8; 19,8) †	10,9 (4,5; 16,0)

Примітки: * – достовірність відмінностей з параметрами 1-ї групи за коефіцієнтом Манна-Уїтні p<0,05; ** – достовірність відмінностей з параметрами 1-ї групи за коефіцієнтом Манна-Уїтні p<0,01; § – достовірність відмінностей з параметрами 2-ї групи за коефіцієнтом Манна-Уїтні p<0,05; §§ – достовірність відмінностей з параметрами 1-ї групи за коефіцієнтом Манна-Уїтні p<0,01; † – достовірність відмінностей з параметрами ураженої півкулі в межах групи за коефіцієнтом Вілкоксона p<0,05; †† – достовірність відмінностей з параметрами ураженої півкулі в межах групи за коефіцієнтом Вілкоксона p<0,01; † – достовірність відмінностей з рівнем α-ритму в межах півкулі за коефіцієнтом Вілкоксона p<0,01; значення відносної спектральної потужності ритмів наведені у наступному вигляді – медіана (25-й кватиль; 75-й кватиль).

інтактною ВСП ритмів δ -діапазону в 1,8 рази ($p < 0,01$) та θ_{lo} -піддіапазону в 1,9 разів ($p < 0,05$) на фоні зменшення ВСП ритмів α -, β -діапазонів та α_{lo} -, α_{hi} -, β_{lo} -піддіапазонів у 1,5 ($p < 0,01$), 1,5 ($p < 0,01$), 2,0 ($p < 0,01$), 1,5 ($p < 0,05$) та 1,35 рази ($p < 0,05$) відповідно. Отже, домінування осередкових змін ЕЕГ-патерну у вигляді іпсилатерального зсуву центру тяжкості спектра в бік повільнохвильової активності δ -діапазону та θ_{lo} -піддіапазону за рахунок депресії α -активності та повільнохвильової β -активності внаслідок ініційованої інфарктом мозку дисфункції кортикально-субкортикальних структур ураженої півкулі та синхронізуючих систем діенцефального рівня слід розглядати в якості критерію ВНВ КСЗ гострого періоду МІСІ.

Пацієнти з ВНВ КСЗ гострого періоду МІСІ характеризувались білатеральним домінуванням у структурі ЕЕГ-патерну ритмів δ -діапазону, рівні ВСП якого перевищували значення ВСП ритму α -діапазону в 6,2 ($p < 0,01$) та 2,5 рази ($p > 0,05$) в ураженій та інтактній півкулях відповідно. Рівень ВСП ритмів δ -діапазону ураженої півкулі перевищував значення аналогічного показника у пацієнтів з ВНВ та ВСВ КСЗ в 1,4 ($p < 0,05$) та 3,6 рази ($p < 0,01$) відповідно, при цьому значення ВСП ритмів θ -, α -діапазонів, θ_{hi} -, α_{lo} -, α_{hi} -піддіапазонів у порівнянні з параметрами хворих з ВНВ КСЗ були нижчими в 1,8 ($p < 0,05$), 2,0 ($p < 0,01$), 2,6 ($p < 0,05$), 2,7 ($p < 0,01$) та 2,4 рази ($p < 0,05$) відповідно. Спектральна структура ЕЕГ-патерну інтактної півкулі у пацієнтів з АНВ КСЗ гострого періоду МІСІ у порівнянні з групою хворих з ВНВ КСЗ характеризувалась збільшенням рівня ВСП ритмів δ -діапазону та θ_{lo} -піддіапазону за рахунок зменшення ВСП ритмів α -діапазону в 1,9 ($p < 0,05$), 1,5 ($p < 0,05$) та 2,0 рази ($p < 0,05$) відповідно. Статистично значуще формування міжпівкульової асиметрії зафіксовано в θ -, α -діапазонах, θ_{hi} -, α_{lo} -, α_{hi} -піддіапазонах. Отже, білатеральний зсув спектра ЕЕГ-патерну в бік ритмів δ -діапазону за рахунок депресії ритмів α - та β -діапазонів разом з активацією ритмів θ_{lo} -піддіапазону в інтактній півкулі як нейрофізіологічний еквівалент глибокого ураження синхронізуючих систем стовбурового рівня є критерієм АНВ КСЗ гострого періоду МІСІ.

За результатами кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена встановле-

но наявність достовірних тісних асоціативних зв'язків між значенням ВСП зазначених ритмів у перші 72 години МІСІ та клініко-соціальним завершенням гострого періоду захворювання. Зокрема виявлено, що значення за МШР на 21 добу захворювання корелює з рівнями ВСП ритмів δ -діапазону ($R = 0,71$, $p < 0,05$), α -діапазону ($R = -0,65$, $p < 0,05$), α_{hi} - ($R = -0,54$, $p < 0,05$), α_{lo} - ($R = -0,49$, $p < 0,05$), β_{lo} -піддіапазонів ($R = -0,29$, $p < 0,05$), β -діапазону ($R = -0,24$, $p < 0,05$), θ_{lo} -піддіапазону ($R = 0,26$, $p < 0,05$) ураженої півкулі, а також з рівнем ВСП ритмів δ - ($R = 0,49$, $p < 0,05$), α -діапазонів ($R = -0,35$, $p < 0,05$), α_{hi} - ($R = -0,29$, $p < 0,05$), θ_{lo} -піддіапазонів ($R = 0,25$, $p < 0,05$) інтактної півкулі в дебюті гострого періоду МІСІ.

Висновки

Домінування осередкових змін ЕЕГ-патерну у вигляді іпсилатерального зсуву центру тяжіння спектра в бік повільнохвильової активності δ -діапазону та θ_{lo} -піддіапазону за рахунок депресії α -активності та повільнохвильової β -активності є характерним для розвитку відносно несприятливого завершення гострого періоду МІСІ, тоді як дифузні зміни ЕЕГ-патерну у вигляді білатерального зсуву спектра в бік ритмів δ -діапазону за рахунок депресії ритмів α - і β -діапазонів разом з активацією ритмів θ_{lo} -піддіапазону в інтактній півкулі супроводжується розвитком летального виходу гострого періоду МІСІ.

Рівень ВСП ритмів δ -, α -діапазонів, α_{hi} -піддіапазонів обох півкуль, а також рівень ВСП ритмів α_{lo} -піддіапазону ураженої півкулі в перші 72 години МІСІ тісно асоційовані з клініко-соціальним завершенням гострого періоду захворювання.

Вважаємо доцільним використання значень параметрів ВСП ритмів δ -, α -діапазонів, θ_{lo} -, α_{lo} -, α_{hi} -, β_{lo} -піддіапазонів ураженої та інтактної півкуль у дебюті МІСІ для розробки вирішальних правил стратифікації пацієнтів до груп відносно несприятливого та летального завершення гострого періоду захворювання.

Порівняльний аналіз біоелектричної активності головного мозку в дебюті МІСІ з урахуванням КСЗ гострого періоду МІСІ дозволив обґрунтувати доцільність використання параметрів спектрального аналізу ЕЕГ-патерну в дебюті гострого періоду захворювання для підвищення якості

Список літератури

1. Волошин П.В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П.В. Волошин, Т.С. Мищенко, Є.В. Лекомцева // Международный неврологический журнал – 2006. – №3 (7). – С. 9–13.
2. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / Гнездицкий В.В. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 624 с.
3. Мищенко Т.С. Эпидемиология неврологических заболеваний в Украине / Т.С. Мищенко // НейроNEWS. – 2008. – №3. – С. 76–78.
4. Особенности биоэлектрической активности мозга в острейшем периоде восстановления после ишемического вертебробазилярного инсульта под влиянием блокады кальциевых каналов / В.И. Черный, Е.В. Черный, И.И. Зинкович, Т.В. Островая, А.С. Герасименко // Практична ангіологія. – 2007. – №4. – С. 66–71.
5. Реактивные изменения ЭЭГ в условиях селективной блокады кальциевых каналов у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / Е.В. Черный, И.И. Зинкович, Т.В. Островая, А.С. Герасименко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Т. 3, №1–2. – С. 101–105.
6. Continuous EEG monitoring during thrombolysis in acute hemispheric stroke patients using the brain symmetry index / de Vos C., van Maarseveen S., Brouwers P. [et al.] // J Clin Neurophysiol. – 2008. – V. 25 (2). – P. 77–82.
7. Finnigan S. EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management / S. Finnigan, M. van Putten // Clin Neurophysiol. – 2013. – V. 124 (1). – P. 10–19.
8. Multimodal integration of EEG, MEG and fMRI data for the solution of the neuroimage puzzle / Babiloni F., Mattia D., Babiloni C. [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2004. – V. 22 (10). – P. 1471–1476.
9. Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes / Finnigan S., Walsh M., Rose S. [et al.] // Clin Neurophysiol. – 2007. – V. 118 (11). – P. 2525–2532.

Відомості про автора:

Кузнєцов А.А., очний аспірант каф. нервових хвороб ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 11.06.2013 р.



Мохамед Ридха Брибеш

Новые взгляды на роль микрофлоры при розацеа

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: розацеа, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

Целью нашего исследования было определение количества бактерий и грибов, выделенных из пустул и с поверхности кожи пациентов с розацеа. Обследованы 14 пациентов с розацеа и 14 практически здоровых добровольцев (контрольная группа). Установлено, что рост *Malassezia* был в 2 раза выше у больных розацеа, чем в контрольной группе. Полученные результаты подтверждают патогенность данного микроорганизма. Выделение чистой культуры *Staphylococcus epidermidis* у больных розацеа убедительно объясняет вовлечение этого микроорганизма в механизм патогенеза папулезно-пустулезной формы розацеа.

Нові погляди на роль мікрофлори при розацеа

Мохамед Рідха Брібеш

Мета нашого дослідження полягала у визначенні кількості бактерій і грибів, виділених з пустул і поверхні шкіри пацієнтів з розацеа. Обстежено 14 пацієнтів з розацеа і 14 практично здорових добровольців (контрольна група). Встановлено, що ріст *Malassezia* був удвічі більшим у хворих на розацеа, ніж у контрольній групі. Отриманий результат підтверджує патогенність цього мікроорганізму. Виділення чистої культури *Staphylococcus epidermidis* у хворих на розацеа переконливо пояснює залучення цього мікроорганізму в механізм патогенезу папульозно-пустульозної форми розацеа.

Ключові слова: розацеа, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

New views on the role of microflora in rosacea

Mohamed Ridha Bribesh

The aim of our study was to determine the number of bacteria and yeasts isolated from pustules and from the skin of patients with rosacea, we examined 14 patients with rosacea and 14 healthy volunteers (as control group). The growth of *Malassezia* was 2 times higher in patients with rosacea than in the control group, this results confirms the pathogenicity of this microorganism. Isolation of pure cultures of *Staphylococcus epidermidis* in patients with rosacea convincingly explains the involvement of the microorganism into the mechanism of pathogenesis of papulopustular rosacea.

Key words: rosacea, *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia*.

Розацеа – хронический кожный дерматоз, который может протекать в виде эритематозно-телеангиэктатической, папулезно-пустулезной, фиматозной формы и офтальморозацеа [2]. Этиология розацеа до настоящего времени не установлена. Большинство авторов придерживаются мнения о мультифакторной природе этого заболевания, при этом инфекционным факторам отводится главное место. Роль инфекционных агентов в развитии розацеа убедительно демонстрируется связью некоторых клинико-патогенетических проявлений розацеа с наличием клеща рода *Demodex*. Поиск инфекционной причины и исследование роли инфекционных агентов в развитии розацеа продолжается до настоящего времени.

Возможные бактериальные причины розацеа рассмотрел R. Marks [3], который обнаружил отсутствие каких-либо специфических патогенных организмов. При этом выделены комменсальные микроорганизмы, но им не было уделено особое внимание. С тех пор определена патогенная роль многих сапрофитов, в том числе *Propionibacterium acnes* [4], *Staphylococcus (S.) lugdunensis* [5] и *S. epidermidis* [6]. Известно, что некоторые бактерии, включая *S. epidermidis*, при небольших колебаниях температуры ведут себя по-разному [8]. При розацеа увеличен приток крови в области лица [7], что приводит к клиническому повышению местной температуры [8]. Увеличение температуры кожи и стойкая

эритема лица могут стать необходимыми стимулами для превращения комменсальных бактерий в патогенные.

Помимо клещей, как этиопатогенетические факторы развития розацеа исследовали дрожжеподобные грибы рода *Malassezia*, что также позволило в определенной мере расширить и уточнить понимание этой болезни. Можно считать, что исследования роли липофильных дрожжеподобных грибов в развитии проявлений розацеа не менее актуальны и могут представлять определенный практический и научный интерес. Значение исследований влияния различных инфекционных агентов на клинико-патоморфологические проявления розацеа трудно переоценить. Однако отмечено отсутствие исследований влияния наиболее распространенной на коже лица микрофлоры – дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* и стафилококков, в частности, *Staphylococcus Epidermidis*.

Цель работы

Определение количества бактерий и грибов, выделенных из пустул и с поверхности кожи пациентов с розацеа, сравнение его с количеством представителей такой же микрофлоры у здоровых людей и выяснение потенциальной значимости указанной микрофлоры в развитии болезни.

Пациенты и методы исследования

Обследованы 14 пациентов с розацеа и 14 практически здоровых добровольцев (контрольная группа) в возраст-

те от 19 до 64 лет (средний возраст – 46 лет). В каждую группу вошли 10 (72%) женщин и 4 (28%) мужчин. Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз устанавливали согласно критериям в классификации национального общества розацеа США [2]. Из исследования исключены лица, имеющие любые другие дерматозы с локализацией высыпаний на лице (атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит). Критерии включения больных в исследование: наличие стойкой эритемы, телеангиэктазий и как минимум одной пустулы, расположенной в области лица. За 14 дней до проведения лабораторного исследования на грибы и бактерии у больных исключали применение системных препаратов и местных средств (гигиенических и косметических), обладающих противогрибковой или антибактериальной активностью.

Диагноз сопутствующего малассезиоза кожи исследуемым больным устанавливали на основании [1] наличия характерных клинических проявлений малассезиоза кожи, микроскопического обнаружения в чешуйках пораженной кожи и в гное пустул клеток дрожжеподобных грибов, а также результатов качественного родоспецифичного посева на среду Сабуро под слой оливкового масла и количественного культурального исследования.

Поскольку известно, что в очагах острого воспаления и экзематизации грибы у больных микозами обнаруживают редко, при наличии островоспалительных явлений экзематизации перед проведением лабораторных исследований больные получали индифферентную местную и общую терапию (антигистаминные средства и др.). Спустя несколько дней после разрешения указанных явлений воспаления проводили исследование на грибы рода *Malassezia* [1]. Диагностически значимым считали обнаружение у больных достаточно большого (не менее 8×10^5) числа КОЕ на см^2 (в контроле у здоровых и при малассезионосительстве – не более 5×10^5 на см^2). Для исследования пациентов с розацеа культуры взяты из двух мест. Первое – из пустул, расположенных на щеках; кожу обрабатывали 70° спиртом, гнойнички вскрывали стерильным скальпелем, содержимое пустул для транспортировки в лабораторию экструировано в стерильные пробирки, содержащие агар-гель. Второе место, из которого брали материал, – в 2 см от пустул на той же щеке, где брали материал в первом случае, без предварительной обработки кожи.

В лаборатории материал культивировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре +37–38°С в течение 48–72 часов. Посевы в контрольной группе взяты из центральной части щеки без предварительной обработки кожи. После инкубации стандартные микробиологические тесты использованы для определения наличия бактериальных организмов и дифференцирования стафилококков, микрококков и связанных с ними родов. Для подтверждения роста коагулазо-отрицательных стафилококков использован видовой идентификационный тест с использованием комплекта идентификации

стафилококка (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Франция). После завершения видового определения бактерий проводили стандартизированные тесты чувствительности к антибиотикам.

Полученные данные обработаны статистически с использованием точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Результаты посевов из пустул 14 пациентов с розацеа показали, что у 9 из них (64%) выросла чистая культура *S. epidermidis*, у 5 (36%) выросла либо смешанная культура, либо отмечено отсутствие роста. Посевы, взятые из окружающей непустулезной кожи пациентов с розацеа, показали, что во всех 14 посевах (100%) отмечен либо смешанный рост, либо отсутствие какого-либо роста. Исследование на грибы показало, что у 11 (78%) больных 8×10^5 КОЕ на см^2 , у 3 (22%) – не более 5×10^5 КОЕ на см^2 . Определено значительное увеличение вероятности нахождения чистых культур *S. epidermidis* в пустулах, чем в материале, взятом с окружающей кожи ($P = 0,0004$), по сравнению с группой контроля.

Сравнение результатов посевов со щек больных розацеа с контрольной группой показало, что у 10 пациентов с розацеа (72%) отмечен смешанный рост, у 4 (18%) больных роста не было. В контрольной группе у 11 обследованных (79%) имел место смешанный рост, а у 3 (21%) роста не было. Исследование на грибы показало, что у 6 больных розацеа (43%) показатель составил 8×10^5 КОЕ на см^2 , у 8 (57%) – не более 5×10^5 КОЕ на см^2 . В контрольной группе *S. epidermidis* не дал роста ни в одном случае. Посевы с непустулезной кожи показали наличие типичной комменсальной флоры: микрококки, дифтероиды, стафилококки и *Propionibacterium*. Статистически значимые различия в любом из этих результатов не отмечены.

Исследование на чувствительность к антибиотикам выполнено в 9 случаях, когда в чистой культуре обнаруживали *S. epidermidis*. Во всех случаях (100%) установлена чувствительность к цефалексину, гентамицину и офлоксацину, в 8 (89%) – к эритромицину и тетрациклину, в 1 случае (11%) – к пенициллину.

Проведенное исследование отличается от других рассмотрением возможной роли бактерий и грибов в патогенезе розацеа. Установлено, что рост *Malassezia* был в 2 раза выше у больных розацеа, чем в контрольной группе. Полученный результат подтверждает патогенность данного микроорганизма, особенно если учитывать положительную динамику при назначении местной [9] или системной противогрибковой [10] терапии при розацеа. Продемонстрировано высокое, статистически значимое ($p = 0,0004$) увеличение чистого роста бактерий из пустулы, а именно *S. epidermidis* (как правило, рассматривается как сапрофит), по сравнению с ростом бактерий на поверхности кожи, прилегающей к той же пустуле. Следует отметить, что чистый рост любой другой бактерии не обнаружен. Этот результат позволяет

предположить, что *S. epidermidis* является неотъемлемой частью патологического процесса при папуло-пустулезной форме розацеа.

M.V. Dahl и др. [8] также находили *S. epidermidis* в содержимом пустул у 4 больных розацеа. Но, несмотря на полученные результаты, сообщений о возможной роли этой бактерии в развитии данного дерматоза и проведении дальнейших исследований в этом направлении не было. Однако авторы отметили, что бактерии *S. epidermidis*, полученные в культуре от больных розацеа, секретируют различные белки при культивировании в разных температурах.

В последнее время зарегистрированы случаи менингита, вызванные *S. epidermidis* (у 48-летней женщины с субарахноидальным кровоизлиянием [11] и 46-летней женщины в периоде после операции по поводу резекции плоскоклеточной опухоли левого мостомозжечкового угла) [12]. Эти сообщения подтверждают патогенность *S. epidermidis*, однако не удается полностью верифицировать постулаты Коха, предназначенные для оценки патогенности бактерий:

- Микроорганизм должен всегда обнаруживаться при данной болезни;
- Микроорганизм изолируется при данной болезни в чистой культуре;
- При заражении чистой культурой микроорганизма здоровый человек заболевает;
- Микроорганизм должен быть повторно изолирован от экспериментально зараженного человека.

По аналогии со стрептококковой инфекцией, кото-

рая вызывает обострение каплевидного псориаза, *S. epidermidis* может просто вызвать каскад воспалительных реакций при розацеа. Это исследование показало, что *S. epidermidis* может сыграть определенную роль в развитии папуло-пустулезной формы розацеа, поэтому изучение чувствительности антибиотиков к этому микроорганизму очень важно для оценки эффективности разных антибактериальных средств.

Как известно, температура кожи лица у больных розацеа повышена [7]. Температура кожи щек пациентов с эритематозно-телеангиэктатической формой розацеа в среднем составляет 32,7°C при температуре окружающей среды от 21°C до 23°C [13]. После провокации (употребление горячих или спиртных напитков) температура лица увеличивается на 2–3°C, примерно до 34–35°C [14]. Вполне вероятно, что в результате долгой стойкой эритемы и развития изменений кожных сосудов, увеличивается приток крови к области лица, пораженной розацеа [7,13].

Выводы

На основе приведенных фактов и учитывая, что появление пустулы не предшествует эритематозным изменениям при розацеа, считаем, что увеличение васкуляризации и температуры кожи может представлять собой важный шаг в стимулировании сапрофитного *S. epidermidis*, ведущего себя как патогенный микроорганизм. Выделение чистой культуры *S. epidermidis* убедительно объясняет вовлечение данного микроорганизма в механизм патогенеза папулезно-пустулезной формы розацеа.

Список литературы

1. Горбунцов В.В. Комплексная диагностика малассезиоза кожи / Горбунцов В.В. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2002. – №1–2 (5). – С. 6–9.
2. Wilkin J. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea / Wilkin J, Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinstein A., Odom R., Powell F. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2002. – Vol. 46 (4). – P. 584–587.
3. Marks R. Concepts in the pathogenesis of rosacea / Marks R. // Br J Dermatol. – 1968. – Vol. 80. – P. 170–177.
4. Bojar R.A. Acne and Propionibacterium acnes / Bojar R.A., Holland K.T. // Clin Dermatol. – 2004. – Vol. 22. – P. 375–379.
5. Vandenesch F. Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis: report of 11 cases and review / Vandenesch F., Etienne J., Reverdy M.E., Eukyn S.J. // Clin Infect Dis. – 1993. – Vol. 17. – P. 871–876.
6. Huebner J. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. / Huebner J., Goldmann D.A. // Annu Rev Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 223–236.
7. Sibenge S. Rosacea: a study of clinical patterns, blood flow, and the role of Demodex folliculorum / Sibenge S., Gawkrödger D.J. // J Am Acad Dermatol. – 1992. – Vol. 26. – P. 590–593.
8. Dahl M.V. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea / Dahl M.V., Ross A.J., Schlievert P.M. // J Am Acad Dermatol. – 2004. – Vol. 50. – P. 266–272.
9. Serdar Z.A. Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea / Serdar Z.A., Yaşar Ş. // Cutan Ocul Toxicol. – 2011. – Vol. 30 (2). – P. 124–128.
10. Remling R. Short term itraconazole therapy is highly effective in severe cases of perioral dermatitis and rosacea / Remling R., Schnopp C., Weigl L., Abeck D. – Geneva: JEADV, 2000. – 53 p.
11. Watanabe S. Treatment with linezolid in a neonate with meningitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis / Watanabe S., Tanaka A., Ono T. // Eur J Pediatr. – 2013. – [Epub ahead of print].
12. Vena A. Daptomycin plus trimethoprim/sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis / Vena A., Falcone M. // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2013. – [Epub ahead of print].
13. Wilkin J.K. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea / Wilkin J.K. // J Invest Dermatol. – 1981. – Vol. 76. – P. 15–18.
14. Parodi A. Flushing in rosacea: an experimental approach / Parodi A., Guarrera M., Reboora A. // Arch Dermatol Res. – 1980. – Vol. 269. – P. 269–273.

Сведения об авторе:

Брибеш М.Р., очный аспирант каф. дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 27.03.2013 р.



О.С. Шальмін¹, О.М. Разнатовська¹, Р.М. Ясінський¹, М.В. Бендус¹, В.С. Логійко², М.В. Осіпова²

Аналіз причин смерті від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу у хворих з рецидивами специфічного процесу

¹Запорізький державний медичний університет,

²КУ «Запорізький протитуберкульозний диспансер №1» ЗОР

Ключові слова: рецидиви туберкульозу, ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

Проаналізовано причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з рецидивами туберкульозу, які перебували на диспансерному обліку й лікуванні у протитуберкульозних диспансерах м. Запоріжжя за період 2010–2012 рр.

Анализ причин смерти от ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза у больных с рецидивами специфического процесса

А.С. Шальмин, Е.Н. Разнатовская, Р.Н. Ясинский, М.В. Бендус, В.С. Логийко, М.В. Осипова

Проанализированы причины смерти больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом с рецидивами туберкулеза, которые находились на диспансерном учете и лечении в противотуберкулезных диспансерах г. Запорожья за период 2010–2012 гг.

Ключевые слова: рецидивы туберкулеза, ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулез.

Analysis of the causes of death from HIV/AIDS-associated tuberculosis in patients with recurrence of specific process

O.S. Shalmin, O.M. Raznatovska, R.M. Yasinskiy, M.V. Bendus, V.S. Logiyko, M.V. Osipova

Causes of death for people with HIV/AIDS-associated tuberculosis with recurrent tuberculosis, treated at the TB dispensaries of Zaporozhye during the period 2010–2012 were analyzed in this article.

Key words: recurrent tuberculosis, HIV/AIDS-associated tuberculosis.

На початку ХХІ століття в Україні відзначається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо двох інфекційних захворювань – туберкульозу та ВІЛ/СНІДу [2,8–10]. За останні 5 років в Україні захворюваність на ВІЛ-інфекцію зросла на 18,8%. У зв'язку з цим, продовжує зростати захворюваність на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. На фоні її зростання неухильно збільшується смертність від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу [1,4,6].

За одними науковими джерелами, повторні випадки захворювання на туберкульоз серед хворих з ко-інфекцією спостерігають у 18–20% пацієнтів [3,7], за іншими – у 10–30% [12]. Визначено важливу роль призначення АРТ, що запобігає прогресуванню ВІЛ-інфекції і знижує ризик повторного захворювання на туберкульоз [5,13].

У хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з рецидивами специфічного процесу частіше відзначають виникнення резистентності до протитуберкульозних препаратів, за рахунок чого збільшується кількість летальних випадків серед таких пацієнтів [11].

Мета роботи

Виявити особливості клінічного перебігу та проаналізувати причини смерті хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з рецидивом туберкульозу (РТБ) серед контингенту осіб, які померли від ко-інфекції.

Матеріали і методи досліджень

Здійснено аналіз амбулаторних карток хворих, які померли від ВІЛ/СНІД-асоційованого РТБ. Пацієнти перебували на диспансерному обліку і лікуванні у протитуберкульозних диспансерах м. Запоріжжя у 2010–2012 рр.

Результати дослідження оброблено сучасними методами аналізу на персональному комп'ютері з вико-

ристанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № АХХR712 D833214FAN5). За отриманими результатами здійснено вибір методу подальшої статистичної обробки даних для підтвердження вірогідності результатів. Дані показників обробляли та обчислювали параметричними та непараметричними методами варіаційної статистики за допомогою інтегрованого пакету для статистичного аналізу «Echel». Обраховували середнє арифметичне показника і середньоквадратичне відхилення. Порівняння середніх групових значень та оцінку достовірностей відмінностей виконували із застосуванням t-критерію Стьюдента. Два порівнюваних показники вважали клінічно еквівалентними, якщо 95,0% довірчий інтервал знаходився у межах $\pm 5,0\%$ різниці відношення порівнюваних показників.

Результати та їх обговорення

Серед хворих на ко-інфекцію з РТБ було 6 чоловіків (85,7%) і 1 жінка (14,3%). Середній вік пацієнтів склав $40,0 \pm 1,6$ років. Усі хворі не працювали (100,0%), в місцях позбавлення волі (МПВ) перебували 4 з них (57,1%), без визначеного місця проживання (ВМП) – 1 (14,2%) особа, на наркоманію страждали 4 пацієнти (57,1%), на алкоголізм – 5 (71,4%). Асоціальний спосіб життя вели 6 (85,7%) хворих. Контакт з хворими на туберкульоз встановлено у 4 пацієнтів (57,1%), а хіміопрофілактику туберкульозу отримували лише 1 з них (14,3%). Перерви у попередньому лікуванні відзначено у 3 випадках (42,8%). Серед супутніх захворювань у 2 хворих (28,5%) визначено хронічний вірусний гепатит (ХВГ) С.

При ВІЛ/СНІД-асоційованому РТБ туберкульоз пе-

редував розвитку ВІЛ-інфекції у 4 випадках (57,1%), ВІЛ-інфекція – у 3 (42,9%). Серед хворих з ко-інфекцією вперше на туберкульоз хворіли до 5 років тому двоє пацієнтів (28,5%), до 10 років – двоє (28,5%), 10 і більше років – троє (42,9%) хворих. У середньому на момент смерті пацієнти страждали на туберкульоз $8,7 \pm 1,9$ років. На ВІЛ-інфекцію страждали до 10 років троє пацієнтів (42,9%), 10 і більше років – двоє (28,5%), у двох хворих (28,5%) ВІЛ-інфекцію встановлено при останній госпіталізації до протитуберкульозного закладу. У середньому на ВІЛ-інфекцію пацієнти страждали $8,6 \pm 1,3$ років.

Туберкульозний процес в минулому мав легеневу локалізацію у 100,0% випадків. Проте на момент смерті (рис. 1) у 6 хворих (85,7%) він мав легеневу локалізацію, у 1 (14,3%) – позалегеневу. Серед форм легеневого туберкульозу (рис. 2) у двох хворих (33,3%) діагностовано інфільтративну, у 4 (66,7%) – дисеміновану. Деструкції у легенях виявлено у 4 випадках (66,7%) з 6, бактеріовиділення – у 4 (57,1%). Позалегеневою формою туберкульозу був менінгоенцефаліт у 1 хворого (14,3%).

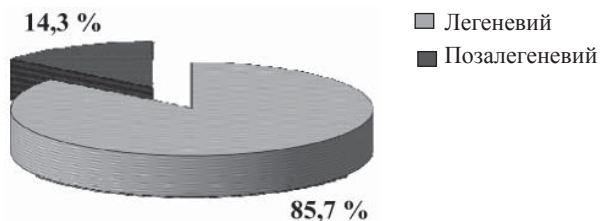


Рис. 1. Локалізація туберкульозного процесу у хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з РТБ.

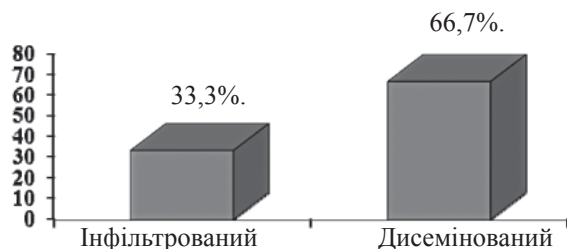


Рис. 2. Розподіл хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з РТБ за клінічними формами.

Отже, серед хворих на ко-інфекцію з РТБ достовірно ($P < 0,05$) частіше переважала дисемінована (66,7%) форма туберкульозу. При цьому у всіх хворих з дисемінований процесом (66,7%) відзначали поєднаний перебіг

з позалегеневим туберкульозом: у 2 (50,0%) пацієнтів супутніми були туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів (ВГЛВ) (серед них у 1 ще й туберкульозні перикардит і менінгоенцефаліт), у 1 (25,0%) – туберкульоз нирок і кишечника, у 1 (25,0%) – туберкульозний менінгоенцефаліт.

Дані про кількість CD_4 -Т-лімфоцитів у хворих перед тим, як вони померли, в амбулаторних картках були у 4 хворих (57,1%). Кількість CD_4 -клітин до 100 була у 2 хворих (28,5%). У середньому кількість CD_4 -клітин складала $213,5 \pm 55,5$.

Всі хворі отримували лікування за другою клінічною категорією.

Профілактику розвитку опортуністичних інфекцій бісептолом та АРТ не отримував жоден пацієнт (терапію не призначали). На диспансерному обліку в центрі імунореакції перебували 3 хворих (42,9%).

Розбіжностей між клінічним і патологоанатомічним діагнозами не встановлено. При розтині виявлено, що 5 (71,4%) хворих померли внаслідок прогресування легеневого туберкульозного процесу на фоні поліорганної недостатності: 4 (57,1%) – від дисемінованого (у 1 хворого у поєднанні з туберкульозом печінки, нирок, менінгоенцефаліту, ХВГ С з переходом у цироз печінки та набряком головного мозку та у 1 хворого – перейшов у ФКТ) та 1 (14,3%) – від інфільтративного; 1 (14,3%) – позалегеневого (туберкульозний менінгоенцефаліт у поєднанні з алкогольним цирозом печінки та гострою нирковою недостатністю).

Внаслідок прогресування ВІЛ-інфекції помер 1 хворий (14,3%) – при розтині встановлено гнійний неспецифічний менінгоенцефаліт на фоні поліорганної недостатності.

Висновки

Більшість хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з РТБ вели асоціальний спосіб життя та страждали на алкоголізм чи наркоманію.

Частіше пацієнти з ко-інфекцією з РТБ хворіли на ВІЛ понад 10 років.

Частіше хворі помирили від дисемінованого туберкульозу в поєднанні з позалегеневими ураженнями.

Практично всі хворі на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз з РТБ не мали прихильності як до протитуберкульозного, так і до антиретровірусного лікування та не отримували профілактичного лікування.

Список літератури

1. Александріна Т.А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні / Александріна Т.А. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №2. – С. 7–13.
2. Александров О.В. ВІЛ та туберкульоз: проблеми та шляхи їх вирішення / Александров О.В. // Науково-практичний семінар «Проблеми фізіатрії в Запорізькій області та шляхи їх подолання» – Запоріжжя, 2008.
3. Пантелеєв А.М. Рецидиви туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / Пантелеєв А.М. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С. 97–98.
4. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Процюк Р.Г. // Украинский пульмонологический журнал. – 2007. – №4. – С. 9–13.
5. Роечко Г.М. Терміни і причини розвитку рецидиву туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Роечко Г.М. [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №4. – С. 42–46.
6. Туберкульоз в Україні: аналітично-статистичний довідник за 1997–2007 р. – К., 2008. – 76 с.
7. Фальц І.В. Анализ эффективности лечения больных ту-

- беркулезом с ВИЧ-инфекцией / Фальц И.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С. 204.
8. *Фещенко Ю.І.* Туберкульоз і СНІД – актуальна проблема сьогодення / Фещенко Ю.І. // Медичні перспективи. – 2000. – №1. – С. 3–6.
9. *Фещенко Ю.І.* Сучасні погляди на епідситуацію з туберкульозу в Україні / Фещенко Ю.І., Мельник В.П. // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – №2. – С. 75–80.
10. *Черенько С.О.* Епідеміологічний нагляд за ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні / Черенько С.О., Александріна Т.А. // Український медичний часопис. – 2004. – №3 (41). – С. 69–72.
11. *Черенько С.О.* Особливості перебігу рецидивів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та наслідки їх лікування / Черенько С.О., Роєнко Г.М., Погребна М.В. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – №4. – С. 13–19.
12. *El-Sadr W.M.* A review of efficacy studies of 6-month short course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes / El-Sadr W.M. [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P. 623–632.
13. *Worodria W.* Antiretroviral treatment-associated tuberculosis in a prospective cohort of HIV-infected patients starting ART [The text] / Worodria W. [et al.] // Clin. Develop. Immunol. – 2011. – Vol. 201. – P. 1–9.
-

Відомості про авторів:

Шальмін О.С., д. мед. н., професор, зав. каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Разнаговська О.М., к. мед. н., доцент каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Ясінський Р.М., аспірант каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Бендус М.В., клін. ординатор каф. фтизіатрії і пульмонології ЗДМУ.

Логійко В.С., головний лікар КУ «Запорізький ПТД №1» ЗОР.

Осіпова М.В., зав. диспансерним відділенням КУ «Запорізький ПТД №1» ЗОР.

Надійшла в редакцію 23.01.2013 р.



Т.М. Литвиненко

Актуальные вопросы преподавания спецкурса «Биофармация» в реализации фармацевтической опеки нового направления профессиональной деятельности провизора

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: преподавание, биофармация, студенты, фармацевтическая опека

Фармацевтическая опека – комплексная программа взаимодействия провизора и врача по повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии. Реализовав в ходе обучения поставленные задачи, преподаватели кафедры научат студентов профессиональным практическим навыкам фармацевтического скрининга, что позволит будущим специалистам качественно и ответственно на местах работы осуществлять фармацевтическую опеку.

Актуальні питання викладання спецкурсу «Біофармація» у реалізації фармацевтичної опіки – нового напрямку професійної діяльності провизора –

Т.Н. Литвиненко

Фармацевтична опіка – комплексна програма взаємодії провизора і лікаря з підвищення ефективності і безпеки лікарської терапії. Реалізувавши в ході навчання поставлені завдання, викладачі кафедри навчать студентів професійним практичним навичкам фармацевтичного скринінгу, що дозволить майбутнім фахівцям якісно і відповідально здійснювати фармацевтичну опіку на місцях роботи.

Ключові слова: викладання, біофармація, студенти, фармацевтична опіка.

Actual questions of teaching course «Biopharmacy» in the realization of new direction of pharmacist professional activity – pharmaceutical care

T.N. Litvinenko

Pharmaceutical care – a comprehensive program of interaction pharmacist and physician for improving the efficiency and safety of drug therapy. Realizing of tasks during the learning allow teachers of the department to train students practical skills in pharmaceutical screening, which will allow future professionals efficiently and responsibly apply their knowledge in field of pharmaceutical care.

Key words: teaching, biopharmacy, students, pharmaceutical care.

В начале 1990-х годов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила стратегическое направление развития во всем мире тремя словами: фокус на пациента. По данным ВОЗ, около 10% госпитализаций связано с неправильным назначением лекарственных средств, которое может стать причиной тяжелых, порой летальных осложнений. Для предупреждения этого необходима скоординированная деятельность врача и провизора.

В связи с этим, кардинальным образом меняется роль провизора в системе здравоохранения, основной целью которого в профессиональной деятельности становится не столько повышение количества и качества лекарственных препаратов на рынке, сколько повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии конкретного больного, т. е. обеспечение каждому надлежащего качества фармацевтической опеки. Термин «фармацевтическая опека» – мера ответственности провизора перед конкретным пациентом за результат лечения лекарственными препаратами. Фармацевтическая опека – комплексная программа взаимодействия провизора и врача в течение всего периода лекарственной терапии, начиная с момента отпуска лекарства и до полного окончания его действия [1,2].

Фармацевтическая опека подразумевает вовлечение провизора (фармацевта) совместно с врачом в активную деятельность по обеспечению здоровья и предотвращению заболевания населения. На провизора возлагается обязанность обеспечить больного не только качественными лекарственными и изделиями медицинского назначения, но и содействовать их рациональному использованию.

Фармацевтическая опека включает рекомендации и консультации для пациента:

- выбор оптимальной лекарственной формы и пути введения лекарственного препарата;
- правила использования разнообразных лекарственных форм;
- особенности индивидуального дозирования;
- особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с другими лекарственными средствами;
- особенности взаимодействия данного лекарственного препарата с пищей, алкоголем и никотином;
- о времени суток, оптимальном для приема данного лекарства;
- о возможном неблагоприятном влиянии лекарства на функции органов и систем человека;
- об условиях хранения конкретного лекарства [3,4].

Поскольку пациент приходит в аптеку без диагноза врача, при самолечении исходным моментом является самодиагноз. Отсюда следует, что провизор – никем не заменимый партнер пациента, намеревающегося приступить к самолечению [5]. Опираясь на образование, опыт и специальные знания, в целях защиты пациента он принципиально и высокопрофессионально обязан проверять целесообразность действий пациента.

Контрольная функция провизора находит свое выражение в общении, когда через консультационную беседу он получает от самого пациента надежную информацию, необходимую для начала самолечения. При этом провизор ни в коей мере не является конкурентом врача, а наоборот, дифференцированно отбирает контингент пациентов, нуждающихся именно во врачебной помощи.

Помимо этого, контрольная функция провизора распространяется на:

- профилактику применения не отвечающих показаниям лекарств;
- указания на условия рационального применения;
- разъяснение риска возникновения нежелательных побочных эффектов лекарственных средств;
- ограничение применения отдельных категорий лекарств.

В связи с развитием самолечения крайне необходимо взаимное сотрудничество между пациентом, врачом и провизором. Необходимо слияние знаний и опыта, накопленного обеими медицинскими профессиями, во имя обеспечения надежного и качественного лекарственного лечения пациента.

Необходимые условия для качественной фармацевтической опеки:

1. Работники здравоохранения должны распространять среди провизоров информацию об основных препаратах и схемах лечения заболеваний, обнаруживаемых наиболее часто.

2. Провизоры должны владеть знаниями по основам внутренних болезней.

3. Провизоры должны владеть основами рационального применения лекарств.

4. Провизоры должны знать правила проведения консультаций больным.

5. Необходим контроль информации, поступающей к провизору от производителя лекарств через их представителей и рекламу.

В настоящее время важное место отводят такому фактору, как готовность пациента выполнять рекомендации врача [6]. Это новое понятие получило название комплаенс (compliance), индекс кооперативности.

На исполнительность пациента могут повлиять следующие факторы:

- частота дозирования (обычно – соотношение «частота приема/исполнительность» имеет четкую обратную пропорциональную зависимость – чем чаще прием лекарственного средства, тем ниже исполнительность пациента);

- количество принимаемых за сутки таблеток (необходимость приема большого количества таблеток препарата не только не удобно для пациента, но может поколебать его доверие и к препарату, и к лечащему врачу и даже стать причиной отказа от лечения);

- лекарственная форма принимаемого препарата (нередко лекарственная форма не может скрыть неприятный вкус препарата или не удобна для приема);

- связь приема препарата с приемом пищи;

- побочные эффекты лечения (зачастую пациенты отказываются от приема назначенных им лекарственных препаратов из-за неприятных ощущений, вызванных последними: запоры, тошнота и др.) [7,8].

Таким образом, комплаентность пациента может сильно варьировать и, соответственно, существенно влиять на эффективность фармакотерапии.

Фундаментальные изменения в функции провизора, когда из банального продавца лекарств он становится незаменимым звеном в системе самолечения, являются необходимым условием развития рынка безрецептурных препаратов.

Безопасное и эффективное использование безрецептурных препаратов возможно только при условии получения пациентом понятной и доступной информации об этих лекарствах. Потребитель должен четко знать, в каких случаях плохого самочувствия он может лечиться без помощи врача и какими лекарственными препаратами в этих случаях необходимо пользоваться.

Эта цель достигается с помощью правил, по которым должна быть составлена информация на упаковке лекарственных препаратов. Эти правила сформулированы в Директиве 92.27 ЕС от 31 марта 1992 г. В соответствии с директивой, наличие листка-вкладыша в упаковке всех лекарств обязательно до тех пор, пока вся необходимая информация не будет изложена на упаковке.

Листок-вкладыш должен быть составлен в соответствии с краткой характеристикой препарата и изложен в доступной для потребителя форме. Он должен содержать исчерпывающий перечень сведений в соответствии с установленным порядком.

Однако обеспечить пациента должной информацией о лекарствах только лишь с помощью инструкции на практике не представляется возможным по ряду причин:

- не все инструкции отвечают должным требованиям, и для их правильного понимания необходимо образование, как минимум, выпускника фармацевтического училища;

- характерологические особенности ряда пациентов отрицательно сказываются на установке читать длинную, подробную инструкцию.

Все эти причины на фоне роста популярности среди населения абсолютного большинства стран концепции самолечения обуславливают необходимость профессиональной подготовки провизоров как стратегических экспертов по выбору и применению препаратов ОТС.

Отдельные категории пациентов требуют от провизора повышенного внимания, так как риск развития

побочного действия лекарств у них значительно выше, а последствия для здоровья могут быть значительно более тяжелыми, чем для «среднего» пациента.

Лекарственная терапия должна быть не искусством, а серьезной рациональной наукой. Только тогда возможно обеспечить больному эффективное и безопасное лечение. Гарантировать пациенту надлежащее качество лекарственной помощи возможно только при объединении врачей и провизоров [9–11]. Для этого провизор должен в полной мере владеть хорошими знаниями по фармации.

Цель работы

Изучить и обобщить опыт многолетней практики преподавания курса технологии лекарств и разработать план мероприятий по улучшению профессиональной подготовки будущих провизоров.

Задачи работы преподавателя при подготовке провизоров в свете реализации нового направления профессиональной деятельности – фармацевтической опеки:

1. Разработать новые учебно-методические пособия по курсу с учетом реформирования высшего образования, внедрения кредитно-модульной системы в учебный процесс в системе ECTS.

2. Вести процесс обучения студентов основам биофармации в форме научно-исследовательской работы, максимально приблизив поиск к научно-исследовательским тестам ННР кафедры.

3. Внедрение в учебный процесс новых оригинальных методик исследования в ходе изучения влияния фармацевтических факторов на высвобождение действующих веществ из лекарственных форм. Внедряемые методики должны быть максимально моделирующими поведение веществ в организме больного.

4. В ходе обучения руководствоваться системными подходами с целью формирования из студента личности с целостным творческим взглядом на мир.

5. В ходе проведения практических занятий постоянно внедрять систему тестирования студентов от ситуационных заданий до тестов «КРОК II».

6. Научить студентов мыслить, самостоятельно делать выводы после изучения биоэквивалентности препаратов в повышении ответственности провизора перед конкретным пациентом, т.е. научить фармацевтической опеке.

Выводы

На основании изучения всех факторов проведения качественной фармацевтической опеки в ходе проведения практических и семинарских занятий по спецкурсу «Биофармация» преподаватели кафедры научат студентов профессиональным знаниям и умениям, которые они должным образом будут использовать на местах будущей работы.

Список литературы

1. Гала Л.О. Фармацевтична опіка як складова одного з напрямів належної аптечної практики / Л.О. Гала, Д.С. Волох // Фармац. журн. – 2009. – №3. – С. 30–34.
2. Заліська О.М. Дослідження ролі фармакоєкономіки і фармацевтичної опіки для профілактики і лікування захворювань / О.М. Заліська, К.І. Пушак // Вісн. фармації. – 2004. – №4. – С. 45–48.
3. Зарума Л.Є. Контрольована фармакотерапія як складова частина фармацевтичної опіки / Л.Є. Зарума, Т.Г. Калинюк // Клініч. фармація. – 2000. – Т. 4, №4. – С. 31–32.
4. Зупанець І.А. Сучасна концепція фармацевтичної опіки: ступінь імплементації в Україні / І.А. Зупанець, О.Е. Грінцова // Фармакологія та лікарська токсикологія: Двомісячне науково-практичне медичне видання. – 2011. – №5. – С. 132.
5. Макух Х.І. Фармацевтична опіка щодо взаємодії лікарських засобів рослинного походження із синтетичними ліками – основа раціональної фітотерапії / Х.І. Макух // Фітотерапія: Науково-практичний часопис. – 2010. – №3. – С. 65–70.
6. Організація виробничої практики з фармацевтичної

інформації і фармацевтичної опіки на кафедрі клінічної фармації / Л.В. Соколова, І.М. Кліш В.Ф. Тюріна та ін. // Мед. освіта. – 2009. – №1. – С. 31–33.

7. Сучасні аспекти втілення фармацевтичної опіки в аптечну практику / В.П. Черних, С.Б. Попов, Н.В. Бездітко, Г.В. Зайченко // Клініч. фармація. – 2000. – Т. 4, №2. – С. 86.
8. Фармацевтична опіка в Україні: реалії та тенденції / І.А. Зупанець / Провизор: журн. для работников фармации и медицины. – 2012. – №2. – С. 8–11.
9. Фармацевтична опіка – теоретична модель професійної діяльності клінічного провизора / І.А. Зупанець, Т.С. Сакарова, Н.П. Безугла, І.А. Отрішко // Мед. освіта. – 2007. – №3. – С. 104–105.
10. Фармацевтична опіка при відпуску рецептурних препаратів / С.Б. Попов [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія: двомісячне науково-практичне видання. – 2011. – №5. – С. 258–259.
11. Фармацевтична опіка: навч. посіб. для студ. фарм. навч. закладів і фармац. ф-тів / О.С. Хукліна [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2011. – С. 424.

Сведения об авторе:

Литвиненко Т.М., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 11.01.2013 р.



Т.М. Литвиненко, В.П. Соловйова, Л.О. Пучкан

Належна аптечна практика:

все починається з якісної підготовки фармацевтичного фахівця

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: належна аптечна практика, кваліфіковані працівники, навчально-методичні посібники.

Впровадження основ аптечної практики у навчальний процес вищої школи – необхідний внесок у якісне навчання фахівця-провізора, який дозволить підготувати фахівця європейського зразка.

Надлежащая аптечная практика: все начинается с качественной подготовки фармацевтического специалиста

Т.Н. Литвиненко, В.П. Соловьёва, Л.А. Пучкан

Внедрение основ аптечной практики в учебный процесс высшей школы – необходимый вклад в качественное обучение специалиста-провизора, который позволит подготовить специалиста европейского образца.

Ключевые слова: надлежащая аптечная практика, квалифицированные работники, учебно-методические рекомендации.

Good pharmacy practice: it all starts with a quality training of a pharmaceutical specialist

T.N. Litvinenko, V.P. Solovyova, L.A. Puchkan

The introduction in basics of good pharmacy practice in the educational process of high school is a necessary measure in quality education of pharmacist that will prepare a specialist of European model.

Key words: good pharmacy practice, qualified workers, training methodological recommendations.

Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP) – відповідні належні практики, розроблені з метою забезпечення належної якості фармацевтичних послуг, які фармацевтичні працівники надають населенню.

Належна аптечна практика визначає роль провізора у системі охорони здоров'я, її місце в зміцненні здоров'я населення і профілактиці захворювань, безпечність, ефективного та раціонального лікування, виявленні і вирішенні проблем при застосуванні лікарських препаратів.

Правила GPP мають на меті забезпечення населення якісними, безпечними лікарськими засобами, виробами медичного призначення та медичної техніки, надання достовірної інформації про лікарський засіб, пропаганду здорового способу життя і профілактику захворювань, забезпечення раціонального застосування рецептурних лікарських препаратів, вплив на прописування та використання лікарських засобів, а також надання інформації про побічні дії лікарських препаратів і заходи з допомоги при самолікуванні [1].

Ці правила призначені для фармацевтичних працівників і мають на меті удосконалення якості надання фармацевтичних послуг і підвищення їх персональної відповідальності в діяльності зі зміцнення здоров'я і запобігання захворюванням [2].

Основні положення GPP включають розділи:

1. Галузь застосування – організації, що здійснюють роздрібну та оптову реалізацію лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки, державні органи, що здійснюють контроль за фармацевтичною діяльністю, юридичних і фізичних осіб у галузі обігу лікарських засобів.

2. Терміни та визначення. До основних термінів і визначень GPP належать аптечна організація, договір,

документація, раціональне використання лікарських засобів, самолікування, стандартні операційні процедури, товари аптечного асортименту, фармацевтична послуга, фармакотерапія, відповідальна особа за якість.

Головними напрямками впливу дійсних правил є:

- відпуск лікарських препаратів і виробів медичного призначення належної якості;
 - надання достовірної і об'єктивної інформації про властивості й належне використання лікарських засобів, пропаганда раціонального призначення лікарських препаратів і правильного їх використання;
 - партнерські, довірчі взаємини з працівниками охорони здоров'я з питань фармакотерапії;
 - належне надання фармацевтичних послуг.
- Особливими вимогами належної аптечної практики є:
- орієнтація на пацієнта з метою збереження його здоров'я;
 - сприяння раціональному призначенню і належному використанню лікарських засобів;
 - орієнтація кожного елемента фармацевтичної послуги на окрему особу;
 - дотримання професійної етики і конфіденційності;
 - надання лікувальних і фармацевтичних послуг;
 - наявність кваліфікованого персоналу, який знає основи фармакології, фармакотерапії і деонтології;
 - взаємодія аптечної і медичної організації, тобто взаємна довіра і конфіденційність у питаннях з фармакотерапії, зміцнення здоров'я, профілактики захворювань і фармацевтичного нагляду;
 - навчальні програми для систематичного підвищення рівня знань персоналу;
 - наявність належної документації;
 - забезпечення заходів з системи закупівель лікарських засобів, виробів медичного призначення, медичної

техніки і товарів аптечного асортименту, виявлення та запобігання розповсюдженню фальсифікованої фармацевтичної продукції.

Сьогодні українська фармацевтична галузь продовжує розвиток, орієнтуючись на європейський досвід. Питання впровадження належної аптечної практики вирішуватиметься вже в найближчому майбутньому [3]. Як розв'язуватиметься це питання, впроваджуватимуться вимоги GPP, що буде взято за основу для її розробки – питання, що сьогодні турбують фахівців вітчизняного фармацевтичного ринку.

У різних країнах стандарти GPP мають особливості: в одних існують єдині документи, у яких викладено вимоги до матеріально-технічної бази, приміщень, персоналу, а також правила надання фармацевтичної допомоги, в інших державах ці вимоги і стандарти викладено в різних документах (наприклад, у Франції). В Австралії, навпаки, практично всі вимоги для фармацевтів об'єднано в один закон [4]. У цій країні також існує положення про роботу аптеки, у якому містяться вимоги до приміщень і устаткування.

Сьогодні слід чітко розуміти у чому полягає роль і функція фармацевта. Аптека – це заклад охорони здоров'я, і в цьому полягає його основна роль у суспільстві. Продаж лікарських засобів вторинний порівняно з наданням фармацевтичної допомоги в рамках єдиного ланцюга: лікар – пацієнт – фармацевт.

Однією з найголовніших вимог положень GPP є наявність кваліфікованого персоналу, тому особливу увагу у цьому напрямку треба приділяти навчанню, адже від підготовки, обізнаності та відповідальності персоналу залежить якість надання послуг, є й вимоги до системи менеджменту якості.

В Україні GPP буде введено в вигляді відповідної настанови МОЗ України або шляхом прийняття необхідних стандартів [5]. Надалі їх буде імплементовано в Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною реалізації лікарських засобів.

За основу при розробці національних стандартів GPP буде взято настанову «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг», затверджену ВООЗ та FIP, від якої залежить виконання всіх процесів.

Слово «фармація» походить від єгипетського слова «фармаки», що означає «той, хто дарує одужання та безпеку».

Одними з головних задач фармації є належне приготування лікарських форм на виробництвах, здійснення якісного контролю, зберігання та відпуск лікарських препаратів, вивчення питань планування, організації та керівництва фармацевтичною справою, а також підготовка кваліфікованих фармацевтичних фахівців.

Сучасна фармація має йти новими шляхами, вдосконалюючи лікарське забезпечення населення України. Значення фармації для охорони здоров'я населення визначається роллю ліків, яку вони відіграють у сучасній системі лікувально-профілактичних заходів.

Важливим розділом фармації є технологія ліків. Слово «технологія» – похідне від грец. *techne* – майстерність, уміння та *logos* – наука. У дослівному перекладі «технологія ліків» – уміння готувати ліки.

Сучасна технологія ліків об'єднує технологію аптечного та промислового виробництва. Їх головна мета полягає у навчанні студентів діяльності провізора-технолога, а також вивченні теоретичних основ, осягненні професійних умінь і навичок приготування лікарських форм, а також визначенні впливу умов зберігання, виду упакування та стабільності лікарських препаратів.

Підготовка сучасного фахівця провізора-технолога у вищій школі неможлива без викладання основ належної аптечної (GPP) та виробничої практики (GMP) [6,7].

Наскрізна програма з фармацевтичних дисциплін обов'язково включає ці розділи як у лекційний курс, так і в практичні заняття.

Мета роботи

Розробка нових навчально-методичних посібників для студентів V курсу фармацевтичного факультету денної та заочної форми навчання з дисципліни «Належна виробнича та аптечна практики (GPP, GMP)» з урахуванням національної моделі стандартів у належній практиці та в світлі нових підходів до вимог виробництва сучасних препаратів [8].

Викладачі кафедри технології ліків на основі чотирьох практичних занять і двох лекцій розробили основні вимоги до всіх аспектів аптечного приготування лікарських форм.

За основу практичних занять взято такі теми програми, які дозволили студентам усебічно вивчати ці правила, зокрема, виробництво стерильних та асептичних лікарських засобів, виробництво м'яких (мазі, лініменти, супозиторії) лікарських форм.

Кожне заняття має дидактичну мету та мотивацію, спрямовані на забезпечення виготовлення лікарських засобів відмінної якості, враховуючи вимоги до персоналу, приміщень, обладнання, документації та технологічних операцій.

Протягом практичних занять студенти вивчають основні принципи виробництва, загальні вимоги до продукції, класи чистоти приміщень, обладнання, вимоги до санітарії, особливості основних миючих і дезінфікуючих засобів, а також власне технологічний процес.

Студенти повинні виконати практичну роботу та вирішувати ситуаційні задачі.

На підставі теоретичного та практичного курсів студент повинен вивчити всі можливі заходи з виготовлення тієї чи іншої лікарської форми, що забезпечують мінімум ризику контамінації стерильних та асептичних лікарських форм мікроорганізмами та пірогенами, а також осягнути основні вимоги до належної аптечної практики [9,10].

На основі лекційного курсу і практичних занять розроблено новий навчально-методичний посібник з належної аптечної та виробничої практики (GPP, GMP), що

допоможе в досягненні знань і набутті умінь застосування вимог належної аптечної практики у майбутній професійній діяльності.

Висновки

1. Україна поступово наближається до міжнародних стандартів фармацевтичної практики.

2. Мета фармацевтичної практики – забезпечення посиленої якості фармацевтичних послуг, які фармацевтичні працівники надають населенню.

3. Область застосування – організації, юридичні та фізичні особи, які здійснюють роздрібну та оптову реалізацію в галузі обігу лікарських засобів.

4. Головний напрямок – відпуск лікарських препаратів і виробів медичного призначення належної якості та належне надання фармацевтичних послуг.

5. Однією з основних вимог належної аптечної практики є наявність кваліфікованого персоналу, який знає основи фармакології, фармакотерапії і деонтології.

6. Вища школа з підготовки фармацевтичних кадрів є початком виконання належної аптечної практики.

7. Роль викладачів кафедри технології ліків у викладанні лекційного курсу та практичних занять з дисципліни «Належна аптечна та виробнича практики (GPP, GMP) є важливою.

8. Наявність навчально-методичних посібників з курсу GPP – гарантія підготовки сучасного фармацевтичного фахівця.

9. Чітко визначені дидактична мета та мотивація практичного значення дозволять студентам зрозуміти основні вимоги до всіх аспектів аптечного приготування лікарських форм.

10. Ситуаційні завдання з GPP, запропоновані студентам, дають змогу досягнути практичних навичок, які дуже необхідні для закріплення знань, отриманих протягом лекцій.

11. Україна досягне Європейського рівня у виконанні вимог належної аптечної практики тоді, коли сучасний фармацевтичний фахівець повністю досягне знання, що подаються у вищій школі, і зможе реалізувати ці знання і навички у професійній діяльності.

Список літератури

1. *Соболевский В.П.* Надлежащая аптечная практика: роль фармацевта в системе ответственности самолечения / В.П. Соболевский // Фармацевт-практик. – 2006. – №5. – С. 64–66.
2. *Немченко А.С.* Концепція пріоритетного розвитку соціально-ефективної організації фармацевтичного забезпечення населення та впровадження національних стандартів належних практик GDP та GPP / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармац. журн. – 2006. – №4. – С. 3–10.
3. *Шаргородский А.П.* Надлежащая аптечная практика в Украине: быть ли не быть? / А.П. Шаргородский // Провизор: журн. для работников фармации и медицины. – 2011. – №5. – С. 16–17.
4. *Толочко В.М.* Фармацевтичне законодавство: до питань упровадження елементів належної аптечної практики в аптечні заклади / В.М. Толочко, А.В. Кайдалова // Укр. вісн. психоневрології: Науково-практичний журнал. – 2010. – Т. 18, №2, Додаток. – С. 79–80.
5. *Гала Л.О.* Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики / Л.О. Гала // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: науково-практичний журнал. – 2012. – №1. – С. 91–94.
6. *Москаленко В.Ф.* Формування професійної компетентності майбутнього фармацевта в умовах кредитно-модульної системи освіти / В.Ф. Москаленко, І.В. Ніженковська, О.В. Вельчинська // Мед. освіта: наук.-практ. журн. – 2011. – №2. – С. 85–87.
7. *Пиминов А.Ф.* К вопросу о профессиональной подготовке специалистов фармацевтической отрасли / А.Ф. Пиминов, Д.Л. Великий, С.В. Гарная // Аптечный аудит. – 2009. – №3. – С. 10–11.
8. Сучасні підходи до оновлення стандартів вищої фармацевтичної освіти / В.П. Черних // Мед. освіта: наук.-практ. журн. – 2012. – №2. – С. 46–48.
9. *Козаченко Г.* Якісній підготовці фармацевтів сприяє практична фармація / Г. Козаченко // Фармацевт-практик. – 2008. – №4. – С. 71–72.
10. Підготовка студентів в умовах кредитно-модульної системи навчання на випускових кафедрах спеціальності «фармація» / В.П. Черних // Мед. освіта: наук.-практ. журн. – 2011. – №2. – С. 47–48.

Відомості про авторів:

Литвиненко Т.М., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків ЗДМУ.

Соловійова В.П., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків ЗДМУ.

Пучкан Л.О., к. фарм. н., доцент каф. технології ліків ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 05.02.2013 р.



І.В. Бушуєва

Передумови та формування концепції економічного розвитку галузі ветеринарної фармації в Україні

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ветеринарні препарати, галузь ветеринарної фармації, державна політика, якість ветеринарних препаратів, інформаційне забезпечення галузі ветеринарної фармації.

Описано необхідність забезпечення динамічного і стійкого розвитку виробництва якісних і доступних за цінами ветеринарних препаратів. Зазначено основні перспективні напрямки державного регулювання, запропоновано шляхи розробки концепції розвитку галузі за ринкових умов на державному, регіональному та місцевому рівнях. Окреслено основні напрямки державної підтримки функціонування та розвитку галузі і вітчизняного ринку ветеринарних препаратів. Запропоновано застосування відповідних елементів регулювання вітчизняного виробництва, насамперед, жорстких вимог до якості, ефективності та безпечності ветеринарних препаратів, здійснення контролю за гуртовою, роздрібною торгівлею та регулювання імпорту.

Предпосылки и формирование концепции экономического развития области ветеринарной фармации в Украине

И.В. Бушуева

Описана необходимость обеспечения динамичного и устойчивого развития производства качественных и доступных по ценам ветеринарных препаратов. Указаны основные перспективные направления государственного регулирования, предложены пути разработки концепции развития отрасли в рыночных условиях на региональном и местном уровнях. Указаны основные направления государственной поддержки функционирования и развития отрасли и отечественного рынка ветеринарных препаратов. Предложено применение соответствующих элементов регулирования отечественного производства, прежде всего, жестких требований к качеству, эффективности и безопасности ветеринарных препаратов, осуществление контроля за оптовой, розничной торговлей и регулирование импорта.

Ключевые слова: ветеринарные препараты, отрасль ветеринарной фармации, государственная политика, качество ветеринарных препаратов, информационное обеспечение отрасли ветеринарной фармации.

Background and formation of the concept of economic development of veterinary pharmacy in Ukraine

I.V. Bushueva

The article refers to the need to ensure a vibrant and sustainable production of high-quality and affordable veterinary drugs. The basic directions of state regulation in the future. The ways of developing the concept of the industry in market conditions at the regional and local levels. The basic directions of state support for the operation and development of the industry and the domestic market of veterinary drugs. Proposed use of appropriate regulatory elements of domestic production, especially strict requirements for quality, effectiveness and safety of veterinary drugs, monitoring the wholesale, retail and import regulations.

Key words: veterinary medicines, veterinary pharmaceutical industry, public policy, quality of information provision of veterinary drugs veterinary pharmaceutical industry.

За складних економічних умов особливого значення набуває функція держави із забезпечення можливостей розвитку різних галузей економіки. У більшості галузей виробництва товарів споживчого чи промислового призначення, де ринкові механізми функціонують уже достатньо злагоджено, необхідне мінімальне втручання держави. Однак здійснений аналіз ринку ветеринарних препаратів і вітчизняної галузі ветеринарної фармації показує, що сьогодні у цій сфері державне регулювання та державна підтримка є необхідними. Передусім, це зумовлено стратегічним значенням продукції галузі для успішного розвитку тваринництва, а отже, для зміцнення здоров'я та зростання добробуту населення країни. Забезпечити динамічний і стійкий розвиток виробництва якісних і доступних за цінами ветеринарних препаратів спроможна лише раціональна державна політика, спрямована на інноваційний розвиток галузі. Ефективний і гнучкий механізм державного регулювання обігу ветеринарних лікарських засобів має спиратись на стійку законодавчу базу, добре налагоджену систему контролю якості, чітку регламентацію та стандартизацію продукції з урахуванням її специфічних властивостей.

Мета роботи

Запропонувати шляхи розробки концепції розвитку галузі за ринкових умов на державному, регіональному та місцевому рівнях, визначити основні напрямки державної підтримки функціонування та розвитку галузі і вітчизняного ринку ветеринарних препаратів, запропонувати застосування відповідних елементів регулювання вітчизняного виробництва, насамперед, жорстких вимог до якості, ефективності та безпечності ветеринарних препаратів, здійснення контролю за гуртовою, роздрібною торгівлею та регулювання імпорту.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи з необхідності гарантування національної безпеки, дотримання положень біоетики, а також враховуючи важливість та особливості галузі ветеринарної фармації, досвід діяльності Європейської агенції з оцінки медичних продуктів, Міжнародного епізоотичного бюро та Ради добробуту сільськогосподарських тварин, в основу державної політики пропонується покласти такі положення [1–4]:

1. Ветеринарні препарати мають бути ефективними,

безпечними та мати належну якість. Це положення передбачає вдосконалення існуючих, а також упровадження раціональних процедур реєстрації та сертифікації ветеринарних препаратів, ліцензування їх виробництва, гуртової та роздрібною торгівлі тощо.

2. Доступність ветеринарних препаратів на ринку та часткове забезпечення споживачів за рахунок державних коштів. На вітчизняному ринку мають бути наявні усі життєво необхідні ветеринарні препарати за доступними цінами, що гарантуватиме епізоотичне благополуччя держави. Забезпечення власників сільськогосподарських і домашніх тварин препаратами за рахунок державного бюджету має ґрунтуватись на прогнозах спеціалістів щодо можливих епізоотій. Завданням держави є також забезпечення прозорості проведення тендерів на розміщення державних замовлень стосовно виробництва та закупівлі ветеринарних препаратів вітчизняних і зарубіжних виробників.

3. Створення умов для належного виконання ветеринарними лікарями своїх функцій, а також усвідомлення власної відповідальності власниками тварин. Сучасні норми біоетики вимагають від ветеринарних лікарів компетентного та неупередженого вживання профілактичних заходів і призначення раціонального курсу лікування тварин [5,6]. Держава має законодавчо та організаційно передбачити відповідальність власників тварин за невиконання обов'язкових рекомендацій ветеринарних лікарів щодо проведення профілактичних і лікувальних заходів.

4. Основним джерелом задоволення потреби українських споживачів у ветеринарних препаратах має стати вітчизняна галузь ветеринарної фармації. Це положення передбачає: а) створення і розвиток вітчизняної наукової бази у сфері ветеринарної фармації та сприяння вітчизняним виробникам у впровадженні наукових розробок; б) налагодження виробництва сучасних ветеринарних препаратів і субстанцій для їх виготовлення; в) упровадження ефективних систем забезпечення та контролю якості на вітчизняних підприємствах.

Результати та їх обговорення

Аналіз ситуації, що склалась у галузі ветеринарної фармації, показує, що основними напрямками державного регулювання на перспективу мають бути: розробка концепції розвитку галузі за ринкових умов на державному, регіональному та місцевому рівнях; державна підтримка функціонування та розвитку галузі і вітчизняного ринку ветеринарних препаратів; державна підтримка інноваційної діяльності та створення сприятливих умов для залучення інвестицій; інформаційне забезпечення та налагодження системи звітності суб'єктів господарювання; запобігання монополізму та забезпечення вільної конкуренції; підтримка вітчизняного виробника; застосування відповідних елементів регулювання вітчизняного виробництва, насамперед, жорсткі вимоги до якості, ефективності та безпечності ветеринарних препаратів; контроль за гуртовою, роздрібною торгівлею та регулювання імпорту тощо.

Основні аспекти стратегії розвитку галузі ветеринарної фармації мають бути покладені в основу Концепції економічного розвитку вітчизняної галузі ветеринарної фармації, що складовою частиною увійшла б до загальнодержавної програми розвитку економіки України [4].

Необхідність розробки Концепції економічного розвитку галузі ветеринарної фармації зумовлена стратегічним значенням продукції галузі для успішного розвитку тваринництва і, врешті, для зміцнення здоров'я та зростання добробуту населення, а, отже, винятковою важливістю галузі для забезпечення епізоотичної, економічної, екологічної, епідеміологічної безпеки України.

Розробка концепцій і державних програм розвитку різних галузей промисловості є поширеною практикою у багатьох країнах, пострадянських республіках і колишніх членах соцтабору [7–11]. Метою розробки таких концепцій є окреслення стратегії та визначення пріоритетів розвитку тієї чи іншої галузі, функціонування якої є важливим для безпеки держави (економічної, соціальної, епідемічної, екологічної тощо), в період реформування економіки та переходу від командно-адміністративних до ринкових відносин.

Концепція економічного розвитку галузі ветеринарної фармації – це комплексний програмний документ, що визначатиме основну мету та завдання галузі, шляхи її розвитку на найближчі роки, основні напрямки державної політики за усіма сегментами, починаючи від науки та освіти у цій сфері і завершуючи інформаційним забезпеченням функціонування галузі та економічними розрахунками. Забезпечити динамічний і стійкий розвиток виробництва якісних і доступних за цінами ветеринарних препаратів спроможна лише раціональна державна політика, спрямована на інноваційний розвиток галузі. Ефективний і гнучкий механізм державного регулювання обігу ветеринарних лікарських засобів має спиратись на стійку законодавчу базу, добре налагоджену систему контролю якості, чітку регламентацію та стандартизацію продукції з урахуванням її специфічних властивостей.

Основними розділами пропонованої Концепції мають стати:

1. *Освіта та наука у галузі ветеринарної фармації*: розвиток ветеринарної фармації як науки є визначальним фактором функціонування вітчизняної галузі ветеринарної фармації та конкурентоспроможності вітчизняних ветеринарних препаратів на ринку України та інших країн. Цим зумовлена необхідність державної підтримки галузевої науки. Пріоритетними шляхами розвитку галузевої науки є визначення державної політики щодо фінансування напрямків наукових досліджень у галузі ветеринарної фармації; наукові дослідження та створення нових високоефективних лікарських субстанцій і допоміжних речовин для виробництва сучасних ветеринарних препаратів; наукові дослідження та розробка нових біологічних ветеринарних препаратів для профілактики та лікування інфекційних захворювань тварин, застосування високотехнологічних підходів до їх

створення (генної та клітинної інженерії, молекулярної біології тощо); створення нових високоефективних ветеринарних препаратів для сегмента домашніх тварин; надання науково-інформаційної підтримки впровадженню у галузь ветеринарної фармації систем контролю якості (Належної виробничої практики (GMP) та Належної лабораторної практики (GLP)).

2. *Виробництво ветеринарних препаратів і субстанцій для їх виготовлення*: курс України на інтеграцію в ЄС і вступ до СОТ зумовлює необхідність переходу всієї галузі ветеринарної фармації на європейський і світовий рівні і стандарти якості. Протягом останніх років в Україні здійснюється робота з гармонізації нормативної та законодавчої бази із законодавством ЄС, зокрема, у процесі затвердження знаходиться новий Закон України «Про ветеринарну медицину», змінюється процес реєстрації ветеринарних препаратів в Україні тощо. Особливо важливим для розвитку вітчизняної галузі ветеринарної фармації є питання налагодження виробництва лікарських субстанцій і допоміжних речовин для виробництва ветеринарних препаратів. Для задоволення потреби вітчизняного ринку якісними, безпечними та ефективними ветеринарними препаратами вітчизняного виробництва за доступними для споживачів цінами, а також підвищення конкурентоспроможності вітчизняної продукції на зовнішніх ринках, держава має послідовно вживати комплекс заходів: стимулювати технічне переоснащення сучасним технологічним обладнанням та реконструювати ту частину виробничих підприємств, які цього потребують; стимулювати впровадження у виробництво сучасних систем управління якістю та навчання персоналу правилам GMP; розробити системні підходи та способи стимулювання інноваційної діяльності виробників ветеринарних препаратів; сприяти імпорту високоякісного сучасного технологічного обладнання для виробництва ветеринарних препаратів; розробити програми залучення вітчизняних та іноземних інвестицій у підприємства галузі; створювати умови, за яких для іноземних виробників вкладання коштів у виробництво ветеринарних препаратів і кормових домішок на території України було б вигіднішим, ніж імпорт готової продукції; завершити гармонізацію системи реєстрації ветеринарних препаратів відповідно до світових і європейських стандартів; сприяти пошквалюванню активності та підвищенню ефективності діяльності Асоціації виробників ветеринарних препаратів України та її входженню до Світової федерації виробників ветеринарних лікарських засобів (IFAH); сприяти експорту вітчизняної продукції за допомогою митного регулювання, пільгового оподаткування виробничих підприємств.

3. *Інноваційна діяльність виробників ветеринарних препаратів*: виробничі підприємства галузі ветеринарної фармації не можуть функціонувати без інноваційної діяльності. Ефективність такої діяльності забезпечує законодавчо-нормативна база, зокрема такі напрямки: порядок провадження науково-дослідної діяльності підприємствами галузі ветеринарної фармації; порядок оформлення нормативної документації щодо розробки та

впровадження у виробництво нових субстанцій і допоміжних речовин для виготовлення ветеринарних препаратів і кормових домішок, а також готових ветеринарних препаратів і кормових домішок у галузі ветеринарної фармації тощо; створення Національної ветеринарної фармакопеї України, ДСТУ на найчастіше вживані хіміотерапевтичні та біологічні препарати; порядок проведення доклінічних і клінічних досліджень, контрольних випробувань, ветеринарного фармаконадзора, захист інтелектуальної власності у галузі ветеринарної фармації.

4. *Розвиток ринку ветеринарних препаратів*: основною метою розвитку ринку ветеринарних препаратів є організація його торговельної інфраструктури на основі Належної дистрибуторської практики (GDP) та Належної практики публікування інформації для фармацевтичних підприємств (GPP) [12,13].

Для удосконалення системи гуртової та роздрібною торгівлі ветеринарними препаратами насамперед слід розв'язати проблеми правового та регулятивного, організаційно-управлінського, економічного змісту. Державного регулювання при цьому має стосуватись удосконалення нормативної бази, зокрема щодо рецептурного та безрецептурного продажу ветеринарних препаратів, їх реалізації через ветеринарних лікарів; порядку та механізмів контролю ввезення на митну територію України продукції ветеринарної фармації, системи заходів із запобігання розвитку тіньового ринку тощо; визначення обсягів державних закупівель ветеринарних препаратів для вживання протиепізоотичних заходів; регулювання ціноутворення на ветеринарні препарати; захист вітчизняного виробника; визначення переліку антибіотиків, які можна застосовувати у практиці ветеринарної медицини; розробка правил заміни оригінальних ветеринарних препаратів аналогами та дженериковими замінниками, лікарськими засобами гуманної медицини; підвищення ефективності діяльності дистрибуторів за допомогою вдосконалення ліцензійних умов, сертифікації та впровадження стандартів GDP, а також стандартів ЄС щодо гуртової торгівлі; розробка національних стандартів системної освітньої та консультативної роботи серед індивідуальних власників сільськогосподарських і домашніх тварин; відповідальність власників тварин за проведення самостійного лікування тварин чи нелікування тварин у разі їх захворювання, приховування інформації про поширення інфекційних захворювань; вживання протиепізоотичних заходів, вплив на коректне призначення та використання ветеринарних препаратів; аналіз рекламної інформації; розробка гарантованої системи забезпечення потреби у ветеринарних препаратах в умовах надзвичайної ситуації.

5. *Формування системи інформаційного забезпечення суб'єктів галузі*: створення в Україні загальнодержавних систем інформаційно-аналітичної підтримки діяльності органів державної влади, а також доступ до інформаційних ресурсів органів державної влади громадян та їх об'єднань. Державна політика у цій сфері спрямована на досягнення сучасного рівня, а також на гармонізацію національних стандартів у галузі інформаційних техно-

логії з міжнародними та європейськими стандартами.

Пріоритетними напрямками в удосконаленні інформаційного забезпечення галузі ветеринарної фармації є урахування основних аспектів інформатизації галузі ветеринарної фармації та ринку ветеринарних препаратів при розробці Програми інформатизації ветеринарної медицини України; створення високоефективної інформаційної системи Державного комітету ветеринарної медицини України [14]; впровадження й удосконалення інформаційного забезпечення процесів постачання, дистрибуції, реалізації та споживання ветеринарних препаратів, використання відповідних інформаційних систем обліку ветеринарних препаратів і кормових домішок, що перебувають в обігу [15] тощо.

Вступ України до СОТ та інших міжнародних угруповань загалом позитивно вплине на галузь ветеринарної фармації. Проте необхідно вжити певних заходів, які захистили б найуразливіші позиції вітчизняних виробників, і водночас сприяли б імпорту товарів, що не виготовляються в Україні. Членство в СОТ дасть змогу вітчизняним виробникам отримати доступ до світового ринку та брати участь у світовій торгівлі на загальноприйнятих і рівних умовах; застосовувати механізми СОТ для захисту та відстоювання власних інтересів тощо. Сьогодні галузь ветеринарної фармації має всі можливості, щоб посісти й утримувати позиції лідера внутрішнього ринку дженерикових ветеринарних препаратів. Її зовнішній ринок обмежується країнами, колишніми радянськими республіками СРСР, що є наслідком низької конкурентоздатності вітчизняної про-

дукції. Для підвищення конкурентоздатності продукції галузі треба вирішити загальні завдання технологічного оновлення галузі, пільгового кредитування та залучення інвестиційних ресурсів, підвищення ефективності науково-технічного забезпечення галузі, а також підвищення стандартів якості на виробничих підприємствах, що передбачає сертифікацію виробництва за стандартами ISO 9001:2000 та впровадження стандартів GLP, GMP, GPP тощо.

Найактуальнішими є завдання технологічного оновлення галузі, особливо підприємств, що виготовляють ветеринарні біопрепарати, а також налагодження вітчизняного виробництва субстанцій і допоміжних речовин для виготовлення ветеринарних препаратів.

Висновки

При впровадженні даної Концепції очікуються такі результати:

- 1) отримання вітчизняними споживачами якісних і доступних за цінами ветеринарних препаратів вітчизняного виробництва;
- 2) зростання частки вітчизняних ветеринарних препаратів на ринку України, підвищення конкурентоспроможності вітчизняної продукції, збільшення обсягу експорту;
- 3) загальний розвиток галузі в державному форматі: підвищення економічної, соціальної, епідемічної, екологічної безпеки держави, збільшення експортного потенціалу, захист національного виробника, відносна стабільність національного ринку, довіра споживача.

Список літератури

1. Farm Animal Welfare Council (FAWC). – Режим доступу: <http://www.fawc.co.uk/>
2. OIE – World Organisation for Animal Health. – Режим доступу: <http://www.oie.int/>
3. European Medicines Agency. – Режим доступу: <http://www.emea.europa.eu/>
4. Крикавський С.В. Основи концепції економічного розвитку галузі ветеринарної фармації України / Крикавський С.В., Вербицький П.І., Гаврилюк О.Г. // Економіка України. – 2007. – №10. – С. 59–70.
5. Gibson T.E. Animal disease – a welfare problem? / Gibson T.E. – British Veterinary Association Animal Welfare Foundation, 1987. – 96 p.
6. Павлова Т.Н. Биозтика в высшей школе: Уч. пос. / Павлова Т.Н. – М.: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 1997. – 148 с.
7. Концепція розвитку фармацевтичної галузі України // Єженедельник Аптека. – 2005. – №42 (513). – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/archives/513/22576.html>
8. Об утверждении концепции развития фармацевтической промышленности республики Беларусь на период до 2010 года – Режим доступу: <http://pravo.kulichki.com/zak/new01/newa0708.html>
9. Об утверждении отраслевой Программы развития фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharmnews.kz/zakon/proekt_programma_razvitiya_farmotrasli.html
10. Хайкин В.Л. Национальная лекарственная доктрина и перспективы развития фармацевтической промышленности в России / Хайкин В.Л. // Мат. конференции «Российская фармацевтическая промышленность. Сегодня и завтра». – Москва, 2004.
11. Належна виробнича практика (GMP) та належна дистрибуторська практика (GDP) ветеринарних препаратів / За ред. А.М. Головка, П.І. Вербицького. – К.: Реферат, 2003. – 96 с.
12. Wager E. Good publication practice for pharmaceutical companies / Wager E., Field E. A., Grossman L. // Current medical research and opinion. – 2003. – Vol. 19. – №3. – P. 149–154.
13. Гаврилюк О.Г. Роль держави у регулюванні ринку ветеринарних препаратів / Гаврилюк О.Г. // Логістика. Вісник Нац. ун-ту «Львівська політехніка». – Львів: Вид-во НУ «ЛП», 2002. – С. 135–139.
14. Гаврилюк О.Г. Інструменти державного регулювання галузі виробництва ветеринарних препаратів в сучасних умовах / Гаврилюк О.Г. // Актуальні проблеми економіки. – 2005. – №12. – С. 33–40.
15. Графічне оформлення споживчої тари та упакувань ветеринарних лікарських засобів. Загальні вимоги: Метод. реком. / Косенко Ю.М., Гаврилюк О.Г., Коцюмбас І.Я. та ін. – К.: Тріада плюс, 2005. – 16 с.
16. Косенко Ю.М. Використання геоінформаційних систем для контролю за розповсюдженням антропоозонозів на території України / Косенко Ю.М., Лук'ячук В.О., Везденко О.С. та ін. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни. Збірник матеріалів конференції. – Львів, 2006. – С. 195–197.
17. Guidelines for Application of GS1 Markings to Animal Health Products: International Federation of Animal Health, 2005. – 15 p.

Відомості про автора:

Бушуєва І.В., к. фарм. н., доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії і управління і економіки фармації ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 06.06.2013 р.



16–17 травня 2013 року

відбулась Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених і студентів
з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2013»

УДК: 616-085.322:616.13-004.6

І.І. Аксьонова, І.М. Білай

Перспективи застосування лікарських засобів рослинного походження у комплексній терапії атеросклерозу

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: лікарські засоби
рослинного походження,
антиатеросклеротична
активність.

Показано вплив препаратів рослинного походження на показники ліпідного обміну. Доведено, що найбільшою гіполіпідемічною активністю характеризувався лікарський збір (мед і хрін звичайний).

Перспективы использования лекарственных средств растительного происхождения в комплексной терапии атеросклероза

И.И. Аксенова, И.М. Билай

Показано влияние препаратов растительного происхождения на показатели липидного обмена. Доказано, что наибольшей гиполлипидемической активностью обладал лекарственный сбор (мед и хрен обыкновенный).

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, антиатеросклеротическая активность.

Prospects for the use of herbal medicines in the treatment of atherosclerosis

I.I. Aksenova, I.M. Bilay

The work shows the effects of herbal drugs on lipid metabolism. It is proved that the medicinals gathering (honey and horseradish) have most high lipid-lowering activity

Key words: herbal medicinal products, antiatherosclerotic activity.

Атеросклероз – одне з найактуальніших захворювань ХХ століття, що є одним із чотирьох найчастіших захворювань і причин смерті (серцево-судинні, онкологічні, хронічні респіраторні захворювання та цукровий діабет) [1].

Тому сучасна медицина в першу чергу ставить перед собою питання профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, в основі походження яких лежить атеросклероз. Незважаючи на прогрес медицини в галузі лікування серцево-судинних захворювань, точної схеми лікування атеросклерозу досі не існує. Сучасна фармакотерапія атеросклерозу спрямована на нормалізацію ліпідного обміну, поліпшення трофіки та оксигенації тканин, реології крові, підвищення еластичності судинної стінки. Не варто забувати також про правильне харчування: слід виключити жирну їжу, алкоголь, не палити і вести активний спосіб життя (займатись фізичними вправами), уникати стресових ситуацій [5,6].

Однак лікування атеросклерозу лікарськими препаратами винятково синтетичного походження супроводжується безліччю побічних ефектів, тому постає питання про комбіноване лікування. У зв'язку з цим, особливої уваги заслуговують препарати рослинного походження, що відрізняються відсутністю побічних дій і можливістю тривалого безпечного застосування. Тому абсолютно очевидно є роль дослідження перспектив застосування лікарських засобів рослинного походження у комплексному лікуванні атеросклерозу [5].

Мета роботи

Вивчення впливу препаратів рослинного походження на показники ліпідного обміну при експериментальній гіперліпідемії.

Матеріали і методи дослідження

Дослиди проводили на 100 білих щурах лінії Вістар масою 260–280 г.

Тварин розділено на 10 груп: 1 – інтактна; 2 – контроль, тварини з експериментальною гіперліпідемією, які не отримували лікування; 3 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували настоянку часнику – ЛЗ, що містить тритерпеноїди; 4 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували настоянку елеутерококу (поліфеноли); 5 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували настоянку прополісу (поліфеноли); 6 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували масляний розчин α -токоферолу ацетат (класичний антиоксидант); 7 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували фенофібрат; 8 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували ловастатин; 9 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували етанол; 10 – тварини з експериментальною гіперліпідемією, які отримували мед і хрін звичайний (комбінований лікарський засіб, тіоглікозиди).

Експериментальну гіперліпідемію викликали методом

Yousufzai & Siddiqi шляхом введення тваринам (щурам) перорально зондом у шлунок холестеролу в дозі 40 мг/кг в соняшниковій олії та ергокальциферолу в дозі 350000 Од/кг протягом 5 діб [7].

Досліджувані індивідуальні препарати і збори природного походження вводили у вигляді настоянки (1:10) у дозі 0,5 мл/100 г маси. Ефективність досліджуваних препаратів оцінювали в порівняльному аспекті з класичним антиоксидантом – α -токоферолом (50 мг/кг) у дозах, що відповідають середнім терапевтичним (перераховані за загальноприйнятими коефіцієнтами), та сучасними широко вживаними антиатеросклеротичними засобами – ловастатином (1,5 мг/кг), фенофібратом (20 мг/кг).

Ефективність випробовуваних сполук при еспериментальній гіперліпідемії оцінювали за вмістом загального холестеролу (ХС) (ферментативно), тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїдів (β -ЛП) і визначали вміст ХС у тканинах аорти за методом Ілька [2,3].

Для скринінгових експериментів у якості об'єктів дослідження обрано сироватку крові і тканину аорти.

Результати та їх обговорення

Протягом здійснення дослідів виявлено (табл. 1), що найбільшою гіпохолестеремічною дією характеризуються настоянка прополісу (зниження рівня ХС на 36,1%) і етанол (35,7%), трохи нижчий результат показав лікарський збір (мед і хрін) – 31,1% та препарати

порівняння – ловастатин і фенофібрат (по 24,8%). Настоянка елеутерококу колючого за дією перевершила настоянку часнику (24,6% і 17,6% відповідно), а також класичний антиоксидант – α -токоферолу ацетат (18,6%).

Найвираженішою гіпотригліцеридемічною дією характеризувались ловастатин – зниження рівня ТГ на 69,6%, збір (мед і хрін звичайний) – на 64,4%. Помірною дією характеризувались настоянка часнику (на 50%), α -токоферолу ацетат (на 46%), фенофібрат (на 43,5%), настоянка елеутерококу (на 25%). Етанол і настоянка прополісу вираженого ефекту не мали.

За гіпо- β -ліпідемічним ефектом найкращий результат показав α -токоферолу ацетат (зниження рівня β -ЛП на 35,1%), помірною дією характеризувались настоянки прополісу (на 30,7%), часнику посівного (на 29,1%) та препарати порівняння ловастатин (на 22,4%) та фенофібрат (на 21,4%), нижчий результат був у настоянки елеутерококу (на 21,3%). Лікарський збір (на 12%) і етанол (на 3,4%) вираженої дії не виявили.

Найвираженіше зниження рівня ХС у тканині аорти визначено при застосуванні лікарського збору (мед і хрін звичайний) – на 48,6%, помірною дією характеризувались настоянка часнику посівного (на 37%), прополісу (на 30%), α -токоферолу ацетат (на 27,4%), менший результат показали настоянка елеутерококу (на 17,2%) та препарати порівняння – ловастатин і фенофібрат (на 15,1% відповідно). Етанол вираженої дії не проявив (на 9,1%).

Таблиця 1

Вплив лікарських засобів рослинного походження на показники ліпідного обміну

Препарат, група	Сироватка крові			ХС у тканині аорти, ммоль/г
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β -ЛП, ум.од.	
Інтактна група	1,70±0,055	0,65±0,08	121,7±18,2	4,5±0,3
Контроль	2,91±0,140	0,50±0,07	178,5±22,2	7,3±0,2
Часник посівний	2,40±0,110* -17,6%	0,25±0,04* -50,0%	126,6±23,4* -29,1%	4,6±0,6* -37,0%
α -токоферолу ацетат	2,37±0,120* -18,6%	0,27±0,05* -46,0%	116,0±16,3* -35,1%	5,3±0,7* -27,4%
Контроль	2,32±0,075	1,04±0,11	150,0±12,4	7,0±0,2
Збір (мед, хрін звичайний)	1,60±0,075* -31,1%	0,37±0,07* -64,4%	132,0±7,0 -12,0%	3,6±0,5* -48,6%
Контроль	2,32±0,075	1,04±0,11	150,0±12,4	7,0±0,2
Прополіс	1,48±0,060* -36,1%	0,99±0,05 -4,9%	104,0±17,2* -30,7%	4,9±0,5* -30,0%
Елеутерокок колючий	1,75±0,080* -24,6%	0,78±0,07 -25,0%	118,0±16,5 -21,3%	5,8±0,5* -17,2%
Контроль	3,0±0,260	0,58±0,09	232,0±22,0	6,6±0,4
Етанол	1,93±0,130* -35,7%	0,54±0,09 -6,9%	224,0±25,0 -3,4%	6,0±0,2-9,1%
Контроль	3,31±0,210	1,84±0,32	196,0±16,7	7,3±0,2
Ловастатин	2,49±0,180* -24,8%	0,56±0,08* -69,6%	152,2±9,6* -22,4%	6,2±0,2* -15,1%
Фенофібрат	2,49±0,120* -24,8%	1,04±0,11* -43,5%	154,2±14,2 -21,4%	6,2±0,2* -15,1%

Примітка: * – достовірність відмінностей між групами (p < 0,05).

Висновки

Найбільшу гіпохолестеринемічну дію мала настоянка прополісу.

Суттєвою гіпо- β -ліпідемічною дією характеризувалась настоянка прополісу.

Рівні тригліцеридів і холестерину в тканині аорті найвиразніше знижував препарат лікарського збору – мед і хрін звичайний, що не поступався препаратам порівняння.

Отримані результати підтверджують можливість і перспективи застосування лікарських засобів рослинного походження в комплексному лікуванні атеросклерозу.

Список літератури

1. *Береславская Е.Б.* Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Береславская Е.Б. – М., 2005. – 128 с.
 2. Клінічна лабораторна діагностика / за ред. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – С. 133–209.
 3. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
 4. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – С. 181–183.
 5. *Мітченко О.І.* Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / Мітченко О.І., Лутай М.І. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
 6. *Пустырский И.Н.* Лекарственные растения / Пустырский И.Н., рохоров В.Н. – М., 2005.
 7. *Yousufzai S.Y.K.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // *Experientia*. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.
-

Відомості про авторів:

Аксьонова І.І., ст. лаборант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 26.04.2013 р.



А.І. Білай, А.В. Клименко, І.В. Русанов

Оцінка якості життя пацієнтів, прооперованих з приводу пахвинної грижі

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: якість життя, пахвинна грижа, герніопластика.

Проаналізовано показники якості життя на підставі опитувальника SF-36 після хірургічного лікування 50 хворих на пахвинну грижу, прооперованих за допомогою лапароскопічної преперитонеальної герніопластики (TEP-repair) і відкритої преперитонеальної методики (за Rives). Обмеження фізичної працездатності та повсякденної діяльності завдавало респондентам найбільший дискомфорт та знижувало якість життя, що необхідно враховувати при розробці лікувальних програмі диференційного підходу до реабілітації таких хворих.

Оценка качества жизни пациентов, прооперированных по поводу паховой грыжи

А.И. Билай, А.В. Клименко, И.В. Русанов

Проанализированы показатели качества жизни на основании опросника SF-36 после хирургического лечения 50 больных паховой грыжей, прооперированных с применением лапароскопической преперитонеальной герниопластики (TEP-repair) и открытой преперитонеальной методики (по Rives). Ограничение физической работоспособности и повседневной деятельности доставляло респондентам наибольший дискомфорт и снижало качество жизни, что необходимо учитывать при разработке лечебных программ и дифференцированного подхода к реабилитации таких больных.

Ключевые слова: качество жизни, паховая грыжа, герниопластика.

Evaluation of the quality of life of patients operated on inguinal hernia

A.I. Bilay, A.V. Klimentko, I.V. Rusanov

Analyzed the quality of life based on the SF-36 questionnaire after surgical treatment of 50 patients with inguinal hernia, operated on preperitoneal with the use of laparoscopic hernia repair (TEP-repair) and open preperitoneal technique (on Rives). Limitation of physical performance and daily activities delivers respondents most discomfort and limited the quality of life that must be considered when developing treatment programs and differentiated approach to the rehabilitation of such patients.

Key words: quality of life, inguinal hernia, hernia repair.

Грижі живота – одне з найпоширеніших захворювань людини, їх виявляють у 2–4% населення. Традиційно грижі вважають захворюванням хірургічного профілю, оскільки мимовільна регенерація і відновлення дефектів у тканинах черевної стінки неможливі, і тільки хірургічна пластика дозволяє їх усунути. Нині безальтернативним вважають оперативне лікування пахвинних і стегнових гриж з використанням індивідуального, диференційованого підходу до вибору методу усунення грижового дефекту, для чого необхідно враховувати форму грижі, патогенетичні механізми її утворення, стан тканин черевної стінки, розмір грижового дефекту [7].

Частота грижосічення в хірургічному стаціонарі становить 10–25% всіх оперативних втручань і є другою за поширеністю операцією в світі. Пахвинні грижі становлять 70–80% у структурі всіх гриж черевної стінки [10].

Розроблено більше 400 способів пластики пахвинних гриж, але, незважаючи на це, частота рецидивів після стандартної герніопластики з приводу пахвинних гриж становить 10% при первинних, 30% – при рецидивних грижах, 3–5% – при застосуванні методів герніопластики без натягу тканин і використанні різних синтетичних матеріалів [3]. Після лапароскопічної герніопластики частота рецидивів становить від 1 до 5% [6].

Удосконалення ендовідеохірургічних методів відкриває нові можливості лапароскопічної корекції у пацієнтів як з первинно складними, так і рецидивними

пахвинними грижами, незалежно від виду первинної пластики. Первинно складними пахвинними грижами вважають великі косі грижі, косі грижі з випрямленим пахвинним каналом, білатеральні пахові грижі, ковзні пахвинні грижі, поєднання декількох гриж в одній пахвинній зоні, пахвинні грижі, які не можна вправити, поєднання пахвинної та стегнової гриж, рідкісні типи пахвинних гриж (передочеревині, внутрішньостінкові, осумковані, надміхурні).

Використання ендовідеохірургічних технологій забезпечує виконання двох основних умов надійної пластики: зміцнення задньої стінки пахвинного каналу і використання способу пластики без натягу тканин [8,9].

В аспекті клінічних перспектив відкрита герніопластика з використанням сітчастих протезів є оптимальною за співвідношенням ціна-якість. Враховуючи соціально-економічні перспективи, використання ендоскопічних методів пластики переважніше у пацієнтів молодого віку з білатеральною грижею. Оцінка якості життя пацієнтів вказує, що ендоскопічні методи мають переваги у зв'язку з меншою ймовірністю виникнення хронічного пахвинного болю та інших післяопераційних ускладнень [4].

Тому раціональний вибір методу відкритої або закритої герніопластики пахвинної грижі залишається актуальним і вимагає сучасного підходу до вирішення питання даної проблеми.

Мета роботи

Оцінити показники якості життя у хворих на пахвинну грижу, прооперованих за допомогою лапароскопічної преперитонеальної герніопластики і відкритої преперитонеальної методики.

Пацієнти і методи дослідження

Здійснено обстеження та анкетування 50 пацієнтів, прооперованих з приводу пахвинної грижі в 2009–2013 роках у клініці кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету на базі Запорізької обласної клінічної лікарні. Пацієнтів розподілено на 2 групи залежно від способу оперативного втручання. Першу групу склали 22 пацієнти (44%), яким виконано лапароскопічну передочеревину пластику пахвинної грижі (TEP-repair) [5], друга група – 28 (56%) пацієнтів, яким для пластики пахвинної грижі застосовували поліпропіленовий імплантат за методикою Rives [2]. У 14 (28%) пацієнтів з двобічною пахвинною грижею виконано одномоментну білатеральну пластику пахвинної грижі.

Середній вік пацієнтів склав 52,18±15,11 року.

Для оцінки клініко-морфологічного типу грижі і визначення показань до виконання передочеревинної пластики застосовували інтраопераційну класифікацію Gilbert-Rutkow (1993) і вимірювання пахвинного каналу до та під час оперативного втручання [1]. Косу пахвинну грижу (I, II, III тип гриж за Gilbert-Rutkow (1993)) виявлено у 18 (37,%) хворих, пряму пахвинну грижу (IV, V тип гриж за Gilbert-Rutkow (1993)) – у 20 (41,7%) хворих, комбіновану пахвинну грижу (VI тип гриж за Gilbert-Rutkow (1993)) – у 5 (10,4%) пацієнтів, рецидивну пахвинну грижу – у 5 (10,4%) хворих.

При виконанні герніопластики використано поліпропіленову сітку ULTRA PRO фірми «Ethicon» (США) [11].

Оцінку якості життя пацієнтів виконано за допомогою опитувальника MOS SF-36 за наступними критеріями [12]:

1. Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування, що відображає ступінь обмеження виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом сходами, перенесення ваги тощо).

2. Role-Physical (RP) – вплив фізичного стану на рольове функціонування, тобто виконання повсякденної діяльності.

3. Bodily Pain (BP) – вираженість больового синдрому.

4. General Health (GH) – загальний стан здоров'я, тобто оцінка пацієнтом свого стану здоров'я.

5. Vitality (VT) – енергійність, тобто відчуття себе повним сил і енергії або знесиленим.

6. Social Functioning (SF) – соціальне функціонування, що визначається ступенем, в якому фізичний чи емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування).

7. Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування передбачає ступінь, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо).

8. Mental Health (MH) – психічне здоров'я, що характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій).

Усі шкали опитувальника об'єднано у 2 сумарних

виміри: фізичний (1–4 шкали) і психічний (5–8 шкали) компоненти здоров'я (табл. 1).

Таблиця 1

Методика обчислення основних показників за опитувальником SF-36

Показники	Питання	Мінімальне і максимальне значення	Можливий діапазон значень
Фізичне функціонування (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10–30	20
Рольове (фізичне) функціонування (RP)	4а, 4б, 4в, 4г	4–8	4
Життєздатність (VT)	9а, 9д, 9ж, 9і	4–24	20
Біль (P)	7, 8	2–12	10
Загальне здоров'я (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5–25	20
Соціальне функціонування (SF)	6, 10	2–10	8
Емоційне функціонування (RE)	5а, 5б, 5в	3–6	3
Психологічне здоров'я (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5–30	25

У пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 проводиться зворотний рахунок значень.

Формула обчислення значень: [(реальне значення показника) – (мінімально можливе значення показника)]: (можливий діапазон значень) x 100.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників якості життя за допомогою опитувальника SF-36 у хворих, прооперованих за методикою лапароскопічної преперитонеальної герніопластики (TEP-repair) і групи (за Rives) показав, що всі показники якості життя основної групи хворих, прооперованих за методикою лапароскопічної преперитонеальної герніопластики (TEP-repair) (I групи) вищі від групи II, за методикою Rives на 30 балів і більше (табл. 2). Так, показник фізичного функціонування (PF) у першій групі склав 87±3,3 балів, а у хворих другої групи цей показник погіршувався на 33% (58±3,6 балів, $p<0,01$). Найбільше був знижений показник рольового фізичного функціонування (RP) у пацієнтів другої групи – на 60%, становлячи 34±5,7 проти 85±3,8 балів ($p<0,01$) у пацієнтів, прооперованих за методикою TEP-repair. Порівнявши показник болю (BP) у хворих I і II групи також спостерігали його зниження на 38% (53±3,7 бали у пацієнтів II групи проти 86±4,0 у пацієнтів I групи ($p<0,01$). Загальне здоров'я (GH) у пацієнтів II групи було нижче на 41%, ніж у I групи (48±2,7 проти 82±2,5 балів, $p<0,01$). Це свідчить про значні обмеження хворих, прооперованих за методикою Rives, при самообслуговуванні, ходьбі, а також виконанні повсякденних фізичних навантажень.

З показників, що характеризують психічне здоров'я, у хворих II групи найменшим був показник соціального функціонування (SF), він склав 45±2,3 балів проти 73±5,4 ($p<0,01$) у хворих I групи. Показники ЯЖ за шкалами життєздатність (VT), рольове емоційне функціонування (RE) і психічне здоров'я (MH) теж знижувались до 46±3,0, 49±5,6 і 53±2,5 балів (у хворих

Таблиця 2

Показники якості життя згідно опитувальника SF-36

Показник	Перша група, методика TEP, n=22	Друга група, методика Rives, n=28
Загальне здоров'я (GH)	82±2,5	48±2,7*
Фізичне функціонування (PF)	87±3,3	58±3,6*
Рольове фізичне функціонування (RP)	85±3,8	34±5,7*
Біль (BP)	86±4,0	53±3,7*
Життєздатність (VT)	79±2,7	46±3,0*
Соціальне функціонування (SF)	72±5,4	45±2,3*
Рольове емоційне функціонування (RE)	87±5,0	49±5,6*
Психічне здоров'я (MH)	87±2,5	53±2,5*

Примітка: * – достовірна ($p < 0,01$) різниця показників.

І групи відповідно 79±2,7, 87±5,0 і 87±2,5 балів) ($p < 0,01$). Отже, за шкалою соціального функціонування виявлено зниження кількісних показників якості життя (ЯЖ) на 38%, за шкалами життєздатність (VT), рольове емоційне функціонування (RE) і психічне здоров'я (MH) на 42%, 44% і 39% відповідно ($p < 0,01$).

Проаналізувавши зазначене, робимо висновок, що у прооперованих за методикою Rives достовірно ($p < 0,01$) знижена ЯЖ за всіма критеріями у порівнянні з групою хворих, прооперованих за методикою TEP-repair. Серед показників фізичного здоров'я найбільше був знижений показник RP (на 60%), серед показників психічного здоров'я – показник RE (на 44%).

З метою об'єктивної оцінки стану ЯЖ у пацієнтів, прооперованих з приводу пахвинної грижі, проаналізували показники опитувальника SF-36 для пацієнтів, прооперованих за методикою TEP-repair і Rives. Графічно цей аналіз наведено на рис. 1.

Отже, при оцінці стану ЯЖ у хворих з пахвинною грижею виявлено її зниження у пацієнтів II групи у порівнянні з обстеженими I групи за всіма шкалами опитувальника SF-36, причому достовірно ($p < 0,05$) зниженими були лише компоненти фізичного здоров'я.

Список літератури

1. Адамьян А.А. К вопросу о классификации паховых грыж / А.А. Адамьян, Б.Ш. Гогия // Мат. I Международной конференции «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов», Москва, 25–26 ноября 2003 г. – М., 2003. – С. 98.
2. Архипов Д.М. Краткий анализ современной ситуации в подходах к лечению паховых грыж / Архипов Д.М. // Новый Хирургический Архив. – 2002. – Т.1, №4. – С. 2.
3. Бекоев В.Д. Рецидив паховой грыжи / В.Д. Бекоев, В.А. Кринь, А.А. Троянов и др. // Клини. хир. – 2004. – №3. – С. 22–24.
4. Белянский Л.С. Интерпретация рекомендаций европейской ассоциации герниологов по проблемам лечения паховой грыжи / Л.С. Белянский, И.М. Тодуров // Хирургия. – 2010. – №3. – С. 7–8.
5. Бронштейн Л.Г. Лапароскопическая герниопластика при паховой грыже / Бронштейн Л.Г., Садькова Н.У., Гаврилов В.В. и др. // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – №1. – С. 9.
6. Луцевич О.Э. Лапароскопическое лечение паховой грыжи / О.Э. Луцевич, С.А. Гордеев, Ю.А. Прохоров, В.В. Вдовин // Хирургия. – 1997. – №1. – С. 61–62.

Відомості про авторів:

Білай А.І., магістрант каф. госпітальної хірургії ЗДМУ.
Клименко А.В., к. мед. н., доцент каф. госпітальної хірургії ЗДМУ.
Русанов І.В., к. мед. н., асистент каф. госпітальної хірургії ЗДМУ.

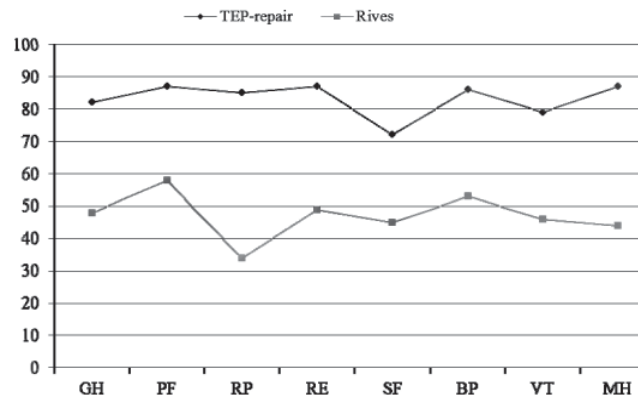


Рис. 1. Стан ЯЖ хворих з пахвинною грижею відповідно до опитувальника SF-36 залежно від методики оперативного втручання.

Тобто, респонденти акцентували увагу на змінах у фізичній складовій здоров'я через те, що переважна більшість з них (66%) працюють фізично. Тому саме обмеження фізичної працездатності та повсякденної діяльності завдавало їм найбільшого дискомфорту і знижувало ЯЖ. Все це необхідно враховувати при розробці лікувальних програм і диференційному підході до реабілітації таких хворих.

Висновки

Порівняльний аналіз показників якості життя за допомогою опитувальника SF-36 показав, що всі вони у хворих основної групи, прооперованих за методикою лапароскопічної преперитоніальної герніопластики (TEP-repair) (I групи), вище від II групи за методикою Rives на 30 балів і більше.

Серед показників фізичного здоров'я найбільше був знижений показник рольового фізичного функціонування (RP) (на 60%), а серед показників психічного здоров'я – показник рольового емоційного функціонування (RE) (на 44%).

Обмеження фізичної працездатності та повсякденної діяльності завдавало респондентам найбільший дискомфорт та знижувало якість життя, що необхідно враховувати при розробці лікувальних програм і диференційному підході до реабілітації таких хворих.

7. Мариев А.И. Наружные грыжи живота / Мариев А.И., Ушаков Н.Д. – Петрозаводск, 1998. – 195 с.
8. Митин С.Е. Лапароскопическая герниопластика при паховых и бедренных грыжах / Митин С.Е. // Эндоскоп. хирургия. – 1997. – №2. – С. 31–34.
9. Митин С.Е. Операция Лихтенштейна или лапароскопическая герниопластика – что проще, безопаснее и надежнее, что лучше? / С.Е. Митин, С.К. Пошехонов, Д.Б. Чистяков // Мат. конф. «Актуальные вопросы герниологии», Москва, 9–10 октября 2002 г. – М., 2002. – С. 38–40.
10. Тоскин К.Д. Грыжи живота / Тоскин К.Д., Жебровский В.В. – М.: Медицина, 1983. – 224 с.
11. Харнас С.С. Опыт лечения паховых грыж с использованием полипропиленового эндопротеза / С.С. Харнас, П.С. Ветшев, А.В. Егоров, А.С. Бекшоков // Мат. конф. «Актуальные вопросы герниологии», Москва, 9–10 октября 2002 г. – М., 2002. – С. 69–70.
12. Lawrence K. Quality of life in patients undergoing inguinal hernia repair / Lawrence K., McWhinnie D., Jenkinson C. and Coulter A. // Annals. – 1997. – V. 79, №1. – P. 40–45.



А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук

Протимікробна та протигрибкова активність {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}аміни, 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, протимікробна та протигрибкова активність.

Наведено результати дослідження {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації на протимікробну та протигрибкову активність. Встановлено, що найбільшу протимікробну та протигрибкову активність серед досліджених сполук проявляють речовини 3.1–3.9 та 4.1–4.9. Вказано на перспективність подальшої модифікації {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а також можливий шлях посилення біологічної активності.

Противомикробная и противогрибковая активность {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації

А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко, А.М. Камышный, Н.Н. Полищук

Приведены результаты исследования 2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації на противомікробну та протигрибкову активність. Установлено, що найбільшу противомікробну, протигрибкову активність среди досліджених сполук проявляють речовини 3.1–3.9 та 4.1–4.9. Указаны перспективы дальнейшей модифікації 2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а также возможный путь усиления биологической активности.

Ключевые слова: {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}аміни, 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, противомикробная и противогрибковая активность.

Antimicrobial and antifungal activity of {2-[3-heteryl-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації

А.К. Biliy, S.I. Kovalenko, L.M. Antypenko, A.M. Kamyshnyi, N.M. Polishchuk

The results of investigation aimed to search of the novel substances with antimicrobial and antifungal activity among the insufficiently known 2-[3-heteryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації was shown in this article. It was found that the highest activity exhibit compounds 3.1–3.9 та 4.1–4.9. The promising ways of the chemical modification of 2-[3-heteryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}амінов і 2-heteryl-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів lead to increasing of their biological activity was described.

Key words: {2-[3-Heteryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}аміни; 2-Heteryl-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, antimicrobial activity and antifungal activity.

Сучасні стандарти й алгоритми антимікробної терапії, що забезпечують високий рівень якості лікування і профілактики більшості захворювань інфекційно-запального характеру, передбачають широке використання хімотерапевтичних засобів. Однак сучасні лікарські засоби не завжди мають задовільні хімотерапевтичні та фармакологічні властивості, що найчастіше пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до них. Саме тому створення нових хімотерапевтичних препаратів шляхом хімічної і мікробіологічної модифікації природних антибіотиків, хімічного синтезу нових речовин серед різних класів органічних сполук є актуальною проблемою сьогодення [1].

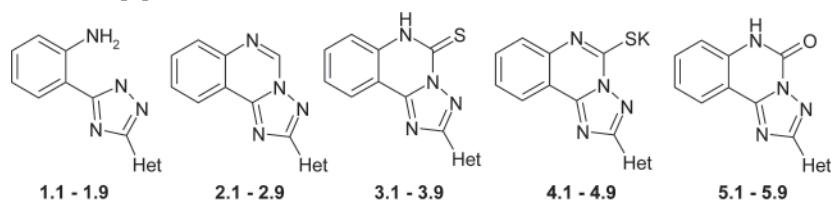
Необхідно зазначити, що цікавими у плані пошуку протимікробних і протигрибкових засобів є похідні хіназоліну, адже серед них уже є речовини з протимікробною та протигрибковою активністю [2–7].

Мета роботи

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності серед нових похідних {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження є ряд {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації (рис. 1),



Het = фуран-2-іл (1.1; 2.1; 3.1; 4.1; 5.1); тієн-2-іл (1.2; 2.2; 3.2; 4.2; 5.2); 1*H*-пірол-2-іл (1.3; 2.3; 3.3; 4.3; 5.3); 2,4-(CH₃)₂-3-(COOC₂H₅)-1*H*-пірол-2-іл (1.4; 2.4; 3.4; 4.4; 5.4); бензофуран-2-іл (1.5; 2.5; 3.5; 4.5; 5.5); бензотієн-2-іл (1.6; 2.6; 3.6; 4.6; 5.6); 1*H*-індол-2-іл (1.7; 2.7; 3.7; 4.7; 5.7); фуран-3-іл (1.8; 2.8; 3.8; 4.8; 5.8); тієн-3-іл (1.9; 2.9; 3.9; 4.9; 5.9);

Рис. 1. Принципова будова {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації.

Таблиця 1

Протимікробна та протигрибкова активність {2-(3-гетерил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл}феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації

№ сполук	Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Pseudomonas aeruginosa		Candida albicans	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1.1	100	100	50	100	100	> 200	100	100
1.2	50	100	25	50	100	200	50	100
1.3	100	100	50	100	100	> 200	100	100
1.4	50	100	50	100	100	200	100	100
1.5	50	100	50	100	100	200	50	50
1.6	50	100	50	100	100	200	200	200
1.7	50	100	50	100	100	> 200	100	> 200
1.8	50	100	50	100	100	200	100	100
1.9	50	100	25	100	100	200	50	50
2.1	50	100	50	100	100	200	50	100
2.2	50	100	50	100	100	200	100	100
2.3	100	100	50	100	100	> 200	100	100
2.4	50	100	25	50	100	200	100	200
2.5	50	200	50	100	100	200	100	100
2.6	50	100	50	100	100	200	100	100
2.7	50	100	50	100	100	200	50	100
2.8	50	100	50	100	100	200	100	100
2.9	50	100	50	100	100	200	100	100
3.1	50	50	25	50	100	200	50	100
3.2	25	50	50	100	50	100	100	100
3.3	100	100	25	50	100	200	100	100
3.4	50	100	50	100	100	200	100	100
3.5	50	50	25	50	100	200	100	100
3.6	50	50	50	100	100	200	100	100
3.7	50	50	25	50	100	200	100	100
3.8	50	100	25	50	100	200	100	100
3.9	50	50	25	50	100	200	100	100
4.1	50	100	12,5	25	50	200	50	100
4.2	100	100	12,5	25	100	200	100	100
4.3	50	100	50	100	100	200	100	100
4.4	50	100	100	100	100	200	100	100
4.5	50	100	50	100	50	200	50	100
4.6	25	100	12,5	25	50	100	100	100
4.7	25	100	12,5	25	50	200	100	100
4.8	100	100	12,5	25	100	200	50	100
4.9	50	100	12,5	25	100	200	50	100
5.1	50	200	25	25	100	200	50	100
5.2	100	100	100	100	50	100	50	100
5.3	50	100	100	100	100	200	200	200
5.4	50	100	50	100	50	200	100	100
5.5	50	100	50	100	50	100	100	100
5.6	50	100	50	50	50	100	100	100
5.8	25	500	-	-	100	200	100	100
5.9	100	100	50	100	50	100	50	100
Триметоприм	50	50	31,2	62,5	62,5	125	62,5	125

синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до відомих методик [8,9]. Під час досліджень готували ряд

двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної завісі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною

концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/ фунгіцидну концентрацію (МБК/МФК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грам-позитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». У якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. Додатково виконано контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [8,9].

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження протимікробної та проти-грибкової активності встановлено (табл. 1), що синтезовані сполуки (1.1–1.9, 2.1–2.9, 3.1–3.9, 4.1–4.9, 5.1–5.9) у більшості випадках у зазначених концентраціях проявляють таку активність. Аналізуючи результати впливу досліджуваних речовин на ріст *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, можна зазначити, що найбільшу бактериостатичну (25–50 мкг/мл) та бактерицидну (50–100 мкг/мл) дію виявляють речовини 3.1–3.9, що є похідними 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіону. Модифікація цих молекул шляхом отримання водорозчинних калієвих солей (4.1–4.9) призводить до посилення як бактериостатичної, так і бактерицидної дії (МПК – 12,5–50 мкг/мл; МБК – 50–100 мкг/мл). Цікаво зазначити, що речовина 5.8 (2-(фуран-3-

іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он) не виявляє жодної активності відносно до *Staphylococcus aureus*, водночас вона показала інгібуючу дію на *Escherichia coli* при мінімальній концентрації (25 мкг/мл), а її бактерицидна дія проявилась при концентрації 500 мкг/мл. Всі інші досліджені речовини проявляють помірну інгібуючу та бактерицидну активність (МПК і МБК – 50–100 мкг/мл) відносно до *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

Відносно до *Pseudomonas aeruginosa* досліджувані речовини значної бактериостатичної та бактерицидної активності не виявляють (МПК – 50–100 мкг/мл, МБК – 100–200 мкг/мл).

Дослідження фунгіцидної та фунгістатичної дії {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації відносно до *Candida albicans* показало, що досліджувані речовини незначною мірою проявляють цю активність (МПК – 50–100 мкг/мл, МФК – 100–200 мкг/мл). Треба відзначити речовину 1.7, що виявляє фунгіцидну дію на *Candida albicans* при концентрації більше 200 мкг/мл.

Отже, виконані дослідження {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації на протимікробну та протигрибкову дію показали, що найактивнішими сполуками є похідні 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіону. Модифікація цих молекул шляхом отримання водорозчинних калієвих солей призводить до посилення активності, що є обґрунтуванням синтезу та дослідження протимікробних властивостей відповідних S-похідних 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіонів.

Висновки

Досліджено протимікробну та протигрибкову активність нових похідних {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації.

Показано, що найбільшу протимікробну та проти-грибкову активність проявляють 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіони (3.1–3.9) та їх калієві солі (4.1–4.9), що перевищує активність еталону порівняння триметоприму.

Список літератури

- World Health Statistics 2012 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/
- Пошук сполук із протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 4-тіо(гідразино)хіназоліну та їх конденсованих аналогів / Беленічев І.Ф., Карпенко О.В., Нікітін В.О., Воскобойнік О.Ю., Вринчану Н.О., Нестерова Н.О., Антипенко Л.М. // Запорізький медичний журнал. – 2006. – №1 (34). – С. 153–158.
- Synthesis, cytotoxicity by bioluminescence inhibition, antibacterial and antifungal activity of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-2-ylthio)carboxylic acid amides / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katzev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – Vol. 342. – P. 651–662.
- Synthesis of New 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline Derivatives and Its Antimicrobial Activity / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katzev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z., Chekotilo A.A. // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, №6. – P. 580–585.
- А.с. 725417 СССР, МКИ2 С 07 Д 239/94, С 07 Д 405/12, А 61 К 31/505. / Синяк Р.С., Мазур И.А., Туркевич Н.М. и др. (СССР). – №2692899/23-04; Заявлено 06.12.76. – (Не подлежит публ.).
- Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиनाзолина: автореф. дис. ... д-ра фарм. н. / Синяк Р.С. – Харьков, 1989. – 41 с.
- Синтез і протимікробна активність N-[(5-R-фуран-2-іл)-метилден]-N-[3-(5-R-фуран-2-іл)аліліден]-N'-хіназолін-4-іл-гідразинів / Н.О. Нестерова, С.І. Коваленко, О.В. Карпенко, І.Ф. Беленічев, Ю.М. Максимов, Н.О. Вринчану, Л.В. Новік // Фармацевтичний журнал. – 2004. – №6. – С. 79–83.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

Відомості про авторів:

Білий А.К., очний аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
 Коваленко С.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
 Антипенко Л.М., к. фарм. н., ст. викладач каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.
 Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.
 Поліщук Н.М., к. мед. н., асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 25.04.2013 р.



Н.О. Ветютнева, М.В. Римар

Дослідження механізмів взаємодії ібупрофену з β -циклодекстрином напівемпіричними методами квантово-хімічних розрахунків

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ключові слова: комплекс ібупрофен- β -циклодекстрин, напівемпіричний метод квантово-хімічних розрахунків, енергетичні та геометричні параметри.

Напівемпіричним методом квантово-хімічних розрахунків за допомогою програмного пакету Hyperchem 8.0. отримано енергетичні та геометричні параметри молекул ібупрофену та β -циклодекстрину, комплексів ібупрофен- β -циклодекстрин у співвідношенні 1:1 з різним розташуванням молекули ібупрофену в порожнині β -циклодекстрину та у співвідношенні 1:2 з трьома видами орієнтації молекул β -циклодекстрину одна відносно одної. Досліджено природу взаємодії молекул у комплексі. Зроблено висновки про можливість існування різних видів комплексу ібупрофен- β -циклодекстрин.

Изучение механизмов взаимодействия ибупрофена с β -циклодекстрином полумпирическими методами квантово-химических расчетов

Н.А. Ветютнева, М.В. Римар

Полумпирическим методом квантово-химических расчетов с помощью программного пакета Hyperchem 8.0. получены энергетические и геометрические параметры молекул ибупрофена и β -циклодекстрина, комплексов ибупрофена- β -циклодекстрин в соотношении 1:1 с разным расположением молекулы в полости β -циклодекстрина и в соотношении 1:2 с тремя видами ориентации молекул β -циклодекстрина друг относительно друга. Исследована природа взаимодействия молекул в комплексе. Сделаны предположения о возможности существования разных видов комплекса ибупрофен- β -циклодекстрин.

Ключевые слова: комплекс ибупрофена- β -циклодекстрин, полумпирический метод квантово-химических расчетов, энергетические и геометрические параметры молекул.

Study of mechanisms of co-operation ibuprofen with β -cyclodextrin by semi-empirical methods quantum-chemical calculations

N.A. Vetutneva, M.V. Rymar

By a semi-empiric method quantum-chemical calculations by means of programmatic package of Hyperchem 8.0. receipt energy and geometrical parameters of molecules of ibuprofen and β -cyclodextrin, complexes of ibuprofen- β -cyclodextrin in 1:1 ratio with the different location of molecule in a cavity β -cyclodextrin, and in 1:2 ratio with three types of orientation molecules β -cyclodextrin in relation to each other. Nature of interaction of molecules in a complex was investigated. The suggestions about possibility of existence of different types of complexes of nimesulide- β -cyclodextrin were made.

Key words: complex of ibuprofen- β -cyclodextrin, semi-empiric methods quantum - chemical calculations, power and geometrical parameters.

Серед речовин, що використовуються в фармацевтичній галузі для модифікації властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів широко застосовують високомолекулярні сполуки – циклодекстрини, полівінілпіролідони, поліетиленгліколи. Характеризуючись різними механізмами дії, вони здатні змінювати необхідні властивості фармацевтичних субстанцій, у тому числі розчинність і біодоступність. Останнім часом широкого використання набув β -циклодекстрин (β -ЦД) через високі сольобілізуючі властивості, низьку токсичність і вартість [1–4].

β -циклодекстрин – це циклічний олігосахарид, що містить сім залишків *D*-глюкопіранози, з'єднаних α -1,4-глікозидними зв'язками.

Форма β -циклодекстрину являє собою тор, що нагадує усічений конус. У циклодекстрині є дві різні торцеві поверхні: вузька і широка. Вузька поверхня – це вузький кінець тора, що включає первинні гідроксильні групи. Широка поверхня містить групи СНОН. Шестичленні *D*-глюкопіранозні кільця сполучені так, що усі їх поверхні спрямовані до центральної гідрофобної порожнини. Саме наявність цієї порожнини у поєднанні з розчинністю у воді, зумовленій гідрофільними спиртовими групами, надає ци-

клодекстринам унікальну здатність до комплексоутворення у водному розчині типу «гість-хазяїн» [5].

Серед фармацевтичних субстанцій, що потребують модифікації розчинності, важливе місце посідає група нестероїдних протизапальних засобів. Нині в медичній практиці широко застосовується ібупрофен, що належить до групи безрецептурних препаратів. Важливою задачею фармацевтичної науки є зменшення побічних дій активних фармацевтичних інгредієнтів (ульцерогенна дія, бронхоспазм, алергічні реакції), що можна досягти за допомогою комплексоутворення з β -ЦД. Тому дослідження комплексів ібупрофен- β -ЦД має важливе теоретичне та практичне значення для медицини і фармації.

Мета роботи

Моделювання за допомогою напівемпіричного методу квантової хімії РМЗ і програмного пакету Hyperchem 8.0. комплексів ібупрофен- β -ЦД, що мають різну просторову структуру та співвідношення компонентів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження є ібупрофен, що за біофармацевтичною класифікаційною системою належить до класу 2 (низька розчинність (0,01 мг/мл)/висока біодоступність), β -ЦД і комплекси ібупрофен- β -ЦД.

Особливістю розрахункових методів комп'ютерної хімії є те, що для виконання одних і тих самих цілей можна використовувати методи, що мають різне теоретичне обґрунтування. Залежно від параметрів, які використовуються для розв'язання рівняння Шредингера (1), серед квантово-хімічних методів виділяють емпіричні (всі параметри беруться з експериментальних даних), напівемпіричні (частина параметрів обнулюється, частина береться з експериментальних даних, а інтегралі, що залишилися, обчислюються), неемпіричні (обчислюються всі інтегралі).

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

де H – функція гамільтона, що описує частинки системи; E – повна енергія системи; Ψ – хвильова функція [6,7].

Оскільки емпіричні методи мають низьку точність обчислень, а неемпіричні характеризуються високою точністю, але вимагають великих затрат часу та потужностей електронної обчислювальної машини, для дослідження обрано напівемпіричний метод розрахунку електронної структури РМЗ за допомогою програмного пакету Nupercchem 8.0. [8].

Для дослідження енергетичних характеристик комплексів важливими показниками є повна енергія, енергія зв'язків і міжатомної взаємодії. Для припущення існування певного комплексу необхідно, щоб він характеризувався низькою повною енергією та енергією зв'язків порівняно з іншими комплексами, що зумовлює його стабільність. Величина енергії міжатомної взаємодії також вказує на силу взаємодії між молекулами комплексу, тому більші її значення свідчать про міцність просторової структури та силу взаємодії між молекулами.

Проте методи комп'ютерного моделювання, незважаючи на високий рівень технологій, нині не дають можливості отримати «істинні» дані про молекули, тому обов'язково мають підтверджуватись експериментальними методами – спектрофотометрією в ІЧ та УФ області, рентгеноструктурним аналізом тощо.

Результати та їх обговорення

Перший етап дослідження присвячений вивченню моделювання та геометричній оптимізації окремих молекул ібупрофену і β -ЦД (рис. 1).

β -ЦД являє собою високомолекулярну сполуку, тому важко піддається геометричній оптимізації через велику кількість зв'язків, валентних і торсійних кутів. Для уникнення деформацій структури молекули спочатку

моделювали та піддавали оптимізації глюкопіранозні залишки, а кутам, утвореним за участю киснів глікозидних зв'язків, надавали сталі значення.

Критеріями завершення процесу геометричної оптимізації є досягнення середньоквадратичним градієнтом потенційної енергії системи 0,01 ккал/моль або проходження 500 ітерацій для молекули ібупрофену і 2205 ітерацій – для молекули β -ЦД. Ці параметри використано в усіх подальших дослідженнях, крім кількості ітерацій, яка буде характерна для кожного випадку.

Після геометричної оптимізації напівемпіричним методом РМЗ з використанням алгоритму Полака-Ріб'єра отримано енергетичні параметри молекул ібупрофену та β -ЦД, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Енергетичні параметри молекул ібупрофену та β -циклодекстрину за методом РМЗ

	Ібупрофен	β -циклодекстрин
Повна енергія (ккал/моль)	-55497,56	-376733,74
Повна енергія (а.у.)	-88,44	-600,36
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-3379,98	-14359,18
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-52117,58	-362374,55
Електронна енергія (ккал/моль)	-345356,12	-5493999,21
Міжатомна взаємодія(ккал/моль)	289858,55	5117265,47
Теплота утворення(ккал/моль)	-101,45	-1450,09
Дипольний момент	1,748	7,114

На другому етапі дослідження вивчали комплекси ібупрофен- β -ЦД у співвідношенні 1:1. Змодельовано комплекси з таким розташуванням карбоксильної групи ібупрофену в порожнині β -ЦД: в центрі (комплекс 3), у вузькій частині (комплекс 4), у широкій частині (комплекс 5) та поза нею (комплекси 1, 2) (рис. 2). Енергетичні параметри комплексів наведено у таблиці 2.

Усі досліджувані комплекси мають близькі значення повної, ізольованої, електронної енергії та теплоти утворення, проте різні величини енергії міжатомної взаємодії та енергії зв'язків. Комплекс 5 має найнижчу величину енергії зв'язків, а отже більшу стабільність порівняно з іншими комплексами, особливо з комплексами 1 і 2, в

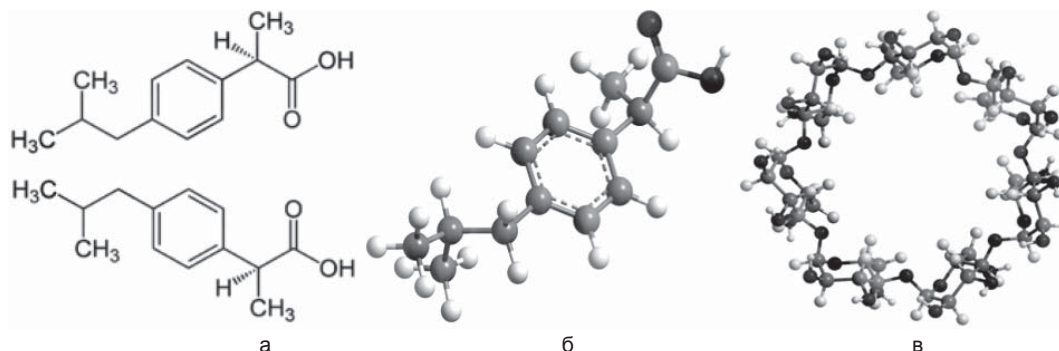


Рис. 1. Структурна формула ібупрофену(а) та просторова структура ібупрофену (б) і β -циклодекстрину (в).

Таблиця 2

Енергетичні параметри комплексу німесулід- β -циклодекстрин у співвідношенні 1:1 (за методом РМ3)

Енергетичні характеристики	Ібупрофен- β -ЦД (1)	Ібупрофен- β -ЦД (2)	Ібупрофен- β -ЦД (3)	Ібупрофен- β -ЦД (4)	Ібупрофен- β -ЦД (5)
Повна енергія (ккал/моль)	-432243.90	-432243.55	-432246.03	-432248.54	-432256.43
Повна енергія (a.u.)	-688.82	-688.82	-688.82	-688.83	-688.84
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-17751.76	-17751.41	-17753.88	-17756.40	-17763.78
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-414492.14	-414492.14	-414492.14	-414492.14	-414492.14
Електронна енергія (ккал/моль)	-7516671.17	-7559781.33	-7613187.96	-7685359.51	-7715462.19
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	7084427.26	7127537.77	7180941.93	7253110.96	7295115,24
Теплота утворення (ккал/моль)	-1564.15	-1563.80	-1566.28	-1568.79	-1569,45
Дипольний момент	6.978	7.966	8.487	7.6	7,5

яких карбоксильна група ібупрофену розташована поза порожниною молекули β -ЦД і які є найменш стабільними. Енергія міжатомної взаємодії, що свідчить про силу взаємодії молекул ібупрофену та β -ЦД є найбільшою у комплексу 5, найменшою – у комплексів 1 і 2. З отриманих даних можна зробити висновок про стабільність комплексу 5, що пояснюється утворенням водневих зв'язків між киснем карбоксильної групи ібупрофену з вторинними гідроксильними групами β -ЦД. Функціональна карбоксильна група ібупрофену є полярною, а отже гідрофільною, інша частина молекули – неполярна, тобто гідрофобна, що пояснює вигідніше розташування вуглеводневого скелету молекули в порожнині, яка також є гідрофобною. Дипольні моменти всіх комплексів мають високі значення, тому можна зробити припущення про їх розчинність у полярних розчинниках.

Дослідили комплекси ібупрофен- β -ЦД у співвідношенні 1:2 з розташуванням молекул β -ЦД одна відносно іншої «голова – хвіст», «голова – голова» та «хвіст – хвіст» (рис. 3). Для дослідження використовували вже оптимізовані молекули ібупрофену та β -ЦД. Критерії завершення процесу оптимізації – 4000 ітерацій. Енергетичні параметри комплексів наведено у таблиці 3.

Енергія зв'язків комплексу з розташуванням молекул β -ЦД «голова – голова» складає -32136,66 ккал/моль, що на 13,93 ккал/моль менше, ніж у комплексу з розташуванням молекул β -ЦД «голова – хвіст», та на 17,92 ккал/моль у комплексу «хвіст – хвіст», що свідчить про більшу стабільність комплексу з розташуванням β -ЦД «голова – голова». У цьому комплексі також сильніше взаємодіють між собою молекули ібупрофену та β -ЦД, ніж у комплексу «голова – хвіст» (різниця в енергії

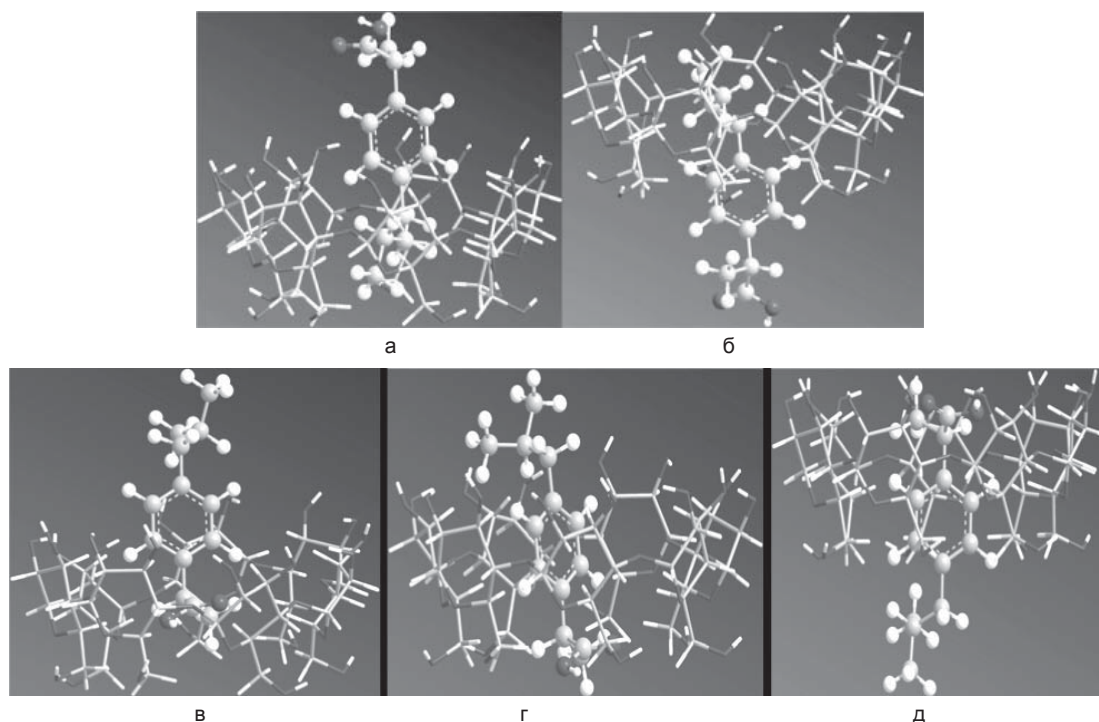


Рис. 2. Просторова структура комплексу ібупрофен- β -ЦД з різним розташуванням карбоксильної групи ібупрофену в порожнині β -ЦД та поза нею: а, б – поза порожниною; в – у центрі порожнини; г – у вузькій частині порожнини; д – у широкій частині порожнини.

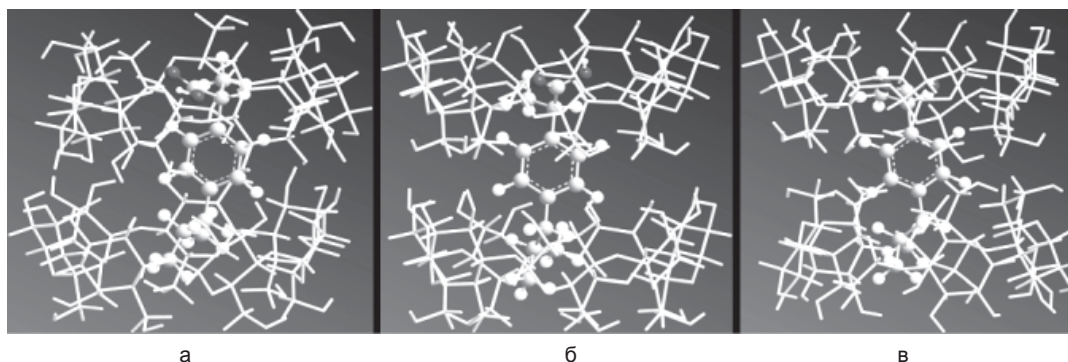


Рис. 3. Комплекс ібупрофен-β-ЦД з орієнтацією молекул β-ЦД «голова – голова» (а), «голова – хвіст» (б) та «хвіст – хвіст» (в).

Таблиця 3

Енергетичні параметри комплексів німесулід-β-ЦД у співвідношенні 1:2 (за методом РМ3)

Енергетичні характеристики	Комплекс «голова – голова»	Комплекс «голова – хвіст»	Комплекс «хвіст – хвіст»
Повна енергія(ккал/моль)	-809003,36	-808989,43	-808985,44
Повна енергія (а.о.)	-1289,22	-1289,20	-1289,2
Енергія зв'язків (ккал/моль)	-32136,66	-32122,73	-32118,74
Ізольована енергія атомів (ккал/моль)	-776866,69	-776866,69	-776866,69
Електронна енергія (ккал/моль)	-21339771,75	-20955533,72	-20960767,48
Міжатомна взаємодія (ккал/моль)	20530768,39	20146544,28	20151782,04
Теплота утворення (ккал/моль)	-3039,96	-3026,04	-3022,04
Дипольний момент	5,716	1,421	1,829

міжатомної взаємодії складає 384224,11 ккал/моль) та комплексу «хвіст – хвіст» (різниця в енергії міжатомної взаємодії складає 378986,35 ккал/моль). Це пояснюється утворенням більшої кількості водневих зв'язків між двома молекулами β-ЦД через більшу реакційну здатність вторинних ОН-груп порівняно з первинними, що розташовуються в хвостовій частині, та утворенням водневих зв'язків між киснем карбоксильної групи ібупрофену з первинними ОН-групами β-ЦД, оскільки через великий діаметр порожнини β-ЦД у широкій частині молекули відстань між функціональними групами ібупрофену та β-ЦД перевищує таку для утворення водневих зв'язків.

Висновки

За допомогою напівемпіричного методу квантової хімії досліджено комплексоутворення ібупрофену з β-ЦД і характеристики комплексів ібупрофен-β-ЦД з різною просторовою структурою та співвідношенням компонентів.

За допомогою методу РМ3 отримано енергетичні та

геометричні параметри комплексів ібупрофен-β-ЦД, які дозволили припустити, що при утворенні комплексів ібупрофен-β-ЦД у співвідношенні 1:1 молекула ібупрофену розташовується в порожнині β-ЦД так, що карбоксильна група знаходиться в широкій частині молекули β-ЦД, а вуглеводневий скелет молекули – вздовж всієї порожнини, що підтверджується енергетичними показниками (енергія зв'язків -17763,78 ккал/моль, енергія міжмолекулярної взаємодії $18,8 \times 10^5$ ккал/моль) та обумовлено утворенням водневих зв'язків і гідрофобними властивостями порожнини β-ЦД і молекули ібупрофену.

У комплексах ібупрофен-β-ЦД (1:2) вигіднішим є розташування молекул β-ЦД «голова» до «голови» за рахунок можливості утворення водневих зв'язків між молекулами β-ЦД та ібупрофену.

Результати дослідження можуть бути використані при вивченні розчинності ібупрофену та механізмів взаємодії ібупрофену з високомолекулярними сполуками.

Список літератури

1. *Mario J.* Native and polymeric b-cyclodextrins in performance improvement of chitosan films aimed for buccal delivery of poorly soluble drugs / Mario J., Francesca M., Paola M. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №74. – P. 87–97.
2. *Boldescu V.* Study of binary systems of b-cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug / Boldescu, I. Bratu, Gh. Borodi // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №74. – P. 129–135.
3. *Shania Khan* A comparative study of complexation of enalapril with a-, b- and y-cyclodextrins in aqueous medium: structure elucidation of inclusion complexes using NMR spectroscopic and molecular mechanics methods / Shania Khan, Kehkeshan F., Syed Mashhood A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – №72. – P. 413–421.
4. *Kamal Dua* Dissolution behavior of β-cyclodextrin molecular inclusion complexes of aceclofenac / Kamal Dua, Kavita Pabreja, Vinny Lather, Ramana M.V. // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2011. – Jul-Sep., №3 (3). – P. 425.
5. *Химия комплексов «гость – хозяин».* Синтез, структуры и применение / Пер. с англ.; под ред. Ф. Фетгле и Э. Вебера. – М.: Мир, 1988. – 511 с.
6. *Джонатан В. Стил* Супрамолекулярная химия / Джонатан В. Стил, Джерри Л. Этвуд; пер. с англ.: В 2 т. – М: ИКЦ «Академкнига», 2007. – 375 с.
7. *Ермаков А.И.* Квантовая механика и квантовая химия учеб. Пособие / Ермаков А.И. – М.: Издательство Юрайт; ИД Юрайт, 2010. – 555 с.
8. *Соловьев М.М.* Компьютерная химия / Соловьев М.М., Соловьев М.Е. – М.: «СОЛЮН-Пресс», 2005. – 536 с.

Відомості про авторів:

Ветютнева Н.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика.
Римар М.В., аспірант каф. контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Надійшла в редакцію 22.04.2013 р.



А.Ю. Галушко, І.М. Білай, Є.В. Кім

Гіполіпідемічна активність препаратів рослинного походження при експериментальній гіперліпідемії

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: лікарські засоби рослинного походження, гіполіпідемічна та антиоксидантна активність, експериментальна гіперліпідемія.

Показано вплив препаратів рослинного походження на показники ліпідного обміну та процесів перекисного окислення ліпідів. Доведено, що ці лікарські засоби не поступались препаратам порівняння ловастатину та α -токоферолу.

Гиполипидемическая активность препаратов растительного происхождения при экспериментальной гиперлипидемии

А.Ю. Галушко, И.М. Билай, Е.В. Ким

Показано влияние препаратов растительного происхождения на показатели липидного обмена и процессов перекисного окисления липидов. Доказано, что эти лекарственные средства не уступали препаратам сравнения ловастатину и α -токоферолу.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, гиполипидемическая и антиоксидантная активность, экспериментальная гиперлипидемия.

Hypolipidemic activity herbal drugs in experimental hyperlipidemia

A.Y. Galushko, I.M. Bilay, Ye.V. Kim

The article shows the effects of herbal drugs on lipid metabolism and lipid peroxidation. It is proved that activity of these drugs may be compared with lovastatin and α -tocopherol.

Key words: herbal medicinal products, hypolipidemic and antioxidant activity, experimental hyperlipidemic.

Атеросклероз є однією з хвороб сучасності, що виявляються найчастіше [2,3,6]. Серед гіполіпідемічних засобів особливе значення мають препарати рослинного походження, що відрізняються низькою токсичністю, можливістю тривалого застосування без ускладнень і здатністю комплексно впливати на організм [7]. Однак недостатній обсяг досліджень їх ефективності та безпеки не дозволяє визначити роль фітопрепаратів при лікуванні атеросклерозу.

Мета роботи

Порівняльна оцінка гіполіпідемічних та антиоксидантних властивостей настоїв на основі лікарських рослин шипшини коричної, кукурудзи звичайної, горобини звичайної та моркви посівної при експериментальній гіперліпідемії.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальну гіперліпідемію моделювали на 70 білих нелінійних щурах (отриманих з державного розподільника ДУ «Інститут фармакології та токсикології», м. Київ) шляхом перорального зондового введення холестеролу в добовій дозі 40 мг/кг та 0,125% олійного розчину вітаміну D₂ в дозі 350 000 ОД/кг протягом 5 діб. Досліджувані препарати рослинного походження вводили у вигляді настою (1:10) по 0,5 мл/100 г маси тіла, препарати, що включали соки, отримували в якості екстрагенту на воду або шляхом змішування водного екстракту (настою), а сік – у співвідношенні 1:1. У якості препаратів порівняння використано ловастатин в дозі 10 мг/кг та α -токоферолу ацетат – класичний антиоксидант (50 мг/кг). Режим дозування досліджуваних засобів обирали на підставі даних спеціалізованої літератури та результатів попередніх досліджень залежності «доза – ефект».

Ефективність випробовуваних сполук при експеримен-

тальній гіперліпідемії оцінювали за вмістом загально-го холестеролу (ХС) (ферментативно), тригліцеридів (ТГ), β -ліпопротеїдів (β -ЛП), а процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – за рівнем малонового діальдегіду (МДА), дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), α -токоферолу (α -ТФ) та активності глутатіонредуктази (ГР) в сироватці крові [1,9] та визначали вміст ХС в тканинах аорти за методом Ілька [4,5,10].

Отримані дані після біохімічного дослідження опрацьовували за допомогою програми STATISTICA (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5), де достовірність визначали за допомогою t-критерію Стьюдента [8].

Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу лікарських рослин на показники ліпідного обміну показали (табл. 1), що дуже вираженою гіпохолестеролемічною дією характеризувався настій кукурудзяних приймочок (зниження рівня ЗХС на 57,3%). Рівень ХС у сироватці крові також істотно знижувався при введенні настою шипшини коричної (на 30,0%), менше – соку моркви посівної (на 19,5%). Препарат горобини звичайної знижував вміст ЗХС незначно, але достовірно гальмував ліпоїдоз у тканинах аорти (на 19,7%). При вживанні препарату моркви посівної рівень ЗХС знижувався на 30,5%. Настой кукурудзяних приймочок і шипшини коричної знижували вміст ХС у тканинах аорти на 25,8% і 17,6% відповідно. Препарат кукурудзяних приймочок за гіпохолестеринемічним ефектом перевищував еталонні засоби.

Настій шипшини коричної знижував рівень ТГ у сироватці крові на 54,4%. Інші рослинні засоби впливали на рівень цього показника менш активно. Еталонні засоби також характеризувались значною гіпотригліцеридемічною дією.

Таблиця 1

Вплив рослинних препаратів та еталонних гіполіпідемічних засобів на показники ліпідного обміну в сироватці крові і тканині аорти при гіперліпідемії у щурів

Препарат, група	Сироватка крові			ХС в тканинах аорти, мкмоль/л
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	β-ЛП, ум.од.	
Інтактна група	1,70±0,055	0,65±0,08	121,7±18,2	4,5±0,3
Контроль	2,26±0,070	0,78±0,04	186,7±6,2	6,9±0,3
Морква посівна	1,82±0,100*	0,66±0,06	150,2±9,2*	4,8±0,2*
	-19,5 %	-15,4 %	-16,4 %	-30,5 %
Контроль	3,0±0,260	0,58±0,09	132,0±22,0	6,6±0,4
Горобина звичайна	2,55±0,12	0,53±0,01	182,9±22,2	5,3±0,4*
	-15,0 %	-8,6 %	-21,2 %	-19,7 %
Кукурудза звичайна (кукурудзяні стовпчики з рильцями)	1,28±0,210*	0,35±0,06	86,7±15,6*	4,9±0,3*
	-57,3 %	-39,7 %	-62,6 %	-25,8 %
Контроль	3,31±0,210	1,84±0,32	196,0±16,7	7,3±0,2
Шипшина корична	2,32±0,070*	0,84±0,14*	115,5±12,5*	6,02±0,2*
	-30,0 %	-54,4 %	-41,1 %	-17,6 %
Ловастатин (мевакор)	2,49±0,180*	0,56±0,08*	152,2±9,6*	6,2±0,2*
	-24,8 %	-69,6 %	-22,4 %	-15,1 %
Контроль	2,91±0,140	0,50±0,07	178,5±22,2	7,3±0,2
α-токоферолу ацетат	2,37±0,120*	0,27±0,05*	116,0±16,3*	5,3±0,7*
	-18,6 %	-46,0 %	-35,1 %	-27,4 %

Примітка: * – позначено достовірність p≤0,05.

Рівень β-ЛП знижувався при введенні препаратів кукурудзяних приймочок на 62,6% і шипшини коричневої на 41,1%. Еталонні засоби α-токоферолу ацетат і ловастатин знижували вміст цього показника на 35,1% і 22,4% відповідно.

При дослідженні процесів ПОЛ виявлено (табл. 2), що препарати рослинного походження неоднозначно впливали на рівень продуктів вільнорадикального окислення, тобто по-різному знижували ліпоперекиси. Вміст кінцевого продукту – МДА – знижувався при введенні настоїв шипшини коричневої і кукурудзяних приймочок на 49,4% і 48,3% відповідно. Препарати моркви посівної

і горобини звичайної знижували рівень цього показника на 34,8% і 30,0% відповідно, α-токоферолу ацетат знижував рівень МДА на 48,3%.

Рівень продуктів ПОЛ – ДК і ТК – знижувався при введенні настоїв шипшини коричневої і кукурудзи звичайної (на 44,3%; 30,7% і 43,2%; 41,7% відповідно). Помірно знижували рівень цих показників настій горобини звичайної (на 25,3% і 34,2% відповідно), ловастатин (на 30,4% і 35,2% відповідно), сік моркви посівної (на 18,8% і 22,3% відповідно). Класичний антиоксидант α-токоферолу ацетат знижував вміст ДК і ТК на 13,3% і 20,0% відповідно.

Таблиця 2

Вплив рослинних препаратів та еталонних гіполіпідемічних препаратів на рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові при гіперліпідемії у щурів

Препарат, група	МДА, мкмоль/мл	ДК, мкмоль/мл	ТК, мкмоль/мл
Інтактна група	0,26±0,020	0,44±0,040	0,190±0,007
Контроль	0,69±0,030	1,12±0,020	0,144±0,004
Морква посівна	0,45±0,029*	0,91±0,033*	0,012±0,006*
	-34,8 %	-18,8 %	-22,3 %
Контроль	0,60±0,030	1,11±0,070	0,120±0,005
Горобина звичайна	0,42±0,047*	0,83±0,040*	0,079±0,009*
	-30,0 %	-25,3 %	-34,2 %
Кукурудза звичайна (кукурудзяні стовпчики з приймочками)	0,31±0,020*	0,63±0,038*	0,070±0,006*
	-48,3 %	-43,2 %	-41,7 %
Контроль	0,75±0,052	1,22±0,035	0,111±0,005
Шипшина корична	0,38±0,016*	0,68±0,028*	0,077±0,004*
	-49,4 %	-44,3 %	-30,7 %
Ловастатин	0,60±0,023*	0,85±0,050*	0,072±0,004*
	-20,0 %	-30,4 %	-35,2 %
Контроль	0,87±0,158	0,83±0,029	0,250±0,013
α-токоферолу ацетат	0,45±0,023*	0,72±0,023*	0,200±0,006*
	-48,3 %	-13,3 %	-20,0 %

Примітка: * – позначено достовірність p≤0,05.

Препарати, що містять вітаміни, активно впливали на показники АОС (табл. 3). Так, настій кукурудзяних приймочок відновлював рівень ендogenousного α -ТФ на 71,2% та активність антиперекисного ферменту ГР на 72,7%, що вказує на виражене пригнічення утворення кінцевих і початкових продуктів ПОЛ.

Таблиця 3
Вплив рослинних препаратів та еталонних гіполіпідемічних засобів на вміст α -ТФ і активність ГР у сироватці крові при гіперліпідемії у щурів

Препарат, група	α -ТФ, мкмоль/мл	ГР, мкмоль/л·ч
Інтактна група	6,14±0,59	12,98±0,68
Контроль	2,20±0,09	9,30±0,63
Морква посівна	3,08±0,14* +40,0 %	11,90±0,59* +27,9 %
Контроль	1,39±0,09	8,45±0,66
Горобина звичайна	2,24±0,08* +61,2 %	13,9±1,40* +64,5 %
Кукурудза звичайна (кукурудзяні стовпчики з приймочками)	2,38±0,11* +71,2 %	14,59±1,05* +72,7 %
Контроль	2,32±0,11	9,82±0,84
Шипшина корична	4,03±0,26* +73,7 %	15,67±0,69* +59,6 %
Ловастатин (мевакор)	4,09±0,24* +76,3 %	12,38±0,68* +26,1 %
Контроль	2,69±0,25	9,62±0,89
α -токоферолу ацетат	7,84±0,60* +191,4 %	11,20±0,74 +16,4 %

Примітка: * – позначено достовірність $p \leq 0,05$.

Істотно підвищували запаси ендogenousного α -ТФ і активність ГР настої шипшини коричної (на 73,7% і 59,6% відповідно), горобини звичайної (на 61,2% і 64,5% відповідно), менше – сік моркви посівної (на 40,0% і 27,9% відповідно).

Список літератури

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 41–46.
2. Атеросклероз: клиническая значимость и возможности предупреждения / Марцевич С.Ю. // Лечащий врач. – 2004. – №2. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2004/02/4531049/>
3. Береславская Е.Б. Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Береславская Е.Б. – М., 2005. – 128 с.
4. Клінічна лабораторна діагностика / За ред. Б.Д. Луцика. – К.: Медицина, 2011. – С. 133–209.
5. Методичні вказівки по до клінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
6. Методы биохимических исследований (липидный и

Эталонный засіб ловастатин підвищував рівень α -ТФ на 76,3% та активність ГР на 26,1%. Слід відзначити відновлення запасів ендogenousного α -ТФ на 191,4% при введенні класичного антиоксиданту α -токоферолу ацетату.

Отже, істотною гіпохолестеринемічною та гіпо- β -ліпопротеїнемічною дією характеризується препарат кукурудзяних приймочок. Найдостовірнішою гіпотриглицеридемічною дією характеризується препарат шипшини коричної. Вміст холестеролу в тканинах аорти найактивніше знижувався при введенні препарату моркви посівної.

Висновки

Вивчено гіполіпідемічну активність лікарських засобів рослинного походження та виконано їх порівняльний аналіз.

За результатами досліджень встановлено, що лікарські засоби рослинного походження по-різному впливають на показники ліпідного обміну. Істотною гіпохолестеролемічною та гіпо- β -ліпопротеїнемічною дією характеризувався препарат кукурудзяних приймочок (зниження на 57,3% та 62,6% відповідно). Найдостовірнішою гіпотриглицеридемічною дією характеризувався препарат шипшини коричної (зниження на 54,4%). Вміст холестеролу в тканинах аорти найактивніше (на 30,5%) знижувався при введенні препарату моркви посівної.

Вивчено антиоксидантні властивості досліджуваних настоїв. Найсуттєвіше рівень МДА знижувався при вживанні настоїв шипшини коричної і кукурудзи звичайної (на 49,4% та 48,3% відповідно). Ці ж препарати значно знижували рівень продуктів ПОЛ – ДК (на 44,3% та 43,2% відповідно) і ТК (на 30,7% та 41,7% відповідно). Також запаси ендogenousного α -ТФ і активність ГР підвищували настої шипшини коричної (на 73,7% і 59,6% відповідно) та горобини звичайної (на 61,2% і 64,5% відповідно).

энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Ленинград: ЛГУ, 1982. – С. 181–183.

7. Мітченко О.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування / Мітченко О.І., Лутай М.І. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
8. Пустырский И.Н. Лекарственные растения / Пустырский И.Н., Прохоров В.Н. – М., 2005. – 736 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. М., МедиаСфера, 2002. – 312 с.
10. Творогова М.Г. Диагностически значимые уровни холестерина в сыворотке крови: современная точка зрения / Творогова М.Г. // Лабораторная медицина. – 2002. – №5. – С. 20–23.
11. Yousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.

Відомості про авторів:

Галушко А.Ю., студентка V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Кім С.В., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 15.05.2013 р.



І.Й. Галькевич¹, Я.Г. Тарнавська², Ю.І. Бідниченко¹

Ідентифікація буспірону та його метаболітів у сечі методом газової хроматографії з мас-селективним детектором

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи

Ключові слова: буспірон, метаболізм буспірону, твердофазна екстракція, сеча.

Розроблено умови розділення та ідентифікації буспірону та його 8 метаболітів у сечі методом ГХ-МС на капілярній колонці HP-1 methylsiloxane. За мас-спектрами виконано ідентифікацію метаболітів. Для очистки сечі використано метод твердофазної екстракції.

Идентификация буспиrolа и его метаболитов в моче методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором

И.И. Галькевич, Я.Г. Тарнавская, Ю.И. Бидниченко

Разработаны условия разделения буспиrolа и его 8 метаболитов в моче методом ГХ-МС на капиллярной колонке HP-1 methylsiloxane. По масс-спектрам проведена идентификация метаболитов. Для очистки мочи предложены условия твердофазной экстракции.

Ключевые слова: буспиrol, метаболизм буспиrolа, твердофазная экстракция, моча.

Identification of buspirone and its metabolites in urine by gas chromatography with mass selective detector

I.Y. Halkevych, J.G. Tarnavska, Y.I. Bidnychenko

The conditions of buspirone and their 8 metabolites separation and identification using GC-MS methods on HP-1 methylsiloxane column were studied. The metabolites were identified on mass-spectra. The conditions of urine purification using solid phase extraction were proposed.

Key words: buspirone, metabolism of buspirone, solid phase extraction, urine.

Одним із засобів, що використовується в психіатричній практиці для лікування станів тривоги та неврозів, є буспірон [1,2], який належить до групи анксиолітичних препаратів. Буспірон характеризується високою спорідненістю з пресинаптичними 5 HT_{1A} рецепторами і є частковим антагоністом постсинаптичних 5HT_{1A} рецепторів [3–5]. Препарат не призначають одночасно з бенздіазепінами та іншими седативними засобами. Вживання алкоголю чи соку грейпфрута при лікуванні буспіроном зумовлює підвищення його концентрації в крові та виникнення побічних ефектів, що характеризуються появою симптомів отруєння [6].

Зі спеціалізованої літератури відомо, що буспірон інтенсивно метаболізує в печінці під впливом цитохрому P 450, а інгібітори цього ферменту підвищують біодоступність буспірону. При метаболізмі утворюється його активний метаболіт 1-[2-піримідиніл]-піперазин (1-PP) [7–9]. Біодоступність буспірону складає до 4%, і тому більша частина препарату виводиться з сечею як у незміненому вигляді, так і у вигляді метаболітів.

Проте при дослідженні сечі тварин (щурів), які отримували цей препарат, досліджувані проби містили ще ряд продуктів метаболізму, виявлені протягом хіміко-токсикологічного аналізу.

Мета роботи

Розшифрування структур метаболітів буспірону за мас-спектрами з метою їх ідентифікації, а також використання методу твердофазної екстракції для очистки від супутніх домішок і концентрування буспірону і його метаболітів при ізолюванні з сечі.

Матеріали і методи дослідження

Органічні розчинники, які використовували для виготовлення розчинів та екстракції твердою фазою відповідали кваліфікації «х.ч.» чи «ч.д.а.». Для виготовлення розчинів буспірону гідроген хлориду застосовували стандартний зразок (Sigma, USA).

Очистку біологічної рідини (сечі) проводили методом твердофазної екстракції на картриджах Oasis HLB 30 mg (Waters, USA).

Протягом роботи використовували сечу щурів, які отримували водну суспензію буспірону. Для виготовлення водної суспензії використовували таблетки буспірону гідрогенхлориду по 5 мг. Також використовували сечу пацієнтів, які отримували цей препарат з лікувальною метою.

Для встановлення факту прийому буспірону та вивчення шляхів метаболізму цього препарату використовували метод газової хроматографії з мас-селективним детектором. Газохроматографічний аналіз виконано на газовому хроматографі Agilent 6890 N, оснащеному детектором серії 5978 BMSD Agilent та електронною іонізацією. Аналіз проводили при вольтажі 400 В, а сканування виконано в режимі 40–500 атомних одиниць маси (m/z). Використовували капілярну колонку HP-1 Methyl Siloxane довжиною 30 м, внутрішнім діаметром 0,25 мм та товщиною плівки нерухомої фази 0,25 мкм. Початкова температура колонки – 60°C, витримка – 2 хв, з подальшим підвищенням температури зі швидкістю 20°C/хв до 300°C та витриманням кінцевої температури протягом 3,0 хв.

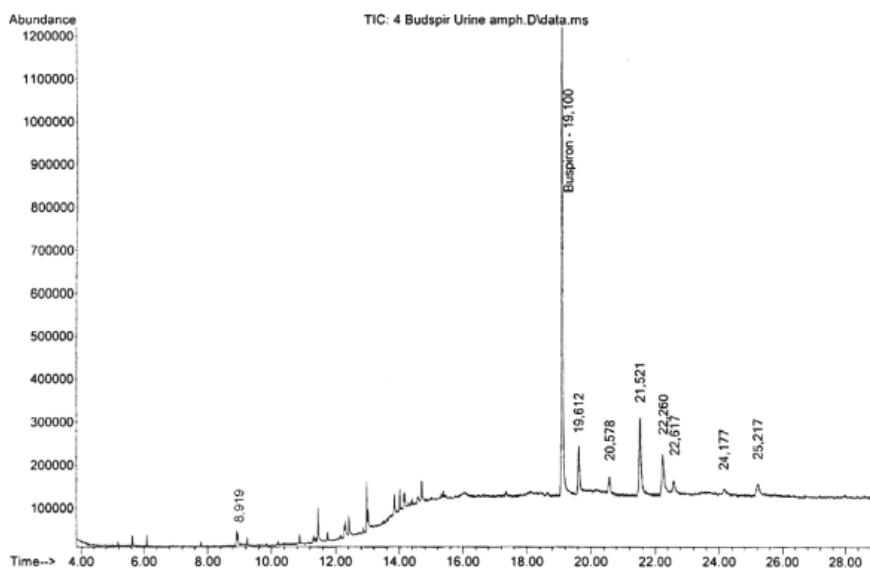


Рис. 1. Хроматограма сечі тварин, які отримували буспірон.

Застосовували режим постійного потоку газу-насія (аргон) 1,1 мл/хв. Об'єм введеної проби – 1 мкл.

Підготовка проб сечі для аналізу методом ГХ/МСД. Для ідентифікації застосовували сечу щурів, яким досліджуваній препарат вводили протягом одного дня. Загальна кількість введеного препарату одній тварині становила 5 мг. Водну суспензію буспірону вводили тваринам per os. Сечу збирали протягом 24 годин.

Відбирали по 2 мл сечі з кожної проби та пропускали через картридж Oasis (30 мг), які попередньо кондиціонували 1 мл метанолу та 1 мл води. Сечу пропускали зі швидкістю 0,5 мл/хв. Після цього картридж промивали 2 мл суміші, яка складалась з 25% розчину аміаку, метанолу та води, взятих в об'ємному співвідношенні 1:1:8. Потім сорбент промивали 2 мл водно-метанольного розчину (9:1). Сорбент висушували в потоці азоту й елювали буспірон та його метаболіти 1 мл метанолу.

Органічний розчинник випаровували досуха, сухі залишки розчиняли в 200 мкл метанолу та застосовували для хроматографічного аналізу. Характер хроматограми наведено на рис. 1.

Результати та їх обговорення

Ідентифікацію буспірону і його метаболітів проводили за часом утримування та мас-спектрами. Для цього вибирали піки на хроматограмі, які повторювались при дослідженні сечі, взятої від 5 різних тварин, але були відсутніми на хроматограмах контрольних зразків сечі. Після цього провели попередню ідентифікацію метаболітів за їх молекулярними іонами, співвідношенням зі структурними формулами та за характерною дефрегментацією молекулярного іону під дією електронного заряду. На основі отриманих результатів проаналізовано шляхи метаболізму буспірону. Схему можливих шляхів метаболізму буспірону наведено на рис. 2.

Встановлено, що крім відомого та описаного в спеціалізованій літературі метаболіту 1-PP на хроматограмі і за мас-спектрами виявлено ще 7 метаболітів. Аналогічні метаболіти спостерігали на хроматограмах сечі пацієнтів, які отримували цей препарат у терапевтичній дозі. При аналізі хроматограм і мас-спектрів встановлено, що мас спектр активного метаболіту 1-PP характеризується сигналами при 122, 96, 148, 79, 164 та 53 а.о.м. Ці ж

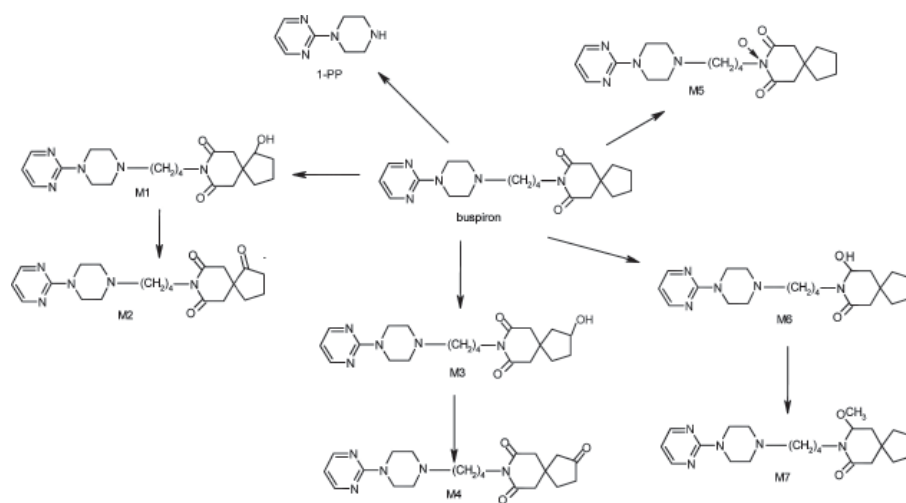


Рис. 2. Схема біотрансформації буспірону.

Мас-спектральні характеристики буспірону і його метаболітів

Сполука	Час утримування, хв	Мол. маса	Характерні іони (відносна інтенсивність, %)							
			122 (98)	96 (47)	108 (40)	79 (30)	164 (26)	53 (20)	135 (14)	148 (13)
1-PP	8,919±0,009	164								
буспірон	19,100±0,014	385	177 (100)	277 (77)	265 (66)	148 (37)	122 (35)	207 (17)	290 (9)	385 (7)
M-1	20,578±0,020	401	207 (100)	281 (67)	177 (20)	290 (14)	355 (12)	148 (10)	122 (9)	401 (4)
M-2	22,617±0,031	399	207 (100)	281 (47)	192 (14)	355 (10)	265 (9)	177 (8)	148 (8)	399 (5)
M-3	22,260±0,018	401	207 (100)	281 (82)	177 (47)	295 (41)	122 (16)	148 (16)	355 (9)	401 (4)
M-4	24,174±0,025	399	207 (100)	281 (50)	192 (14)	355 (12)	265 (8)	177 (7)	148 (7)	399 (6)
M-5	19,612±0,008	401	207 (100)	281 (87)	177 (62)	295 (48)	306 (26)	148 (22)	355 (9)	401 (5)
M-6	25,217±0,015	387	207 (100)	281 (67)	177 (18)	295 (16)	355 (11)	265 (10)	306 (2)	387 (7)
M-7	21,521±0,009	401	207 (100)	177 (87)	291 (77)	281 (66)	122 (33)	310 (16)	355 (12)	401 (11)

сигнали спостерігали на мас-спектрах буспірону та його метаболітів, що виписувались на хроматограмі після піку буспірону. Отримані результати показують, що в організмі буспірон піддається I та II фазі біотрансформації, яка проходить за азаспіро [4,5]декан-7,9-діоновим циклом. Значне зростання інтенсивності сигналу із m/z при 207 а.о.м та 295 а.о.м. і поява інтенсивного сигналу при 306 а.о.м. свідчить, що пройшов процес N-оксидування атома нітрогену в азаспіро [4,5]декан-7,9-діоновому циклі (M-5). Метаболіту M-6 і його метильованому похідному M-7 відповідають піки на хроматографі з часом утримування 25,217 хв та 21,521 хв. Піки на хроматограмах з часом утримування 20,578 хв. та 22,260 хв. характерні для продуктів гідроксилування, що пройшли в положеннях 1 і 2 азаспіро [4,5]декан-7,9-діонового циклу (M-1,

M-3), а їх окислені похідні (M-2 і M-4) за таких умов хроматографічного аналізу виписуються при 22,617 хв та 24,174 хв.

Мас-спектральні характеристики ідентифікованих сполук і час утримування наведено в таблиці 1.

Висновки

Розроблено умови ідентифікації буспірону і його метаболітів у сечі методом газової хроматографії на капілярній колонці HP-1 Methylsiloxane. Для очистки біологічної проби розроблено умови твердофазної екстракції на картриджах Oasis.

Виявлено 7 метаболітів буспірону, які не описано в спеціалізованій літературі. Розшифровано їх структуру та визначено газо-хроматографічні характеристики цих сполук.

Список літератури

1. Арана Джордж Фармакотерапія психических расстройств / Джордж Арана, Джеральд Розенбаум. – М.: МИА, 2007. – 800 с.
2. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2004. – №5–6. – С. 28–32.
3. Cottraux J. A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia / J. Cottraux, I.D. Note, C. Cungi [et al] // Br. J. Psychiatry. – 2005. – Vol. 167, №5. – P. 635–641.
4. Dimitriou E.C. Buspirone augmentation of antidepressant therapy / E.C. Dimitriou, C.E. Dimitriou // J. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 18, №6. – P. 465–469.
5. Ros S. Potentiation strategies for treatment-resistant depression / S. Ros, L. Aguera, J de la Gandara J. [et al] // Acta Psychiat. Scand. – 2005. – Vol. 428. – P. 14–24.
6. Pollack M.H. Comorbid anxiety and depression / Pollack M.H. // J. Clin. Psychiat. – 2005. – Vol. 66. – P. 22–29.
7. Gammans R.E. Metabolism and disposition of buspirone / R.E. Gammans, R.F. Mayol, J.A. LaBudde // The American Journal of Medicine. – 1996. – Vol. 80. – P. 41–51.
8. Kivistö K.T. Determination of buspirone and 1-(2-pyrimidinyl)piperazine (1-PP) in human plasma by capillary gas chromatography / K.T. Kivistö, J. Laitila, K. Mårtensson [et al] // Ther. Drug Monit. – 1999. – Vol. 21, №3. – P. 317–321.
9. Odontiadis J. Simultaneous quantitation of buspirone and its major metabolite 1-(2-pyrimidinyl)piperazine in human plasma by high-performance liquid chromatography with coulometric detection / J. Odontiadis, M.J. Franklin // Pharm. Biomed. Anal. – 1996. – Vol. 14, №3. – P. 347–351.

Відомості про авторів:

Галькевич І.Й., доцент, докторант каф. токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.
Тарнавська Я.Г., зав. відділення судово-медичної токсикології КЗЛОР Львівського обласного бюро судово-медичної експертизи.
Бідниченко Ю.І., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Надійшла в редакцію 30.04.2013 р.



Л.Р. Гегедиш¹, Ю.І. Бідниченко², Н.К. Федущак²

Застосування хромато-мас-спектроскопії для виявлення амітриптиліну в біологічному матеріалі

¹Бюро судово-медичної експертизи ГУОЗ Львівської ОДА,

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: амітриптилін, отруєння, внутрішні органи, судово-хімічний аналіз, хромато-мас-спектроскопія.

Наведено умови хромато-мас-спектроскопічного виявлення амітриптиліну у витяжках з внутрішніх органів при проведенні судово-хімічного дослідження отруєння цим препаратом.

Использование хромато-масс-спектрографии для определения амитриптилина в биологическом материале

Л.Р. Гегедиш, Ю.И. Бидниченко, Н.К. Федущак

Приведены условия хромато-масс-спектрографического обнаружения амитриптилина в вытяжках из внутренних органов при проведении судебно-химического исследования отравления этим препаратом.

Ключевые слова: амитриптилин, отравление, внутренние органы, судебно-химический анализ, хромато-масс-спектрография.

Using gas chromatography-mass spectrometry for the determination of amitriptyline in biological material

L.R. Ggedish, Y.I. Bidnichenko, N.K. Feduschak

Conditions of chromato-mass-spectroscopic detection of amitriptyline in extracts from internal organs during forensic-chemical examination of this preparation poisoning are presented in the article.

Key words: amitriptyline, poisoning, internal organs, forensic-chemical examination, chromato-mass-spectroscopy.

Амітриптилін належить до трициклічних антидепресантів і є чи не найпоширенішим антидепресантом, який призначається у всьому світі. Застосовують його також у комбінації з іншими лікарськими засобами як знеболююче [1] і для запобігання нападам мігрені [2]. На жаль, цей препарат часто є причиною гострих серцевих розладів, інколи смертельних, і невмотивованих самогубств [3]. Нині в Україні хіміко-токсикологічний аналіз отруєнь цим препаратом здійснюється згідно з відповідними методичними вказівками, розробленими ще у 1970-х роках [4]. За час, що минув, у практику судово-хімічного аналізу впроваджено нові методи дослідження біологічного матеріалу на наявність трициклічних антидепресантів.

Завдяки універсальності у виборі сорбентів і проведеному розділенню речовин за кімнатної температури широкого застосування у хіміко-токсикологічному аналізі амітриптиліну та його метаболітів здобув метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [5–8]. З іншого боку, лічені лабораторії судово-медичної експертизи мають відповідну апаратуру для ВЕРХ. Тому газова хроматографія залишається основним інструментальним методом дослідження отруєнь. Нині газо-рідинну хроматографію застосовано для виявлення та визначення амітриптиліну після попередньої дериватизації його з трифтороцтовим ангідридом [9] чи з оцтовим ангідридом за наявності безводного піридину [10].

Мета роботи

Розробка умов хромато-мас-спектроскопічного виявлення амітриптиліну в об'єктах судово-хімічного аналізу без попередньої обробки проби будь-яким хімічним агентом.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти виконаних досліджень – внутрішні органи (нирка, печінка, шлунок, тонкий кишечник і головний мозок) особи, яка загинула за нестановлених обставин.

Ізолювання амітриптиліну із зазначених об'єктів судово-хімічного аналізу проводили шляхом настоювання їх з водою, підкисленою щавлевою кислотою (за методом О.О. Васильєвої) [11]. Лужні хлороформно-ефірні екстракти упарювали до об'єму 2 мл і досліджували на наявність отруйних речовин за допомогою ТШХ-скринінгу. Хроматографування проб отриманих витяжок разом з речовинами-стандартами виконували на пластинках «Sorbfil» у системі розчинників ацетон-хлороформ-діоксан-аміак (5:45:47,5:2,5). Для візуалізації плям досліджуваних речовин використали УФ-випромінювання і реактив Драгендорфа. На проявлених хроматографічних пластинках спостерігали флуоресценцію плям голубого кольору; ці ж плями забарвлювались в оранжевий колір після обприскування пластинки реактивом Драгендорфа. Величини R_f плям досліджуваної речовини та стандарту амітриптиліну збігались (0,75).

Для підтвердження наявності амітриптиліну в отриманих витяжках з біоматеріалу застосовано хромато-мас-спектрометричний метод аналізу.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження виконано за допомогою газо-рідинного хроматографа Agilent 6890 з мас-селективним детектором Agilent MSD 597B. Використовували капілярну колонку HP-1 довжиною 30 м і внутрішнім діаметром 0,25 мм з нанесеною на внутрішню стінку неполярною нерухою рідкою фазою метилсилоксаном 0,25 мкм завтовшки. Газ-носієй гелій подавався з постійною швидкістю 1 мл/хв. Температура

термостату колонок змінювалась за наступною програмою: початкова температура – 50°C протягом 0,5 хв, потім збільшувалась зі швидкістю 20°C/хв до 280°C, а після – ізотермічний режим протягом 3 хв при 280°C.

Умови роботи мас-детектора: температура квадруполя – 180°C, температура джерела електронів – 250°C, напруга – 70 В. Мас-спектроскопію виконували в режимі позитивної іонізації. Утворені іони сканували в діапазоні 30–550 m/z.

Результати та їх обговорення

Ідентифікацію амітриптиліну виконували як за бібліотеками мас-спектрів NIST і Wiley, так і за часом утримання досліджуваної речовини і стандарту. Встановлено, що час утримання амітриптиліну у зазначених умовах

аналізу становить 11,9 хв.

На отриманих мас-спектрах досліджуваної речовини і стандарту спостерігається збіг піків утворених іонів.

Експериментальні дані підтвердились даними з використаних бібліотек мас-спектрів.

Кількісне визначення амітриптиліну у внутрішніх органах не виконували.

Висновки

Розроблена методика хромато-мас-спектроскопічного визначення амітриптиліну є придатною для судово-хімічного аналізу і дозволяє надійно виявляти та ідентифікувати цю речовину у витяжках з біологічного матеріалу.

Список літератури

1. Dharmshaktu P. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review / Dharmshaktu P., Tayal V., Kalra B.S. // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 52. – №1. – P. 6–17.
2. Supiot F. La migraine en 2009 : de la crise au traitement / Supiot F. // *Revue médicale de Bruxelles*. – 2009. – Vol. 30. – №4. – P. 399–403.
3. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose / K. Hawton, H. Bergen, S. Simkin et al. // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196. – P. 354–358.
4. Методические указания об определении амитриптилина при химико-токсикологическом исследовании биологического материала. – М: Минздрав СССР, 1979. – 14 с.
5. Кокорина Н.О. Определение лекарственных препаратов в биожидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Кокорина Н.О., Новоселов В.П., Ханина М.А. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – Т. 23, №4, Вып. 2. – С. 51–53.
6. Linden R. Determination of Amitriptyline and its Main Metabolites in Human Plasma Samples using HPLC-DAD: Application to the Determination of Metabolic Ratios after Single Oral Dose of Amitriptyline / Linden R., Antunes M.V., Ziulkoski A.L., Wingert M. et al. // *Journal of Brazilian Chemical Society*. – 2008. – Vol. 19. – №1. – P. 35–41.
7. Jung-woo Chae Quantitative Determination of Amitriptyline and Its Metabolite in Rat Plasma by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry / Jung-woo Chae, In-hwan Baek, Jung-hwa An, Eun-jung Kim, and Kwang-il Kwon // *Bulletin of Korean Chemical Society*. – 2012. – Vol. 33, №7. – P. 2163–2167.
8. Fernández-Navarro J.J. Reversed-phase liquid chromatography without organic solvent for determination of tricyclic antidepressants / Fernández-Navarro J.J., Ruiz-Ángel M.J., García-Álvarez-Coque M.C. // *Journal of Separation Science*. – 2012. – Vol. 35, Is. 10–11. – P. 1303–1309.
9. Мелентьев А.Б. Определение амитриптилина и нортриптилина в крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором / Мелентьев А.Б., Катаев С.С., Иванова Е.П. // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2007. – Т. 50, №1. – С. 31–34.
10. Скорнякова А.Б. Химико-токсикологическое исследование галоперидола при комбинированных отравлениях: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Скорнякова А.Б. – Пятигорск, 2008. – 24 с.
11. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія / Крамаренко В.П. – К.: Вища школа, 1995. – С. 179–180.

Відомості про авторів:

Гегедиш Л.Р., хімік-експерт Бюро судово-медичної експертизи ГУОЗ Львівської ОДА.

Бідниченко Ю.І., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Д. Галицького.

Федущак Н.К., к. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Д. Галицького.

Надійшла в редакцію 30.04.2013 р.



Д.М. Данільченко¹, І.М. Білай¹, А.О. Остапенко², В.О. Маковійчук¹

Гіпотригліцеридемічна активність серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії

¹Запорізький державний медичний університет,

²ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

Ключові слова: гіперліпідемія, похідні 3-метилксантину, гіпотригліцеридемічна активність.

Вивчено вплив похідних 3-метилксантину на рівень тригліцеридів у сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії. Доведено, що найвиразніше гіпотригліцеридемічну активність виявляли сполуки 5 (7-(γ -(*p*-хлорфенокси)- β -гідроксипропіл)-8-(гексиламіно)-3-метилксантин) та 11 (8-N-бутиламіно-7- β -гідрокси- γ -ізопропоксипропіл-3-метилксантинів).

Гипотриглицеридемическая активность среди производных 3-метилксантинов при экспериментальной гиперлипидемии

Д.М. Данильченко, И.М. Билай, А.О. Остапенко, В.А. Маковийчук

Изучено влияние производных 3-метилксантина на уровень триглицеридов в сыворотке крови при экспериментальной гиперлипидемии. Доказано, что наиболее отчетливо гипотриглицеридемическую активность проявляли соединения 5 (7-(γ -(*p*-хлорфенокси)- β -гидроксипропил)-8-(гексиламино)-3-метилксантин) и 11 (8-N-бутиламино-7- β -гидрокси- γ -изопропоксипропил-3-метилксантинов).

Ключевые слова: гиперлипидемия, производные 3-метилксантина, гипотриглицеридемическая активность.

Gipotriglitseridemicheskaya activity among the 3-methylxanthines in experimental hyperlipidemia

D.M. Danil'chenko, I.M. Bilal S.A. Ostapenko, V.A. Makoviychuk

In this paper, the effect of 3-methylxanthine derivatives on the level of triglycerides in the blood serum in experimental hyperlipidemia. Proved that most definitely hypotriglyceride activity possessed compound 5 and 11.

Key words: hyperlipidemia, derivatives of 3-methylxanthine, hypotriglyceride activity.

Поширеність атеросклерозу (АС) в XXI столітті залишається однією з головних проблем охорони здоров'я індустріально розвинених країн. У структурі захворюваності та смертності цих країн хвороби, пов'язані з атеросклерозом, складають більшу частку, ніж всі злочи́ні захворювання, травми і нещасні випадки разом [11,12].

Атеросклероз тривалий час визначали як хворобу цивілізації. Нині атеросклероз вважають хворобою способу життя, що підтверджується численними дослідженнями і позитивними тенденціями в захворюваності і смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) в країнах Заходу і Північної Америки.

У сучасній медицині застосовують антиатеросклеротичні засоби, зокрема статини та фібрати. Однак більшість гіполіпідемічних препаратів за критеріями ефективності і сприятливості не відповідають сучасним вимогам [4]. Саме ця обставина зумовлює доцільність і необхідність здійснення досліджень з порівняльної експериментальної оцінки різних схем і методів терапії атерогенезу [7].

Ксантинові похідні застосовуються в медицині вже кілька десятиліть. Вони мають широкий спектр фармакологічної дії, впливаючи на центральну нервову систему, периферичний кровообіг, підвищують секрецію шлункового соку, розслабляють гладку мускулатуру бронхів, підсилюють діурез. Виявлено речовини з діуретичною, протизапальною, гіпотензивною, антигістамінною, антимікробною, психотонічною, протипухлинною, радіоза-

хисною активністю, що свідчить про перспективність та актуальність пошуку біологічно активних сполук у цьому ряду.

У зв'язку з цим виконано порівняльні дослідження впливу широко застосовуваних антиатеросклеротичних препаратів і вперше синтезованих нових похідних ксантину на вузлові патобіохімічні процеси (порушення ліпідного обміну, активацію ПОЛ) при ГЛП.

Мета роботи

Пошук нових вискоєфективних сполук з гіпотригліцеридемічною активністю серед похідних 3-метилксантинів при експериментальній гіперліпідемії.

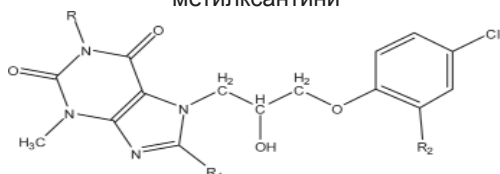
Матеріали і методи дослідження

Досліджувані речовини вводили в лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням ГЛП) щурам. Дослідження виконано на 154 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей, отриманих з Державного розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» м. Києва. Експериментальною моделлю гіперліпідемії був метод Yousufzai & Siddiqi [10]. За методом Yousufzai & Siddiqi формування модельної патології відбувалось шляхом перорального зондового введення атерогенної суміші, що складається з розчину холестеролу в 0,125% олійному розчині ергокальциферолу (вітамін D₂) з розрахунку доз холестеролу (40 мг/кг) та дози ергокальциферолу 350 000 ОД/кг (0,8 мл/кг) протягом 5 діб. Сполуки вводили у водному розчині у дозі 1/10 від ЛД 50. Інтактній групі вводили очищену воду.

Таблиця 1

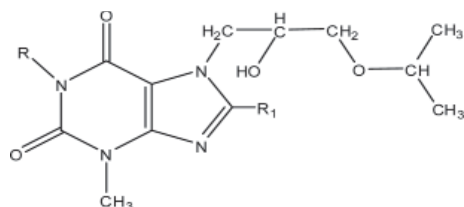
Досліджувані 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-пропіл-3-метилксантини

8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини



№ з/п	сполука	R	R ₁	R ₂
1.	5520	H	-NH-C ₄ H ₉ -H	H
2.	5521	H	-NH-C ₄ H ₉ -i	H
3.	5518	H	-NH-C ₅ H ₁₁ -H	H
4.	5519	H	-NH-C ₅ H ₁₁ -i	H
5.	5528	H	-NH-C ₆ H ₁₃ -H	H
6.	5527	H	-NH-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-C ₄ H ₉ -C ₄ H ₉ -H	H

8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантини



7.	2538	H	-NH-CH ₃	-
8.	2539	H	-N(CH ₃) ₂	-
9.	2559	H	-NHC ₂ H ₅	-
10.	2881	H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-
11.	3898	H	-NH-C ₄ H ₉ -H	-
12.	4278	H	-NH-C ₆ H ₁₃ -H	-
13.	3897	H	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	-

У якості об'єкта дослідження використано 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантини (1–6) і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантини (7–13) (табл. 1).

Препаратами порівняння обрано аторвастатин у дозі 10 мг/кг, фенофібрат у дозі 60 мг/кг і нікотинову кислоту – 300 мг/кг.

Результати та їх обговорення

Досліджені речовини мали неоднаковий вплив на рівень ТГ у сироватці крові щурів (табл. 2). Так, помірну гіпотригліцеридемічну дію мав 7-(γ-(п-хлорфенокси)-β-гідроксипропіл)-8-(гексиламіно)-3-метилксантин (сполука 5), визначено зниження рівня ТГ на 27,15 %, а серед похідних 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів найбільш виражено знижувала рівень тригліцеридів сполука 11 8-N-бутиламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів (на 22,96%). Ці сполуки є перспективними для подальших досліджень і створення на їх основі лікарського засобу.

Слід зазначити, що еталонні препарати знижували рівень ТГ на 10,9%, 7,9% і 14,0% (у вигляді тенденції) відповідно аторвастатин, фенофібрат і нікотинова кислота. Привертає увагу збільшення вмісту досліджуваного показника при введенні сполук 10, 3, 2 і 1 на 39,7%, 38,7%, 21,6% і 15,1% відповідно (табл. 1).

Таблиця 2

Вплив похідних 3-метилксантинів на рівень тригліцеридів у сироватці крові при експериментальній «вітамінній» гіперліпідемії у щурів (n=7)

№ сполуки, група	Доза, мг/кг	ТГ, ммоль/л	Гіпотригліцеридемічна активність, %
Інтактна група		0,56±0,05	
Контрольна патологія		0,84±0,02*	
Контрольна патологія + сполука 1	62,1	0,97±0,02**	+15,13
Контрольна патологія + сполука 2	48,5	1,02±0,02**	+21,58
Контрольна патологія + сполука 3	60,4	1,17±0,04**	+38,70
Контрольна патологія + сполука 4	47,8	0,84±0,03	-0,21
Контрольна патологія + сполука 5	62,8	0,61±0,05**	-27,15
Контрольна патологія + сполука 6	40,0	0,89±0,02	+ 6,15
Інтактна група		0,66±0,02	
Контрольна патологія		0,84±0,03*	
Контрольна патологія + сполука 7	67,4	0,71±0,02**	-15,65
Контрольна патологія + сполука 8	53,5	0,87±0,04	+ 3,06
Контрольна патологія + сполука 9	60,0	0,77±0,01**	-8,48
Контрольна патологія + сполука 10	37,9	1,17±0,04**	+ 39,73
Контрольна патологія + сполука 11	60,0	0,65±0,05**	-22,96
Інтактна група		0,63±0,01	
Контрольна патологія		0,78±0,08*	
Контрольна патологія + сполука 12	47,6	0,85±0,01**	+ 9,32
Контрольна патологія + сполука 13	48,5	0,86±0,02**	+ 10,61
Контрольна патологія		0,84±0,02*	
Контрольна патологія + аторвастатин	10,0	0,75±0,03**	-10,98
Контрольна патологія + фенофібрат	60,0	0,78±0,02**	-7,95
Контрольна патологія + нікотинова кислота	300,0	0,72±0,10**	-14,03

Примітки: * – достовірність відмінностей між інтактною та контрольною патологією (p<0,05); ** – достовірність відмінностей між контрольною патологією та дослідною групою (p<0,05); n – кількість тварин в одній групі досліджень.

Висновки

1. У ході фармакологічного скринінгу серед 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорфенокси)пропіл-3-метилксантинів і 8-N-алкіламіно-7-β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл-3-метилксантинів встановлено, що деякі з них проявляють гіпотригліцеридемічну активність, найвиразніше рівень ТГ знижували сполуки 5 та 11.

2. Введення метильного замінника в молекулі 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-8-метиламіно)-3-метилксантину в положенні 8 супроводжувалось зниженням гіпотригліцеридемічної дії (сполуки 7 і 8) від збільшення рівня ТГ на 3,06% до зменшення на 15,65%.

Подовження ланцюга від метильного до етильного замінника в молекулі 7-(β-гідрокси-γ-ізопропоксипропіл)-8-метиламіно)-3-метил-аміноксантину (сполуки 7 і 9) супроводжується посиленням гіпотригліцеридемічної дії від 8,48% до 15,65%.

3. При дослідженні алкілпохідних хлорфенокси-3-метилксантину встановлено, що заміна гексиламінового замінника на ізогептиламіновий за 8 положенням супроводжується різким збільшенням гіпотригліцеридемічної дії (сполуки 2 і 4). При переході від пентиламінового до гексиламінового замінника спостерігається перехід від гіпертригліцеридемічної дії до гіпотригліцеридемічної (сполуки 3 і 5).

Список літератури

1. *Бегова С.В.* Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многоплодных женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией / С.В. Бегова, З.М. Османова, Н.С.-М. Омаров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 23–27.
2. *Нестеров Ю.И.* Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – М., 2007. – 256 с.
3. *Гуревич В.С.* Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – №4. – С. 4–7.
4. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
5. *Арабидзе Г.Г.* Атеросклероз / Г.Г. Арабидзе, К.И. Теблов, А.И. Ипатов. – М., 2005. – 84 с.
6. *Томпсон Г.Р.* Руководство по гиперлипидемии / Г.Р. Томпсон; пер. с англ. – М., 1991. – 255 с. –
7. *Береславская Е.Б.* Атеросклероз. Современный взгляд на лечение и профилактику / Е.Б. Береславская – М., 2005. – 128 с.
8. *Карпов П.С.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / П.С. Карпов, В.А. Дудко. – Томск: SST, 1998. – 656 с.
9. *Konstantinov I.E. Nikolai N. Anichkov and His Theory of Atherosclerosis / Konstantinov I.E. et al. // Texas Heart Inst. J. – 2006. – Vol. 33, №4, – P. 417–423.*
10. *Yousufzai S.Y.K.* 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / Yousufzai S.Y.K., Siddiqi M. // Experientia. – 1976. – Vol. 32, №8. – P. 1033–1034.
11. *Аксенов В.А.* Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III – научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска / Аксенов В.А., Тиньков А.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – №2. – С. 87–95.
12. *Чазов Е.И.* Реальность и надежды кардиологии / Чазов Е.И. // Вестник РАМН. – 2003. – №11. – С. 3–6.
13. *Константинов В.О.* Липиды, липопротеиды и ишемическая болезнь сердца / Константинов В.О. // Сибирская кардиология: Сб. тез. IV научно-практ. конф. по актуальн. вопр. кардиологии. – Красноярск, 1999. – С. 42–53.

Відомості про авторів:

Данільченко Д.М., студент IV курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Остапенко А.О., к. фарм. н., ст. викладач каф. патології та лабораторної діагностики ДУ ЗМАПО.

Маковійчук В.О., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 30.04.2013 р.



С.Л. Загородній^{1,2}, С.О. Васюк¹

Спектрофотометричне визначення димедролу в таблетках

¹Запорізький державний медичний університет,

²Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр при ГУМВСУ в Запорізькій області

Ключові слова:

спектрофотометрія, димедрол,
бромтимоловий синій,
кількісне визначення.

Розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення димедролу за реакцією його взаємодії з бромтимоловим синім у середовищі ацетону і вимірюванням абсорбції продукту реакції у видимій області спектра при довжині хвилі 400 нм. Запропоновану методику застосовано для кількісного визначення димедролу у двох лікарських формах (таблетках, вироблених різними українськими фармацевтичними підприємствами). Визначено основні валідаційні характеристики за Державною фармакопеею України. За отриманими експериментальними даними, методика може бути коректно відтворена та придатна для використання в лабораторіях Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, а також ВТК хіміко-фармацевтичних підприємств і криміналістичних лабораторіях.

Спектрофотометрическое определение димедрола в таблетках

С.Л. Загородний, С.А. Васюк

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения димедрола по реакции его взаимодействия с бромтимоловым синим в среде ацетона и измерении абсорбции продукта реакции в видимой области спектра при длине волны 400 нм. Предложенная методика применена для количественного определения димедрола в двух лекарственных формах (таблетках, производимых различными украинскими фармацевтическими предприятиями). Определены основные валидационные характеристики по Государственной фармакопее Украины. Согласно полученным экспериментальным данным, методика может быть корректно воспроизведена и пригодна для использования в лабораториях Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств, а также ОТК химико-фармацевтических предприятий и криминалистических лабораториях.

Ключевые слова: спектрофотометрия, димедрол, бромтимоловый синий, количественное определение.

Spectrophotometric determination of diphenhydramine in tablets

S.L. Zagorodniy, S.O. Vasyuk

A new spectrophotometric method of quantitative determination of dimedrol based on its interaction with bromthymol blue in acetone solution and measuring the absorption of the reaction product in the visible spectrum at a wavelength of 400 nm. The method was used for quantitation of dimedrol in two dosage forms - tablets produced by various Ukrainian pharmaceutical companies. The basic characteristics validated by the State Pharmacopoeia of Ukraine. According to the obtained experimental data, the technique can be correctly reproduced and is suitable for use in pharmaceutical and forensic analytical laboratories.

Key words: spectrophotometry, diphenhydramine, bromthymol blue, quantification.

Димедрол є одним із найпоширеніших представників антигістамінних препаратів, блокаторів H₁-рецепторів. Він характеризується вираженою антигістамінною активністю, має місцевоанестезуючу, спазмолітичну дію. Важливою особливістю димедролу є його вплив на центральну нервову систему, що зумовлює седативну та протиблювотну дію [11]. Терапевтична активність димедролу та невисока ціна забезпечує його популярність серед хворих і виробників фармацевтичних препаратів. Крім цього, виражена дія на центральну нервову систему призвела до поширення випадків зловживання димедролом у немедичних цілях для потенціювання дії наркотичних засобів і психотропних речовин [9].

Зважаючи на наведені факти, забезпечення контролю якості лікарських форм, що містять димедрол, залишається актуальною проблемою для сучасного фармацевтичного аналізу [11, 12], а криміналістичний хімічний аналіз потребує простих і надійних методів кількісного аналізу димедролу у лікарських формах та інших матрицях. Вирішити це питання можливо шляхом розробки

нових доступних і високочутливих методик кількісного визначення даної речовини.

У спеціалізованій літературі описано способи кількісного визначення димедролу, які ґрунтуються на використанні високоефективної рідинної хроматографії, що характеризуються високою селективністю та точністю, але потребують складного дорогого обладнання та дорогих розчинників високого ступеня чистоти [7]. Відомі методики аналізу димедролу за допомогою газової хроматографії, недоліком яких є тривалий час аналізу [2], а також капілярного електрофорезу [3] та атомно-емісійної спектроскопії [5], що вимагають використання приладів з дорогими витратними матеріалами. Також існують методики кількісного визначення димедролу, основані на титриметрії [8], що, попри простоту та доступність, не відзначаються високою селективністю і досить складні у виконанні. Відомі також кілька методик спектрометричного визначення димедролу. Одні з них базуються на вимірюванні оптичної густини розчину після екстракції продукту реакції димедролу з еріохромом чорним Т, метиловим оранжевим і бромкрезоловим пур-

пурним органічними розчинниками [6], інші базуються на вимірюванні оптичної густини розчину надлишку бромкрезолового зеленого після видалення продукту реакції з димедролом методом екстракції в органічний розчинник [4]. Такі методики характеризуються складною та тривалою пробопідготовкою, що є недоліком для рутинного аналізу.

Мета роботи

Розробка зручної, економічної, високочутливої спектрофотометричної методики кількісного визначення димедролу у лікарських формах на основі реакції з бромтимоловим синім і валідація опрацьованої методики.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, застосовані реагенти та обладнання

Протягом дослідження використано робочий стандартний зразок димедролу гідрохлориду та лікарські засоби – таблетки «Димедрол» 0,05 г (ПАТ «Луганський хімфармзавод», Україна), таблетки «Димедрол» 0,05 г (ОВХФП «Біостимулятор», Україна) серії 381211 та 1731108 відповідно.

У якості реактиву та розчинника використовували бромтимоловий синій (БТС) та ацетон.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення димедролу гідрохлориду

Аліквотну частину (0,00028 г) ацетонового розчину димедролу вміщують у мірну колбу ємністю 10,00 мл, обробляють 2,00 мл 2,5% ацетонового розчину БТС і перемішують. Абсорбцію досліджуваного розчину вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при 400 нм.

Кількісне визначення димедролу у таблетках

Точну наважку таблеткової маси (0,01463–0,02634 г для таблеток «Димедрол» 0,05 г виробництва ПАТ «Луганський хімфармзавод», Україна та 0,01458–0,02554 г для таблеток «Димедрол» 0,05 г виробництва ОВХФП «Біостимулятор», Україна) розчиняють протягом 3–5 хв у 3 мл ацетону в склянці на 25 мл, фільтрують отриманий розчин у мірну колбу ємністю 25,00 мл, склянку ополіскують двома порціями ацетону по 2 мл, які теж переносять на фільтр, фільтр додатково промивають 2 мл ацетону двічі, доводять отриманий розчин до позначки тим самим розчинником і перемішують. Отриманий розчин (1,00 мл) переносять у мірну колбу ємністю 10,00 мл і аналізують за загальною методикою. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Аналітичне застосування сульфоталеїнових барвників відоме для кількісного визначення препаратів різних фармакологічних і хімічних груп. Це зумовлено здатністю кислотних форм реагентів утворювати комплекси з переносом заряду з речовинами, що містять основний атом азоту.

На підготовчому етапі дослідження встановлено, що димедрол має основний центр у молекулі, що надає йому можливість утворювати забарвлений продукт за реакцією з сульфоталеїновими барвниками.

Виходячи з даних про розчинність димедролу та сульфоталеїнових барвників, проведено підбір розчинника для даної реакції. Експериментально встановлено, що найдоцільнішим є використання ацетону в якості розчинника, а бромтимолового синього – у якості реагента.

Імовірно, в результаті реакції між димедролом, що має надлишок електронної густини на атомі азоту, та БТС, що виступає донором протонів, утворюється комплекс з переносом заряду. Про це свідчить поява нової смуги поглинання при 400 нм, що відсутня на спектрі реагента (рис. 1).

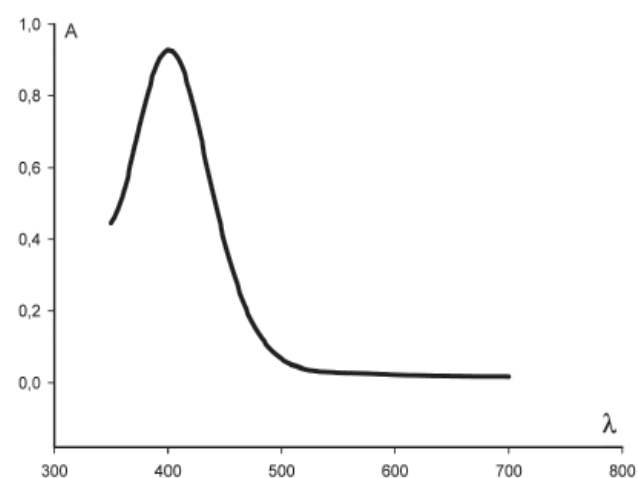


Рис. 1. Спектр поглинання продукту реакції бромтимолового синього з димедролом.

Отже, БТС реагує з димедролом у ацетоновому середовищі з утворенням забарвленого продукту жовтого кольору з максимумом світлопоглинання при 400 нм.

Оптимальну кількість реагента обрано, виходячи з максимального виходу продукту реакції. Температурний і часовий режими у цьому випадку не потребували корекції – реакція перебігає швидко і при кімнатній температурі.

Розраховані значення межі виявлення та молярного коефіцієнта (0,709 мкг/мл та $2,056 \cdot 10^{-4}$ відповідно) свідчать про високу чутливість реакції.

Валідація аналітичної методики

За вимогами ДФУ проведено процедуру валідації для розробленої методики. Основні валідаційні характеристики, зокрема лінійність, прецизійність, правильність і робастність, встановлено за стандартизованою процедурою валідації методом стандарту [10].

Лінійна залежність. Лінійність визначали у межах концентрацій, що відповідають 80–120% від номінального вмісту таблеток.

Основні показники лінійної залежності наведено у таблиці 1, з якої видно, що лінійність методики підтверджується у всьому діапазоні зазначених концентрацій.

Таблиця 1

Основні параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ПАТ «Луганський хімфармзавод»			
$b \pm (s_b)$	0,3910 \pm (0,0004)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0012 \pm (0,0006)	$a \leq \Delta a = t(95\%; 3) \cdot S_a = 0,0014$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,0365	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 3) = 1,360$	відповідає
r	1,0000	$\geq 0,9963$	відповідає
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ОВХФП «Біостимулятор»			
$b \pm (s_b)$	2,4666 \pm (0,0365)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0294 \pm (0,0422)	$a \leq \Delta a = t(95\%; 3) \cdot S_a = 0,0993$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,190	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%; 3) = 1,360$	відповідає
r	0,9997	$\geq 0,9963$	відповідає

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення досліджуваних лікарських препаратів (n=9, p=0,95)

Вміст	Метрологічні характеристики			
	\bar{X}	S	RSD	$\Delta_{x,r} \leq \Delta_{As}(\%)$
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ПАТ «Луганський хімфармзавод»				
0,05 г	0,0499	4,58 \cdot 10 ⁻⁴	0,918	1,70 < 3,20
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ОВХФП «Біостимулятор»				
0,05 г	0,0500	2,74 \cdot 10 ⁻⁴	0,548	1,02 < 3,20

Таблиця 3

Визначення правильності методики із застосуванням методу добавок

\bar{Z}	RSD	Δ_z	$ \bar{Z}-100 \leq \Delta_x / \sqrt{n}$	$ \bar{Z}-100 \leq 0,32 \cdot \Delta_{As}$
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ПАТ «Луганський хімфармзавод»				
100,1	1,025	1,90	0,070 < 0,635	0,070 < 1,024
Таблетки «Димедрол» 0,05 г виробництва ОВХФП «Біостимулятор»				
99,79	1,130	2,10	0,210 < 0,700	0,210 < 1,024

Прецизійність методики визначали для кожної лікарської форми на рівні збіжності. Для цього в кожному випадку проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки, три повтори), а за результатами розраховували валідаційні характеристики (табл. 2). Встановлено, що у всіх випадках однобічний довірчий інтервал Δx не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності.

Правильність в обох випадках визначали методом добавок. Для цього до розчину мінімальної наважки лікарських засобів тричі додавали три різні порції розчину робочого стандартного зразка димедролу. У такий спосіб отримували по три розчини трьох концентрацій димедролу, що лежать у межах підпорядкування основному закону Бера. Далі вимірювали оптичну густину отриманих розчинів. Результати визначень можна вважати правильними, оскільки систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини не виходить за межі встановленого довірчого інтервалу (табл. 3).

Визначення *робасності* цієї методики виконано на стадії розробки. Для цього визначали стабільність аналітичних розчинів у часі та вплив кількості доданих реагентів на результати визначення. Встановлено, що досліджувані забарвлені розчини стійкі не менше 30 хв, а коливання кількості доданого реагента в межах $\pm 10\%$ не впливають на величину оптичної густини.

Висновки

Вивчено умови фотометричних реакцій сульфогалеїнових барвників з димедролом, обрано БТС в ацетоновому середовищі як оптимальний реагент для кількісного визначення димедролу і розраховано аналітичні показники чутливості реакції.

Запропоновано точну, економічну та швидку спектрофотометричну методику кількісного визначення димедролу за реакцією з БТС.

Доведено, що розроблена методика кількісного визначення димедролу, застосована на двох досліджуваних лікарських формах, за такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робасність є валідною і може використовуватись у фармацевтичних і криміналістичних аналітичних лабораторіях.

Список літератури

1. *Sevgi T.U.* Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation / *Sevgi T.U., Fikriye T.E.* // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* – 2010. – Vol. 77. – P. 324–329.
2. *Raj S.V.* Simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride in cough syrup by gas chromatography (GC) / *Raj S.V., Kapadia S.U., Argekar A.P.* // *Talanta.* – 1998. – Vol. 46. – P. 222–225.
3. *Gomez M.R.* Development and validation of a capillary electrophoresis method for the determination of codeine, diphenhydramine, ephedrine and noscapine in pharmaceuticals / *Gomez M.R., Sombra L., Olsina R.A.* // *Il Farmaco.* – 2005. – Vol. 60. – P. 85–90.
4. *Tipparat P.* Determination of diphenhydramine hydrochloride in some single tertiary alkylamine pharmaceutical preparations by flow injection spectrophotometry / *Tipparat P., Lapanantnoppakhun S., Grudpan K. et al.* // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 2002. – Vol. 30. – P. 105–112.
5. *Sabry K.* Atomic emission spectrometric determination of ephedrine, cinchonine, chlorpheniramine, atropine and diphenhydramine based on formation of ion associates with ammonium reineckate / *Sabry K.* // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* – 1999. – Vol. 22. – P. 697–702.
6. *Akram M. El-D.* Spectrophotometric determination of diphenhydramine hydrochloride in pharmaceutical preparations and biological fluids via ion-pair formation / *Akram M. El-D., Moftah A.M.* // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2010. – Vol. 3. – P. 265–270.
7. Optimization and validation of a method for the determination of caffeine, 8-chlorotheophylline and diphenhydramine by isocratic high-performance liquid chromatography: Stress test for stability evaluation / *Barbas C., Garcia A., Saavedra L. et al.* // *J. of Chromatography A.* – 2000. – Vol. 870. – P. 97–103.
8. *Basavaiah K.* Titrimetric and spectrophotometric assay of some antihistamines through the determination of the chloride of their hydrochlorides / *Basavaiah K., Charan V.S.* // *Il Farmaco.* – 2002. – Vol. 57. – P. 9–17.
9. *Шайдукова Л.К.* Классическая наркология / Шайдукова Л.К. – Казань: Институт истории им. Ш. Марджани АН РТ, 2008. – 260 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр» – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
11. *Харкевич Д.А.* Фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений / Харкевич Д.А. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 661 с.
12. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2008. – 2250 с.

Відомості про авторів:

Загородній С.Л., заочний аспірант каф. аналітичної хімії ЗДМУ, експерт науково-дослідного експертно-криміналістичного центру при ГУМВСУ в Запорізькій області.

Васюк С.О., к. фарм. н., професор каф. аналітичної хімії ЗДМУ

Надійшла в редакцію 22.04.2013 р.



А.В. Каджоян, А.П. Колесник

Прогностическое значение онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА у больных с местно распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, онкомаркеры, выживаемость, прогноз.

Несмотря на значительный прогресс в лечении немелкоклеточного рака легкого, в течение последнего десятилетия отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости больных с данной патологией. Прогностические факторы играют важную роль при планировании лечения пациентов с раком легкого. Проведено исследование прогностической значимости онкомаркеров CYFRA 21-1, РЭА у больных с немелкоклеточным раком легкого III, IV стадий и взаимосвязи уровня прогностических маркеров в сыворотке крови с клиническими характеристиками больных. Обнаружено, что объективный эффект является прогностическим суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью (HR=1,99, p=0,001). Результаты исследования показали также достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов химиотерапии, по сравнению с больными, у которых после указанного лечения CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04).

Прогностичне значення онкомаркерів CYFRA 21-1 і РЕА у хворих на місцево поширений і метастатичний недрібноклітинний рак легені

А.В. Каджоян, О.П. Колесник

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні недрібноклітинного раку легені, протягом останнього десятиліття спостережено лише незначне поліпшення виживаності хворих із зазначеною патологією. Прогностичні фактори відіграють важливу роль при плануванні лікування пацієнтів з раком легені. Виконано дослідження прогностичної значущості онкомаркерів CYFRA21-1, РЕА з недрібноклітинним раком легені III, IV стадій і взаємозв'язку рівня прогностичних маркерів у сироватці крові з клінічними характеристиками хворих. Виявлено, що об'єктивний ефект є прогностичним сурогатним маркером клінічної користі, оскільки пов'язаний з кращою виживаністю (HR=1,99, p=0,001). Результати здійсненого дослідження також показали достовірно кращу виживаність хворих, у яких відзначено зменшення вмісту CYFRA 21-1 у крові після двох курсів хіміотерапії, порівняно з хворими, у яких після зазначеного лікування рівень CYFRA 21-1 не змінився або збільшився (p=0,04).

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, онкомаркери, виживаність, прогноз.

The prognostic value of tumor markers CYFRA 21-1 and CEA in patients with locally advanced or metastatic small cell lung cancer

A.V. Kadzhoyan, A.P. Kolesnik

Despite significant progress in the treatment of non-small cell lung cancer a slight improvement in survival such patients has been noted during the last decade. Prognostic factors play an important role in treatment planning of patients with lung cancer. A study of the prognostic significance of tumor markers CYFRA 21-1, CEA in patients with III, IV stages of non-small cell lung cancer and the connection of prognostic markers level in the serum with patients' clinical characteristics were carried out. Objective effect was revealed to be a prognostic surrogate marker of clinical benefit because was associated with better survival (HR=1,99, p=0,001). The results of our study also showed a significantly better survival in patients who had a decrease of blood serum CYFRA 21-1 level after 2 courses of chemotherapy, compared with patients which had the same or elevated blood serum CYFRA 21-1 level after mentioned treatment (p=0.04).

Key words: non-small cell lung cancer, tumor markers, survival, prognosis.

Рак легкого на сегодня остается наиболее распространенным злокачественным новообразованием (1,6 млн новых случаев ежегодно) после немеланомного рака кожи и ведущей причиной онкологической смертности (1,4 млн случаев ежегодно) [1]. Проблема своевременной диагностики злокачественных новообразований (ЗН) легких не решена до настоящего времени. Практически у 2/3 первично обнаруженных больных раком легкого (РЛ) диагностируется III и IV стадии заболевания, в связи с чем подавляющее большинство из них получает консервативное лечение. Несмотря на значительный прогресс в лечении немелкоклеточного рака

легкого (НМКРЛ), в течение последнего десятилетия отмечено лишь незначительное улучшение выживаемости больных с данной патологией [2]. Выживаемость больных при нерезектабельном и метастатическом РЛ остается низкой. Так, при наличии отдаленных метастазов или опухолевого плеврита 5-летняя выживаемость не превышает 1–2% [3]. Частота полной ремиссии при использовании максимально активных лечебных программ не превышает 5% [4].

Прогностические факторы играют важную роль при планировании лечения пациентов с РЛ. Например, известно, что выживаемость пациентов тесно связана

с возрастом, потерей веса, общим статусом пациента (ECOG), стадией заболевания, гистологическим вариантом, иммуногистохимическим профилем и степенью дифференцировки опухоли на момент постановки диагноза НМКРЛ [3,5]. Однако, ввиду гетерогенности прогностических маркеров, требуется осведомленность о наиболее значимых стратификационных факторах с целью индивидуализации лечения больных с НМКРЛ [6]. Определение опухолевых маркеров в сыворотке крови у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций в настоящее время широко используется для скрининга, ранней и дифференциальной диагностики опухолей, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимого лечения (в т.ч. для своевременной коррекции лечебной тактики). Применение опухоль-ассоциированных маркеров также оправдано при длительном наблюдении за больными с целью раннего доклинического обнаружения рецидива и генерализации заболевания, а также получения прогностической информации [7–10].

В настоящее время Европейской группой по онкомаркерам (EGTM) для диагностики и контроля эффективности лечения НМКРЛ рекомендовано применять CYFRA 21-1 и РЭА [11]. Однако тесты на определение содержания данных онкомаркеров в крови больного имеют ограниченное значение, т.к. являются малочувствительными и не заменяют клинические и гистологические методы исследования в диагностике РЛ. Тем не менее, они могут быть полезны для обнаружения больных с ранними стадиями РЛ и выработки стратегии лечения НМКРЛ [3,12]. Все больше исследователей, изучающих точки приложения онкомаркеров НМКРЛ, подчеркивают клиническую значимость совместного определения CYFRA 21-1 и РЭА с целью предсказания эффективности лечения и прогноза у пациентов с местно распространенным и метастатическим НМКРЛ [12–15]. В связи с тем, что эти данные противоречивы и в настоящее время нет четких стандартов применения онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА у больных с НМКРЛ III и IV стадиями, необходимы дальнейшие исследования онкомаркеров у больных с запущенным НМКРЛ. После рассмотрения надежности прогностической информации онкомаркеров у больных с местно распространенным и метастатическим НМКРЛ, следующим шагом будет определение вопроса, как интегрировать эту информацию в терапевтическое решение [6].

Цель работы

Определение прогностической ценности онкомаркеров CYFRA 21-1, РЭА у больных с НМКРЛ III, IV стадий, а также взаимосвязи уровня маркеров в сыворотке крови с клиническими характеристиками больных.

Пациенты и методы исследования

С апреля 2011 по март 2013 года 85 больных с III и IV стадиями НМКРЛ приняли участие в исследовании, которое проводили на базе торакального отделения Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Иммунологическое исследование онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА до начала лечения проведено у 85 и 80 пациентов соответственно. У 27 пациентов CYFRA 21-1 и РЭА были также определены и после 2 курсов химиотерапии. Уровень CYFRA 21-1 и РЭА

в сыворотке крови считали повышенным, если он был $\geq 3,3$ и $\geq 9,8$ нг/мл соответственно (на основе данных предыдущих публикаций [5,15,16,]). Для оценки уровня РЭА в сыворотке крови пациента использовали иммунохимический метод с электрохемиллюминесцентной детекцией (ECLIA). Исследование проводили на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA), с использованием реагента L2KCE6. Для определения уровня содержания CYFRA 21-1 в сыворотке крови больного проводили иммуноферментный анализ с использованием антитела Anti-CYFRA 21-1 (DRG Instruments GmbH, Germany) по методологии, описанной в руководстве к определению данного маркера.

В исследовании приняли участие 76 (89%) мужчин и 9 (11%) женщин. Средний возраст больных – 61 (95%, ДИ; 59,1–62,3) год. III стадия зарегистрирована у 28 (33%) человек, IIIБ и IV стадии – у 21 (25%) и 36 (42%) больных соответственно. Общее состояние пациентов по ECOG соответствовало 0–2 баллам. Все пациенты получили стандартное химиотерапевтическое лечение первой линии, от 2 до 6 курсов (по показаниям часть пациентов получила химиотерапию второй линии). 55 (65%) больным наряду с традиционной химиотерапией проводили гормональную терапию тамоксифеном в высоких дозах. Пациенты с IIIА и IIIБ стадиями НМКРЛ получали лучевую терапию по стандартной методике. Схемы химиотерапии, методику лучевого лечения и гормонотерапию не уточняем, поскольку целью нашего исследования являлось не определение изменения уровня онкомаркеров в зависимости от методики, схемы терапии, а определение их прогностической значимости независимо от дизайна исследования и конкретного вида лечения.

Все больные имели измеряемые опухолевые очаги, ответ опухоли на лечение после каждого двух курсов оценивали по критериям RECIST.

Средний период наблюдения составил 13 месяцев. Для контроля за выживаемостью больных использовали метод прямого контакта с пациентом, а также данные областного канцер-регистра.

Оценка содержания в крови онкомаркеров (CYFRA 21-1 и РЭА) в зависимости от различных клинических характеристик анализируемой группы пациентов проведена с помощью сравнения средних двух независимых выборок и One way Anova анализа. Определение прогностической значимости клинических факторов пациентов производили с помощью Cox-регрессионного анализа. Показатели общей выживаемости рассчитывали с помощью метода Каплан-Майера. Разницу в выживаемости отдельных групп оценивали с помощью log-rank критерия. Доверительный интервал – 95%, уровень значимости определен как $p < 0,05$. Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 17,0.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки взаимосвязи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА и клинических характеристик представлены в *таблице 1*.

Как видно из таблицы, не обнаружено влияние пола, возраста, локализации опухоли, стадии заболевания, проведения лучевой терапии и объективного эффекта

Таблица 1

Связь клинических факторов с уровнем CYFRA 21-1 и РЭА в крови

Клиническая характеристика	CYFRA 21-1			РЭА		
	n	M±m	p	n	M±m	p
Пол						
Мужчины	77	8,6±1,3	0,84	72	11,6±2,2	0,46
Женщины	8	7,8±3,5		8	6,7±1,6	
Возраст						
≤ 59 лет	35	6,7±1,6	0,37	32	13,3±4,2	0,14
60-74 лет	48	10,1±1,8		46	8,7±1,4	
≥ 75 лет	2	5,1±4,2		2	31,1±24,6	
Форма						
Периферический	19	7,2±2,2	0,55	19	13,5±3,3	0,49
Центральный	66	8,9±1,5		61	10,3±2,4	
Лучевая терапия						
Проведена	49	9,2±1,7	0,34	44	10,9±3,0	0,92
Не проведена	36	6,9±1,4		36	11,3±2,3	
Стадия						
IIIA	25	7,2±2,2	0,61	26	7,2±1,8	0,06
IIIB	25	10,7±2,6		22	7,4±2,2	
IV	35	11,4±3,8		32	16,7±4,3	
RECIST						
Стабилизация	48	9,1±1,7	0,11	45	12,1±3,0	0,45
Регрессия	18	6,5±1,8		16	7,9±2,9	
Прогрессия	12	19,4±10,3		10	17,3±6,1	

после двух курсов ПХТ на уровни онкомаркеров в сыворотке крови. Однако отмечена тенденция к повышению уровня РЭА (p=0,06) при повышении стадии заболевания.

В таблице 2 отражены результаты многофакторного Соx регрессионного анализа, который показал, что пол, возраст пациентов, локализация опухоли, стадия заболевания, а также уровни CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови достоверно не влияют на общую выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ.

В ходе Соx регрессионного анализа отмечена независимая прогностическая значимость наличия объективно-

Таблица 2

Прогностическое значение клинических характеристик и уровня онкомаркеров у больных с НМКРЛ III, IV стадий

Фактор	Категория	Hazard ratio	Значение p
Пол	мужчины женщины	2,02	0,14
Возраст	≤ 59 лет 60–74 года ≥ 75 лет	0,79	0,45
Локализация	центральный периферический	0,85	0,67
стадия	IIIA IIIB IV	0,87	0,48
Лучевая терапия	проведена не проведена	0,86	0,66
Объективный эффект	стабилизация частичная регрессия прогрессия	1,99	0,001
CYFRA 21-1	≤ 3,3 > 3,3	1,01	0,07
РЭА	≤ 9,8 > 9,8	1,01	0,21

го эффекта после двух курсов ПХТ (HR=1,99, p=0,001). Также обнаружено пограничное прогностическое значение уровня в крови CYFRA 21-1 (HR=1,01, p=0,07).

Несмотря на близкие к достоверным данные о прогностической ценности CYFRA 21-1, полученные при Соx регрессионном анализе, сравнение общей выживаемости больных с высоким (>3,3 нг/мл) и низким (≤3,3 нг/мл) уровнем CYFRA 21-1 в крови при помощи метода Каплана-Майера не обнаружило клинически значимой разницы (p>0,05). Медиана выживаемости больных с высокими значениями CYFRA 21-1 до начала лечения составила 9,0±0,9, а с низким уровнем онкомаркера – 10,0±0,87 месяцев (рис. 1).

Не отмечена разница также при сравнении общей выживаемости пациентов с высоким (>9,8 нг/мл) и низким (≤9,8 нг/мл) уровнем РЭА в сыворотке крови до начала лечения (p>0,05). Медиана выживаемости больных с высокими значениями РЭА составила 9,8±0,7, а с низким уровнем онкомаркера – 9,9±0,7 месяцев (рис. 2).

Несмотря на отсутствие корреляционной связи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови с общей выживаемостью до начала консервативного лечения, на рис. 3 показана достоверно лучшая выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ (медиана выживаемости не достигнута, одногодичная выживаемость составила 68%) по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (медиана выживаемости составила 6 месяцев, показатель одногодичной выживаемости не получен) (p=0,04).

Не показал прогностическую значимость и уровень РЭА в сыворотке крови, который определяли до начала лечения, а также после двух курсов ПХТ (рис. 4).

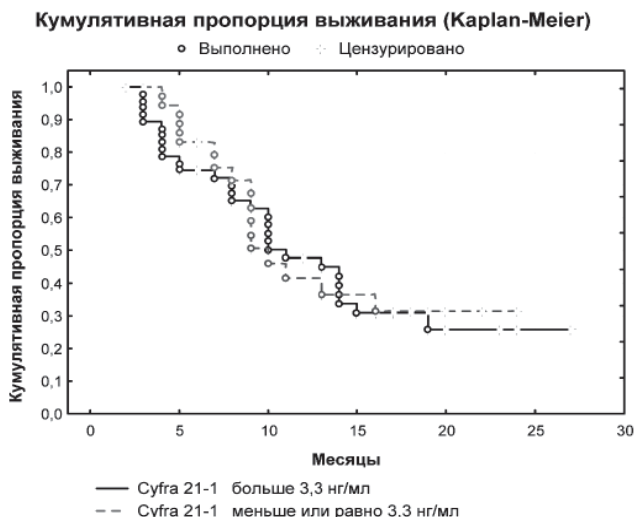


Рис. 1. Выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ с различным содержанием онкомаркера CYFRA 21-1 в сыворотке крови.

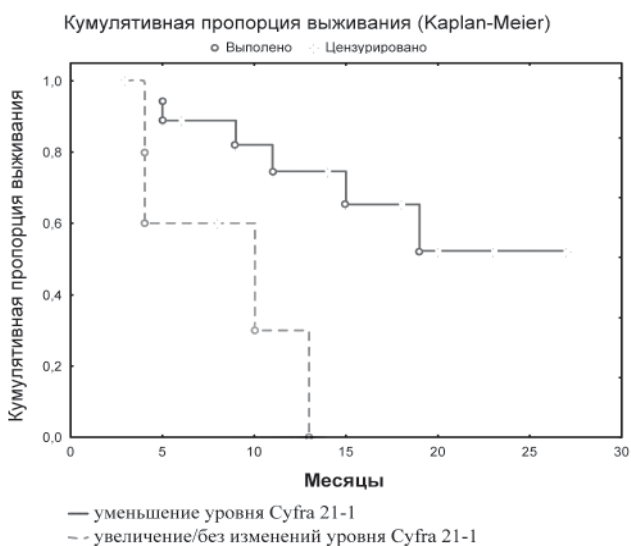


Рис. 2. Выживаемость больных с III и IV стадиями НМКРЛ с различным содержанием онкомаркера РЭА в сыворотке крови.

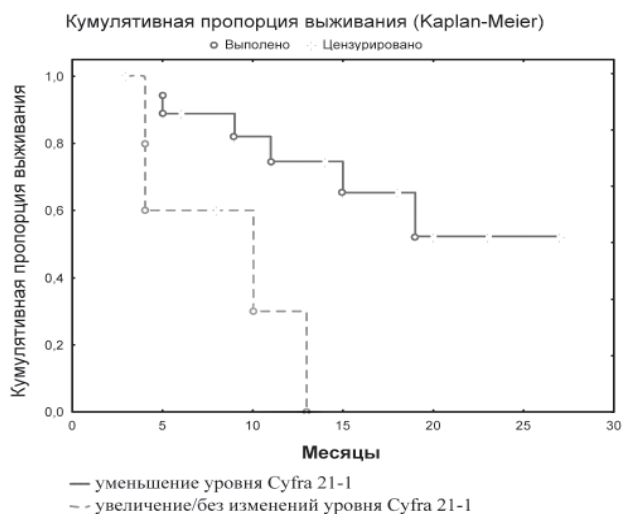


Рис. 3. Выживаемость больных при повышении или снижении уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови после 2 курсов ПХТ.

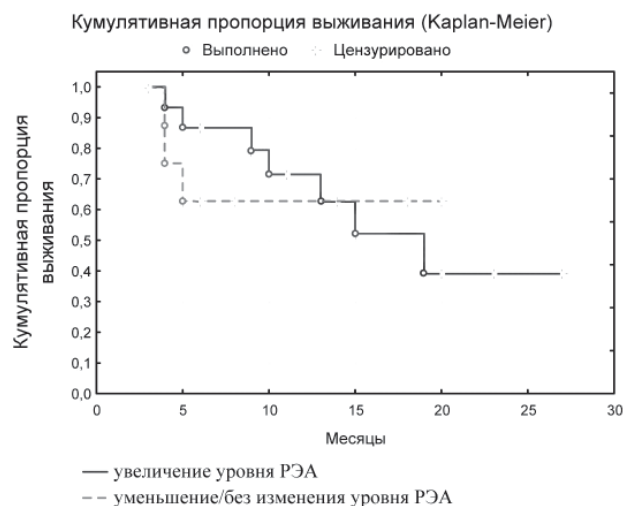


Рис. 4. Выживаемость больных при повышении или снижении уровня РЭА в сыворотке крови после двух курсов ПХТ.

Медиана выживаемости, одногодичная выживаемость в группе больных со снижением уровня РЭА после лечения составила 15,7 месяцев и 63% соответственно. Одногодичная выживаемость в группе больных, у которых после двух циклов химиотерапии уровень РЭА не изменился или увеличился, составила 62%, а медиана выживаемости не достигнута ($p=0,78$).

В настоящее время вопрос о предиктивном и прогностическом значении онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови у больных НМКРЛ III и IV стадиями остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. При оценке связи клинических факторов с уровнем CYFRA 21-1 и РЭА в крови отмечена тенденция к повышению уровня РЭА ($p=0,06$) при повышении стадии заболевания. Отсутствие достоверной связи поздних стадий заболевания с уровнем в крови CYFRA 21-1 и РЭА приводит также Volmer и соавт. [16].

Объективный ответ (ОЭ) химиотерапии является суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью. Мониторинг ОЭ после проведения химиотерапии имеет важное значение для оценки прогноза и планирования дальнейшего лечения [17]. В ходе Cox регрессионного анализа отмечена независимая прогностическая значимость наличия объективного эффекта после двух курсов ПХТ ($HR=1,99$, $p=0,001$).

Во многих публикациях рассматривается вопрос об оценке эффективности лечения НМКРЛ по динамике уровней РЭА и CYFRA 21-1. Так, Li L. и соавт. (2005 г.) показали, что у пациентов с распространенным процессом при достижении частичной регрессии опухолевого процесса (критерии RECIST) уровень РЭА снижался в 68,4% случаев, уровень CYFRA 21-1 – в 88,9% случаев [13]. При прогрессировании заболевания не зарегистрировано ни одного случая снижения уровня онкомаркеров, показатель РЭА возрастал в 59,4% случаев, показатель CYFRA 21-1 – в 76,2% случаев. Уменьшение концентрации CYFRA 21-1 в крови в динамике лечения рассматривается как благоприятный фактор, указывающий на объективный эффект и лучшую выживаемость у пациентов с распространенными формами НМКРЛ

[14,15]. С другой стороны, Namzaoui и соавт. (1997) не наблюдали корреляции между объективным эффектом и ответом маркера CYFRA 21-1 в исследовании 63 пациентов с НМКРЛ III и IV стадий [18]. Проследить связь «ответа» CYFRA 21-1 и РЭА с объективным эффектом в проведенном исследовании не представлялось возможным ввиду недостаточного количества больных и периода наблюдения.

По данным Barlési F. и соавт. (2004) [15], Robin T. Vollmer et al. (2003) [16], а также согласно результатам других крупных исследований [14,17], у пациентов с нерезектабельным НМКРЛ повышенный уровень сывороточного CYFRA 21-1 и РЭА до начала лечения является независимым негативным прогностическим фактором. При помощи Cox регрессионного анализа в настоящем исследовании обнаружено пограничное прогностическое значение уровня в крови CYFRA 21-1 (HR=1,01, p=0,07).

Несмотря на отсутствие достоверной корреляционной связи уровня онкомаркеров CYFRA 21-1 и РЭА в сыворотке крови с общей выживаемостью до начала консервативного лечения, результаты проведенного исследования доказывают достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ, по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04).

Представляется возможным принятие клинических

решений на основе динамики онкомаркеров. Например, при отсутствии «ответа» CYFRA 21-1 химиотерапия НМКРЛ может быть остановлена после двух курсов либо назначена ПХТ второй линии даже без радиологической оценки ввиду низкой выживаемости таких больных и очень низкой вероятности объективного ответа [17]. Тем не менее, необходима валидация этой информации перед ее применением в клинической практике.

Выводы

Обнаружено, что объективный эффект является прогностическим суррогатным маркером клинической пользы, так как связан с лучшей выживаемостью (HR=1,99, p=0,001). В свою очередь, мониторинг ОЭ после проведения инициальных курсов ПХТ имеет важное значение для оценки прогноза и планирования лечения.

Результаты исследования также показали достоверно лучшую выживаемость больных, у которых отмечено уменьшение содержания CYFRA 21-1 в крови после двух курсов ПХТ, по сравнению с больными, у которых после двух циклов химиотерапии уровень CYFRA 21-1 не изменился или увеличился (p=0,04). Уменьшение концентрации CYFRA 21-1 в крови в динамике лечения рассматривается как благоприятный фактор, указывающий на лучшую выживаемость у пациентов с распространенными формами НМКРЛ. Изменения в значениях CYFRA 21-1 после инициальной химиотерапии также могут быть использованы в предсказании терапевтического эффекта в тех случаях, когда визуальная оценка лечебного эффекта затруднена.

Список литературы

1. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. // GLOBOCAN 2008. Int J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
2. Рак легкого / [Пер. с англ.; под ред. П. Логригана]. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 196 с.
3. Kostas D. Prognostic Value of Serum Tumor Markers in Patients with Lung Cancer / Kostas D. Hatzakisa, Marios E. Froudarakisa et al. // Respiration. – 2002. – Vol. 69. – P. 25–29.
4. Консервативное лечение рака легкого / [Под ред. В.А. Горбуновой]. – М.: «Литтерра», 2005. – 128 с.
5. Song L.H. Prognostic factors in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer / Song L.H., Song X.R., Liu M.Q., Zhang X.Q., Zheng L., Li XJ, Liu PX // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2004. – Vol. 26. – P. 345–348.
6. Pujol J.L. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. / J.L. Pujol, O. Molinier, W. Ebert W et al. // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 2097–2105.
7. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines / S. Sharma // Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2009. – Vol. 30. – P. 1–8.
8. Waxman J. Tumor markers / J. Waxman // Quart. J. Med. – 1995. – Vol. 88. – P. 233–241.
9. Sturgeon C. NACB: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic: Quality requirements 2008 [Section 2] / C. Sturgeon, E. Hammond, S.L. Chang et al. – Режим доступа: <http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/3CAF1DC0-2E83-4BB1-8517>
10. Sokoll L.J. Clinical chemistry: Tumor markers / L.J. Sokoll, D.W. Chan. // Clinical Oncology. 3rd ed. – Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone, 2004.
11. Рекомендации EGTM (European Group on Tumour Markers) – Пе- жим доступу: <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/index2.html>
12. Uchikov A. Diagnostic value of the serum tumor markers CEA and CYFRA 21-1 in patients with non-small cell lung cancer / Uchikov A., Dimitrov I., Terzieva D., Mateva N., Kuznanova D., Batashki A. // Khirurgiia (Sofia). – 2008. – Vol. 3. – P. 18–20.
13. Li L. Clinical value of CEA and CYFRA21-1 as an assessment indicator of therapeutic efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients / L. Li, L.H. Song, S.C. Ding et al. // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2010. – Vol. 32. – P. 850–854.
14. Bo Jin. The Value of Tumor Markers in Evaluating Chemotherapy Response and Prognosis in Chinese Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / Bo Jin, Ai-mi Huang, Run-bo Zhong, Bao-hui Han // Chemotherapy. – 2010. – Vol. 56. – P. 417–423.
15. Barlési F. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer / Barlési F., Gimenez C., Torre J.P., Doddoli C., Mancini J., Greillier L., Roux F., Kleisbauer J.P. // Respir Med. – 2004. – Vol. 98. – P. 357–362.
16. Robin T. Vollmer. Serum CYFRA 21-1 in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer / Robin T. Vollmer., Ramaswamy Govindan, Stephen L. Graziano, Gary Gamble, Jennifer Garst, Michael J. Kelley, Robert H. Christenson // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 17–28.
17. Ardizzoni A. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer / A. Ardizzoni, M.A. Cafferata, M. Tiseo et al. // Cancer. – 2006. – Vol. 107. – P. 2842–2849.
18. Hamazaoui A. Usefulness of longitudinal evaluation of Cyfra21-1 variations in advanced lung cancer / Hamazaoui A., Thomas P., Castelnaud O., Roux A., Roux F., Kleisbaner I.P. // Lung cancer. – 1997. – Vol. 16. – P. 191–202.

Сведения об авторах:

Каджоян А.В., аспирант каф. онкологии ЗГМУ.
Колесник А.П., к. мед. н., доцент каф. онкологии ЗГМУ.

Надійшла в редакцію 10.05.2013 р.



А.А. Котвіцька, Є.С. Коробова

Дослідження стану фінансування фармацевтичного забезпечення дитячого контингенту населення віком до трьох років на територіальному рівні

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення, пільгові категорії, дитячий контингент населення, доступність ліків.

Наведено результати ретроспективного аналізу динаміки загальної кількості пільгового дитячого контингенту населення та, зокрема, дітей віком до трьох років, які перебували на обліку в Харківській дитячій міській поліклініці протягом 2008–2012 рр. Наведено аналіз сучасного стану фінансування фармацевтичної допомоги дитячому контингенту населення віком до трьох років відповідно до показників потреби. Визначено основні недоліки й обґрунтовано питання, що потребують подальшого вивчення та врегулювання як на державному, так і на територіальному рівні. Запропоновано шляхи подальшого вдосконалення системи фінансування фармацевтичної допомоги пільговим дитячим категоріям населення.

Исследование состояния финансирования фармацевтического обеспечения детского контингента населения в возрасте до трех лет на территориальном уровне

А.А. Котвицкая, Е.С. Коробова

Представлены результаты ретроспективного анализа динамики общей численности льготного детского контингента населения и, в частности, детей в возрасте до трех лет, которые находились на учете в Харьковской детской городской поликлинике на протяжении 2008–2012 гг. Приведен анализ современного состояния финансирования фармацевтической помощи детскому контингенту населения в возрасте до трех лет в соответствии с показателями потребности. Определены основные недостатки и обоснованы вопросы, требующие дальнейшего изучения и урегулирования как на государственном, так и на территориальном уровне. Предложены пути дальнейшего совершенствования системы финансирования фармацевтической помощи льготным детским категориям населения.

Ключевые слова: фармацевтическое обеспечение, льготные категории, детский контингент населения, доступность лекарств.

Research financing of the pharmaceutical ensuring of children population under 3 years old in the territorial level

A.A. Kotvitska, E.S. Korobova

The results of a retrospective analysis of the dynamics of the total number of preferential child segment of the population and, in particular, children under the 3 years old, who were registered at the Kharkov City Children's Polyclinic for 2008-2012, have been given in the article. The analysis of the current state of funding of pharmaceutical care of children under the 3 years old according to the indicators need have been given. The main shortcomings were marked out. The questions that require further study and resolution at the state and territorial level have been substantiated. The ways of further improvement of the system of the financing of pharmaceutical care for privileged categories of children population have been proposed.

Key words: pharmaceutical providing, privileged categories, children's contingent of the population, availability of medicines

Одним із показників ефективного функціонування системи охорони здоров'я кожної держави є забезпечення населення, зокрема його пільгового контингенту, якісною та водночас економічно доступною медичною й фармацевтичною допомогою. Нестабільність соціально-економічних відносин в Україні, недостатнє бюджетне фінансування галузі охорони здоров'я та, як наслідок, нестача коштів на відшкодування витрат для забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ) за безоплатними та пільговими рецептами є основними причинами незадовільного стану надання фармацевтичного забезпечення. Рівень фармацевтичного забезпечення пільгових категорій населення (ПКН), до яких у першу чергу належать соціально незахищені верстви населення та діти, в Україні, на жаль, не є задовільним.

Проблема забезпечення населення якісною та доступною фармацевтичною допомогою значно загострюється зі зростанням захворюваності населення, зокрема його дитячого контингенту. За даними центру медичної статистики МОЗ України, за останні п'ять років відзна-

чено тенденцію до зростання показника захворюваності та поширеності хвороб серед дитячого контингенту населення (ДКН) у середньому на 3,66% та на 2,47% відповідно [6,13].

У зв'язку із зазначеними фактами, розробка соціально-економічних підходів до оптимізації фармацевтичної допомоги пільговим категоріям ДКН в Україні є актуальним напрямком дослідження.

Необхідно зазначити, що останніми роками вітчизняні і закордонні дослідники приділяють все більшу увагу дослідженню проблем доступності фармацевтичної допомоги ПКН [1,2,8]. Серед вітчизняних науковців можна відзначити дослідження професора А.П. Гудзенка, в яких наведено результати вивчення основних проблем і шляхів удосконалення лікарського забезпечення пільгових категорій населення в промислових регіонах [1,2], а також дослідження професора А.С. Немченко щодо розробки методологічних підходів з удосконалення лікарського забезпечення пільгових груп і категорій населення в Україні [8]. Проте комплексних досліджень щодо визна-

чення проблем доступності фармацевтичної допомоги пільговим дитячим категоріям населення в Україні та шляхи їх вирішення на сьогодні не здійснено.

Дослідження є одним із етапів розробки ефективної моделі фінансового забезпечення фармацевтичної допомоги пільговим дитячим категоріям населення за умов впровадження системи реімбурсації вартості ЛЗ у структурі бюджетно-страхової моделі обов'язкового медичного страхування (ОМС) в Україні.

Мета роботи

Аналіз сучасного стану надання фармацевтичної допомоги контингенту дітей віком до трьох років на пільгових умовах на прикладі Дитячої міської поліклініки м. Харкова та обґрунтування сучасних напрямків оптимізації фармацевтичної допомоги пільговим категоріям ДКН в Україні.

Матеріали і методи дослідження

Методологічну основу дослідження складала сучасна законодавча база щодо лікарського забезпечення населення, зокрема його дитячого контингенту, та умов його фінансування; результати вивчення питань пільгового забезпечення фармацевтичною допомогою ДКН на рівні лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ).

Під час дослідження використано наступні наукові методи аналізу: соціологічний, інформаційно-аналітичний, порівняльний, а також метод копіювання первинної та статистичної інформації. Обробку даних здійснено за допомогою статистичних, економіко-математичних методів аналізу та методів сучасних комп'ютерних технологій.

Результати та їх обговорення

Відповідно до мети дослідження, на першому етапі виконали аналіз динаміки загальної кількості пільгового ДКН та, зокрема, кількості дітей віком до трьох років, які перебували на обліку в Харківській дитячій міській поліклініці протягом 2008–2012 рр. (рис. 1).



Рис. 1. Питома вага пільгової категорії ДКН на обліку в Харківській міській поліклініці №1 протягом 2008–2012 рр.

За результатами аналізу динаміки загальної кількості пільгового ДКН на обліку в Харківській дитячій міській поліклініці встановлено, що останніми роками спостерігають щорічну тенденцію до збільшення пільгового ДКН як в абсолютних, так і у відносних показниках, зокрема за рахунок збільшення кількості дітей віком до трьох років. Так, у 2009 р. порівняно з 2008 р. відбулось збільшення кількості дітей віком до трьох років на 150 осіб, що становить 4,9% приросту, в 2010 р. порівнюючи з 2009 р. кількість дітей віком до трьох років зросла на 327 осіб, що становить 10,2%. У 2011–2012 рр. ситуація щодо кількості пільгового ДКН майже не змінилась. Так, у 2011 р. порівняно з 2010 р. не відбулось жодних змін у кількості дітей пільгового контингенту, зокрема тих, які не досягли трирічного віку, а в 2012 р. порівняно з 2011 р. кількість дітей віком до трьох років збільшилась всього на 8 осіб, що становить 0,23% приросту. Отже, за п'ять років (з 2008 до 2012 рр.) відбулось збільшення кількості дітей віком до трьох років на 485 осіб (15,8%) (рис. 2).

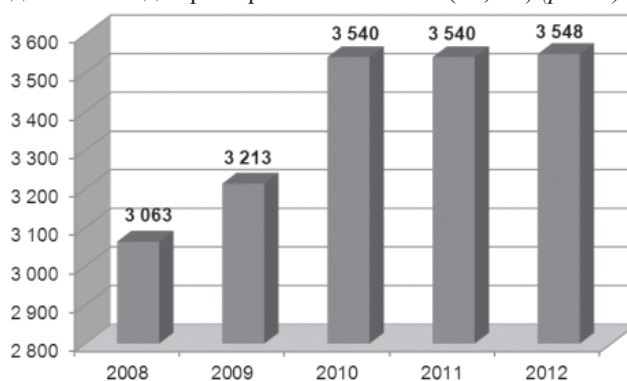


Рис. 2. Кількість дітей віком до трьох років, які перебували на обліку в Харківській міській поліклініці №1 протягом 2008–2012 рр.

Разом з тим, результати дослідження показали, що кількість дітей, які скористались правом на безоплатний відпуск ЛЗ, майже не змінюється. Так, у 2008 р. лише 7 дітей, які перебували на обліку в Харківській дитячій міській поліклініці, отримали ЛЗ за безоплатними рецептами, у 2009 р. також 7 дітей, в 2010 р. – 3 особи, в 2011 р. – 6 дітей. У 2012 р. правом на безоплатний відпуск ЛЗ скористались 4 дитини. Отже, можна стверджувати, що правом на отримання пільг користуються ті громадяни, які мають відповідну інформацію. Частку дітей віком до трьох років, які протягом 2008–2012 рр. отримували ЛЗ за безоплатними рецептами, наведено на рис. 3.

Встановлено також, що у 2008 р. з 437 осіб лише 1 дитина отримала ЛЗ за безоплатними рецептами, у 2009 – 1 з 459, у 2010 – взагалі 1 з 1180, у 2011 – 1 з 590, у 2012 – 1 з 887. На нашу думку, такий стан пільгового відпуску ЛЗ зумовлений, перш за все, обмеженістю у фінансуванні ПКН, а також низькою поінформованістю громадян про свій статус пільговиків.

З огляду на зазначене, наступним етапом здійсненого дослідження став аналіз стану фінансування пільгового забезпечення ЛЗ контингенту дітей віком до трьох років відповідно до показників потреби за останні п'ять років.

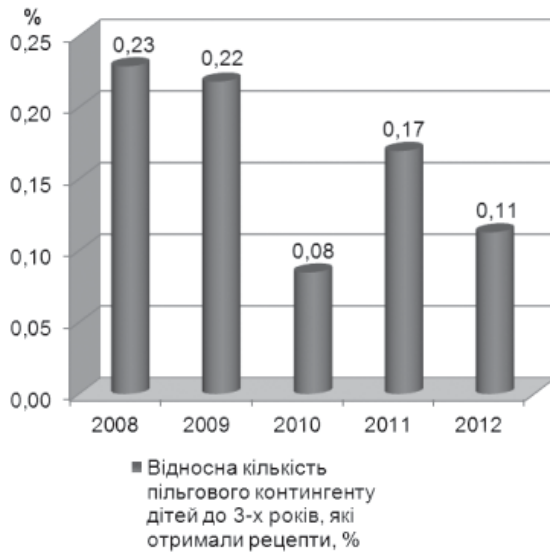


Рис. 3. Питома вага пільгового контингенту дітей віком до трьох років, які отримували рецепти протягом 2008–2012 рр.

За результатами дослідження встановлено, що останніми роками відзначається тенденція до зниження показників фінансування пільгової категорії дітей, що вивчається, відповідно до встановлених МОЗ нормативів (рис. 4).



Рис. 4. Стан фінансування пільгового забезпечення дітей віком до трьох років відповідно до показників потреби (2008–2012 рр.).

За результатами аналізу стану фінансування пільгового забезпечення ЛЗ контингенту дітей віком до трьох років відповідно до показників потреби встановлено, що потреба у фінансуванні категорії таких дітей у 2008 р. була забезпечена лише на 0,87% (0,50 грн. на одного хворого), у 2009 – на 0,56% (0,33 грн. на одного хворого), у 2010 – на 0,17% (0,19 грн. на одного хворого), у 2011 р. – на 0,15 % (0,12 грн. на одного хворого), у 2012 р. – на 0,14% (0,12 грн. на одного хворого).

Необхідно зазначити, що планові грошові видатки на фінансування пільгової категорії дітей віком до трьох

років з кожним роком зменшуються, а кількість осіб у зазначеній категорії постійно зростає, що є вкрай негативною тенденцією сьогодення.

Виходячи з результатів дослідження, визначено основні проблеми у наданні доступної фармацевтичної допомоги пільговому ДКН, основними з яких є відсутність системи ОМС та ефективних механізмів реімбурсації вартості ЛЗ; недосконалість і несвоєчасний перегляд законодавчої і нормативної бази щодо надання фармацевтичної допомоги ПКН; необґрунтованість планування та розподілу коштів для придбання ЛЗ; відсутність диференціації за обсягом компенсації у межах пільгових категорій; недостатня поінформованість ПКН про можливість отримання ЛЗ за безоплатними та пільговими рецептами.

Отже, за умов постійно зростаючої потреби ПКН, до яких у першу чергу належать найбільш вразливі верстви населення – діти, в якості наданої медичної і фармацевтичної допомоги ефективним важелем між витратами на забезпечення хворих ЛЗ та обмеженими ресурсами охорони здоров'я є впровадження системи ОМС і застосування ефективних механізмів реімбурсації вартості ЛЗ; розробка та впровадження методики розрахунку показників потреби у фармацевтичній допомозі пільговим дитячим категоріям населення з урахуванням соціально-економічної складової; введення особистого реєстру ДКН для внесення до пільгових груп або категорій та упорядкування ПКН; впровадження диференціації за обсягом компенсації у межах ПКН.

Висновки

Виконано аналіз динаміки загальної кількості пільгового ДКН та, зокрема, кількості дітей віком до трьох років, які перебували на обліку в Харківській дитячій міській поліклініці протягом 2008–2012 рр. Встановлено, що останніми роками відзначають щорічну тенденцію до збільшення пільгового ДКН як в абсолютних, так і у відносних показниках, зокрема за рахунок збільшення кількості дітей віком до трьох років.

Проаналізовано стан фінансування пільгового забезпечення ЛЗ дітей до трьох років відповідно до показників потреби протягом 2008–2012 рр. Встановлено, що планові грошові видатки на фінансування пільгового ДКН віком до трьох років з кожним роком зменшуються, а кількість осіб у зазначеній категорії постійно зростає, що є вкрай негативною тенденцією сьогодення.

Запропоновано шляхи подальшого удосконалення системи фінансування фармацевтичної допомоги пільговим дитячим категоріям населення, зокрема впровадження системи ОМС і застосування ефективних механізмів реімбурсації вартості ЛЗ; розробка та впровадження методики розрахунку показників потреби у фармацевтичній допомозі пільговим дитячим категоріям населення з урахуванням соціально-економічної складової; введення особистого реєстру ДКН для внесення до пільгових груп або категорій та упорядкування ПКН; впровадження диференціації за обсягом компенсації у межах ПКН.

Список літератури

1. *Гудзенко А.П.* Проблемы и пути усовершенствования лекарственного обеспечения льготных категорий населения в промышленных регионах / А.П. Гудзенко, В.М. Толочко // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Мат. міжнар. наук.-практ. конф., 26 березня 2003 р. – Харків, 2003. – С. 202–204.
2. *Гудзенко О.П.* Організаційні особливості лікарського забезпечення пільгових категорій населення в умовах ринку / О.П. Гудзенко, В.М. Толочко // Вісник фармації. – 2002. – №3. – С. 58–61.
3. *Жилка К.І.* Державна політика України в охороні здоров'я дітей в сучасних умовах реформування / К.І. Жилка // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я: Мат. V з'їзду спеціалістів медицини та організаторів охорони здоров'я України, 11–12 жовтня 2012 р. – К.: Книга-плюс, 2012 р. – С. 38–39.
4. Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – №22. – С. 86.
5. Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ-ВР «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>
6. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010-2011 рр.: статистично-аналітичний довідник / МОЗ України. – К., 2011. – С. 14–15.
7. *Немченко А.С.* Аналіз сучасних підходів до компенсації вартості лікарських засобів населенню та державного регулювання цін на ліки / А.С. Немченко, І.В. Кубарева // Клінічна фармація в Україні: Мат. VI Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Мін-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. ун-т. – Харків, 2007. – С. 186–187.
8. *Немченко А.С.* Методологічні підходи щодо удосконалення лікарського забезпечення пільгових груп та категорій населення в Україні / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармаком. – 2006. – №4. – С. 38–43.
9. *Немченко А.С.* Наукове обґрунтування принципів функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармаком. – 2007. – №2. – С. 94–99.
10. *Немченко А.С.* Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно міжнародних норм та стандартів / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармацевтичний журнал – 2007. – №5. – С. 11–19.
11. Постанова Кабінету Міністрів України №1303 від 17.08.1998 «Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску ЛЗ за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rada.ua>
12. Указ Президента України від 28.04.04 № 493/2004 «Шляхом європейської інтеграції» // Офіційний вісник України. – 2004. – №18. – С. 17.
13. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України 2011 р.: статистично-аналітичний довідник / МОЗ України. – Київ, 2012. – С. 165–177.

Відомості про авторів:

Котвіцька А.А., д. фарм. н., професор, зав. каф. соціальної фармації, проректор з науково-педагогічної роботи (ступеневої фармацевтичної освіти) НФаУ.
Коробова Є.С., аспірант каф. соціальної фармації НФаУ.

Надійшла в редакцію 23.04.2013 р.



Ю.В. Монайкіна, С.О. Васюк, В.В. Гладишев

Розробка та валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі для зовнішнього застосування

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, валідація,
кількісне визначення, міноксиділ,
лікарська форма.

Розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі. Методика ґрунтується на вимірюванні абсорбції розчину препарату у 0,1 М кислоті хлористоводневої за довжини хвилі 281 нм. Проведено процедуру валідації і встановлено, що опрацьована методика відповідає вимогам ДФУ, які висуваються до аналітичних методик кількісного визначення лікарських речовин у складі лікарських форм.

Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения миноксидила в лекарственной форме для наружного применения

Ю.В. Монайкіна, С.А. Васюк, В.В. Гладишев

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения миноксидила в лекарственной форме. Методика основана на измерении абсорбции раствора препарата в 0,1 М кислоте хлористоводородной при длине волны 281 нм. Выполнена процедура валидации и установлено, что данная методика соответствует требованиям ГФУ, предъявляемым к методикам количественного анализа лекарственных веществ в составе лекарственных форм.

Ключевые слова: спектрофотометрия, валидация, количественное определение, миноксидил, лекарственная форма.

Development and validation of spectrophotometric method for quantitative determination of minoxidil in a dosage form for topical use

J.V. Monaykina, S.O. Vasjuk, V.V. Gladishev

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of minoxidil in pharmaceutical substances is developed. The method is based on measurement of absorption of minoxidil solutions in 0,1 M hydrochloric acid at 281 nm. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopeia.

Key words: spectrophotometry, validation, quantitative determination, minoxidil, drug formulation.

Міноксиділ – вискоєфективний лікарський препарат, що використовується для лікування андрогенної алопеції [1]. Асортимент косметичних і лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входить ця лікарська речовина, постійно розширюється, тому актуальним питанням для сучасного фармацевтичного аналізу є вдосконалення існуючих і розробка нових методик контролю якості лікарських форм міноксиділу.

Згідно з Британською Фармакопеею [2], кількісне визначення міноксиділу у лосьйоні для зовнішнього застосування здійснюють способом неводного титрування з потенціометричним фіксуванням точки кінця титрування. Фармакопея Сполучених Штатів Америки визначає рідинну хроматографію як спосіб кількісного аналізу міноксиділу у лікарських формах [3]. У спеціалізованій літературі також описано методи, що ґрунтуються на використанні капілярного електрофорезу та міцелярної електрокінетичної капілярної хроматографії [4,5]. Відоме визначення міноксиділу у лікарських формах і біологічних рідинах за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії із застосуванням УФ- та мас-спектрометричної детекції [6,7]. Щодо спектрофотометричних методик кількісного аналізу фармацевтичних препаратів міноксиділу, то вони представлені методом фотометричного титрування та проточно-інжекційним

методом на основі редокс-реакції взаємодії міноксиділу з перманганатом калію [8,9]. Потрібно зазначити, що описані у науковій літературі хроматографічні методики кількісного аналізу міноксиділу застосовують лише за наявності дорогого обладнання, спектрофотометричні способи є досить тривалими у виконанні, а у титриметричному аналізі застосовуються токсичні розчинники, стандартизація яких потребує ще й додаткових затрат часу.

Отже, доцільним є звернення до спектрофотометричного визначення цього препарату за власним поглинанням в ультрафіолетовій ділянці спектра як до точного, експресного та доступного методу.

Мета роботи

Розробка та валідація нової спектрофотометричної методики кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі для зовнішнього застосування за власним поглинанням.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – лікарська форма міноксиділу «Minox 2» лосьон для волосся 2% 50 мл (серія 042011, Вельта ЛТД, Україна). У якості розчинника застосовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, у якості стандарту – РСЗ міноксиділу.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

Методика кількісного визначення міноксиділу в 2% лосьйоні для зовнішнього застосування. Точну наважку (0,80–1,20 мл) лосьйону вміщували в мірну колбу ємністю 100,00 мл, доводили до позначки 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої, перемішували. 1,00 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу ємністю 25,00 мл та доводили до позначки тим самим розчинником. Абсорбцію вимірювали на фоні розчинника при довжині хвилі 281 нм. Паралельно проводили визначення з 1,00 мл 0,02% розчину порівняння міноксиділу, який готували шляхом розчинення в 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої точної наважки субстанції міноксиділу, що відповідала вимогам АНД. Розрахунок вмісту діючої речовини проводили за типовою формулою.

Результати та їх обговорення

Підбір розчинника для розробки методики кількісного визначення міноксиділу за власним поглинанням здійснювали, керуючись даними про розчинність препарату, а також враховуючи доступність і нетоксичність розчинника. Відповідно до даних спеціалізованої літератури, міноксиділ є малорозчинним у воді, але розчиняється в етанолі, метанолі, пропіленгліколі, а також у кислоті хлористоводневій [1]. Як найдоступніший і нетоксичний розчинник для розробки цієї методики обрано 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

УФ-спектр міноксиділу у 0,1 М кислоті хлористоводневій характеризується двома смугами поглинання. Перша смуга спостерігається при 215–245 нм і має максимум поглинання за довжини хвилі 231 нм, друга смуга поглинання знаходиться між 265–295 нм з максимумом поглинання при 281 нм (рис. 1). Найпридатнішою для розробки методики кількісного аналізу міноксиділу визначено саме другу смугу поглинання, оскільки вона знаходиться у селективнішій області спектра і має найбільший максимум, що зменшує похибку визначення [10].

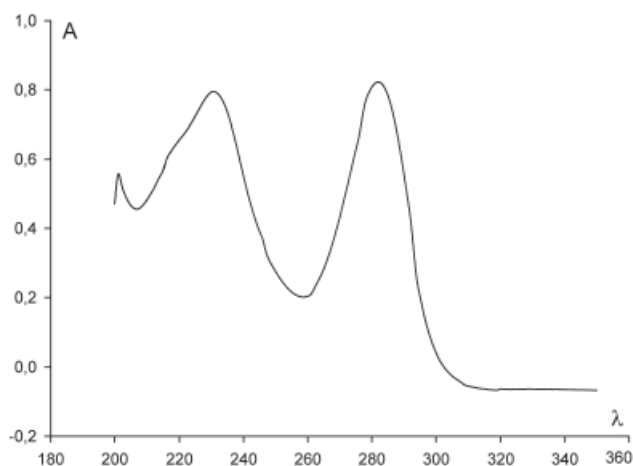


Рис. 1. УФ-спектр поглинання міноксиділу у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої.

Валідація аналітичної методики. Відповідно до вимог ДФУ проведено валідацію розробленої аналітичної методики згідно із стандартизованою процедурою валідації методик кількісного аналізу лікарських засобів методом стандарту [11,12]. У ході процедури визначено основні

валідаційні характеристики: лінійність, прецизійність, правильність, робастність.

Лінійність і діапазон застосування методики. Лінійність визначено у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону Бера, зокрема 0,64–0,96 мг/100 мл. Шляхом розведення стандартного 0,02% розчину міноксиділу в 0,1 М кислоті хлористоводневій отримували розчини з відомою концентрацією: 0,80; 0,90; 1,00; 1,10; 1,20 мл стандартного розчину вміщували в колби ємністю 25,00 мл, доводили до позначки тим же розчинником і проводили визначення за наведеною загальною методикою. На основі отриманих даних будували графік залежності абсорбції від концентрації досліджуваної речовини (рис. 2).

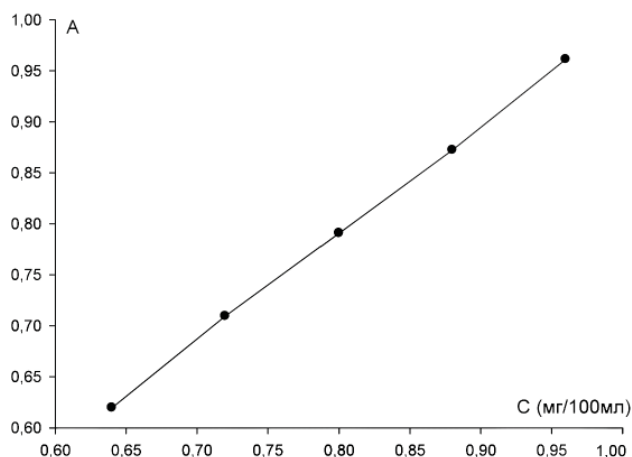


Рис. 2. Графік залежності абсорбції від концентрації міноксиділу.

Шляхом регресійного аналізу методом найменших квадратів знайдено: $y_i = 1,0579 x_i - 0,0556$. Числові показники лінійної залежності: коефіцієнти b , a , стандартні відхилення для b і a – s_b , s_a , залишкове стандартне відхилення $s_{x,0}$ (%) і коефіцієнт кореляції r наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Параметри лінійної залежності

Параметри	Значення
Рівняння регресії	$A=b \cdot X+a$
Кутовий коефіцієнт b	1,0579
Вільний член a	- 0,0556
s_b	0,0115
s_a	0,0093
Коефіцієнт кореляції r ($n=5$)	0,9998
$s_{x,0}$ (%)	0,3427

Виконання нерівності $a \leq \Delta a = t(95\%; 6) \cdot S_a$ ($0,0556 < 0,0219$) доводить відсутність систематичної похибки методу. Коефіцієнт кореляції є показником жорсткості лінійного зв'язку між величинами x та y , тобто чим ближче абсолютна величина $|r|$ до одиниці, тим менш випадкова спостережувана лінійна залежність. Згідно з літературними даними, для аналітичних цілей використовують лінійну залежність з коефіцієнтом кореляції $\geq 0,997$ [13].

Отже, розраховані числові показники свідчать, що

виконуються усі вимоги ДФУ щодо параметрів лінійної залежності, і лінійність методики підтверджується в обраному діапазоні концентрацій (80–120%).

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності. Проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки досліджуваної лікарської форми, три повтори). Абсорбцію розчину порівнювали вимірювали паралельно. Вміст міноксиділу у лікарській формі у відсотках розраховували за типовою формулою.

Відповідно до вимог ДФУ до прецизійності методик, однієї довірчий інтервал (Δ_x) не має перевищувати максимальну припустиму невизначеність аналізу ($\Delta_{As}\%$), що становить третю частину відносного допуску вмісту аналізованої речовини у лікарській формі у відсотках:

$$\Delta_{As}\% = \frac{B_H - B_L}{2} \times 0,32 \quad [12].$$

У зв'язку з тим, що монографію на лікарську форму міноксиділу не включено до ДФУ, згідно із статтею Британської Фармакопеї «Minoxidil Scalp Application», відхилення вмісту діючої речовини від заявленої кількості у лосьйоні складає 95,0–110,0% [1]. Отже, максимально припустима невизначеність аналізу ($\Delta_{As}\%$) становить 2,40%.

За результатами розраховували метрологічні характеристики: середнє значення \bar{X} , відносне стандартне відхилення (RSD), відносний довірчий інтервал окремого (Δ_x) і середнього значення (Δ_x) (табл. 2).

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі

Лікарська форма	\bar{X}	S	RSD, %	Δ_x	$\Delta_{As}\%$
«Minox 2» лосьйон міноксиділу 2% 50 мл	1,96	0,0109	0,557	2,03	2,40

Запропонована методика є точною на рівні збіжності, оскільки однієї довірчий інтервал Δ_x не перевищував максимально допустиму невизначеність аналізу ($\Delta_{As}\%$).

Список літератури

- Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle / Han J. H., Kwon O. S., Chung J. H. [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2004. – Vol. 34 (2). – P. 91–98.
- British Pharmacopeia. – London: Her Majesty's Stationery Office, 2009.
- United States Pharmacopeia 26. – USP Convention Inc. – Rockville, 2007.
- Patterson S. C. Development and validation of a procedure for the determination of minoxidil in hair-regrowth formulations using two variants of capillary zone electrophoresis. / Patterson S. C., Ramstad T., Mills K. A. // Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60 (6–7). – P. 547–554.
- A method for the determination of minoxidil in hair-regrowth formulations by micellar electrokinetic capillary chromatography. / Gibson G., Ramstad T., Mills K. A., Dunn M. J. // Il Farmaco. – 2005. – Vol. 60 (10). – P. 847–853.
- Rapid determination of minoxidil in human plasma using ion-pair HPLC. / Zarghi A., Shafaati A., Foroutan S. M., Khoddam A. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2004. – Vol. 36 (2). – P. 377–379.
- High-performance liquid chromatography-diode array and electrospray-mass spectrometry analysis of non-allowed substances in cosmetic products for preventing hair loss and other hormone-dependent skin diseases. / De Orsi D., Pellegrini M., Pichini S. [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2004. – Vol. 48 (3). – P. 641–648.
- Fast determination of minoxidil by photometric flow titration. / de Sousa R. A., Semaan F. S., Baio J. A. F., Cavalheiro E. T. G. // Eclética Química. – 2005. – Vol. 30 (3). – P. 79–84.
- Determination of minoxidil by bleaching the permanganate carrier solution in a flow-based spectrophotometric system. / de Sousa R. A., Semaan F. S., Cervini S., Cavalheiro E. T. G. // Analytical Letters. – 2011. – Vol. 44 (1–3). – P. 349–359.
- Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализу / Булатов М.И., Калинин И.П. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: PIPEG, 2001. – С. 58–68.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – С. 85–101.
- Analytical method validation and instrument performance verification / [ed. by Chung Chow Chan et al.]. – John Wiley & Sons, Inc. – 2004. – P. 11–51.

Відомості про авторів:

Монайкіна Ю.В., к. фарм. н., асистент каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії ЗДМУ.
Гладишев В.В., д. фарм. н., професор, зав. каф. технології ліків ЗДМУ.

Таблиця 3

Визначення правильності результатів кількісного визначення міноксиділу у лікарській формі

Лікарська форма	Взято, мг/100 мл	Добавка, мг/100 мл	Z'	$\bar{Z} \pm \Delta_Z$	$ \bar{Z} - 100 $
«Minox 2» лосьйон міноксиділу 2% 50 мл	0,640	0,100	99,67	99,78 $\pm 0,419$	0,220
	0,640	0,200	99,70		
	0,640	0,300	99,97		

Примітка: * – середнє для трьох визначень.

Правильність. Для встановлення правильності методики використано метод добавок, у ході якого до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості стандартного розчину міноксиділу та тричі аналізували.

Згідно з ДФУ, результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто справжнє значення величини, що визначається, потрапляє у встановлений довірчий інтервал. Отже, запропонована методика є правильною, оскільки, як видно з таблиці 3, відхилення \bar{Z} від 100% не перевищує свій довірчий інтервал.

Для перевірки робастності методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Випробовуваний розчин і розчин порівняння є стійкими протягом щонайменше 30 хв.

Висновки

Розроблено нову чутливу, економічну та експресну спектрофотометричну методику кількісного визначення міноксиділу в лікарській формі для зовнішнього застосування за власним поглинанням. Проведено валідацію запропонованої методики і доведено її відповідність вимогам ДФУ за основними валідаційними характеристиками: лінійністю, збіжністю, правильністю та робастністю.



И.В. Ольхова, В.В. Трохимчук

Фармацевтический мониторинг основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения гастритов и дуоденитов у детей

Одесский национальный медицинский университет

Ключевые слова:

фармацевтический рынок,
препараты, гастрит, дуоденит,
дети.

Представлены результаты фармацевтического мониторинга основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения гастритов и дуоденитов у детей в возрасте от 0 до 17 лет, в соответствии с протоколами лечения данной нозологической формы. Динамика цен, коэффициентов ликвидности и адекватности платежеспособности рассмотрена за период 2011–2013 гг.

**Фармацевтичний моніторинг основних груп лікарських препаратів,
що застосовуються для лікування гастритів і дуоденітів у дітей**

І.В. Ольхова, В.В. Трохимчук

Наведено результати фармацевтичного моніторингу основних груп лікарських препаратів, що застосовуються для лікування гастритів і дуоденітів у дітей віком від 0 до 17 років, відповідно до протоколів лікування цієї нозологічної форми. Динаміку цін, коефіцієнтів ліквідності й адекватності платоспроможності розглянуто за період 2011–2013 рр.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, препарати, гастрит, дуоденіт, діти.

Pharmaceutical monitoring of the main groups of drugs used in the treatment of gastritis and duodenitis in children

I.V. Olkhova, V.V. Trokhimchuk

The results of monitoring of major pharmaceutical groups of drugs used for the treatment of children with gastritis and duodenitis aged 0-17 years, in accordance with the protocols of treatment of this nosology, are presented in this article. The dynamics of price, coefficients of liquidity and solvency adequacy were considered for the 2011–2013 period.

Key words: pharmaceutical market, drugs, gastritis and duodenitis, children.

Одной из важных социальных проблем в современном мире является состояние здоровья детского населения. В Украине выработана и реализуется четкая государственная политика по охране материнства и детства, сохранения здоровья детей и женщин репродуктивного возраста, которая базируется на основных стратегических международных документах, законах, указах Президента Украины, постановлениях и распоряжениях Кабинета Министров Украины, отраслевых нормативных документах. Тенденция роста детской гастроэнтерологической патологии наблюдается во всех странах мира, что связано с воздействием на организм ребенка многочисленных факторов различного происхождения. В целом, заболеваемость детей гастритом и дуоденитом с каждым годом постепенно снижается, однако остается на достаточно высоком уровне. По данным специализированной литературы, у большинства детей чаще всего (более 65%) отмечают гиперацидные (нормоацидные) хронические гастриты (ХГ) или гастро-дуодениты (ХГД) [1,4].

Европейская хартия прав пациентов провозглашает, что каждый имеет право на доступность медицинских услуг, в которых нуждается по состоянию здоровья. Медицинские службы должны гарантировать равный доступ для всех, без дискриминации по признакам наличия финансовых ресурсов, места проживания, вида заболевания или времени обращения за помощью [3,5].

Немаловажную роль в доступности лечения для пациентов играет цена препаратов, представленных на

фармацевтическом рынке. Мониторинг цен на лекарственные средства (ЛС) проводится с целью изучения уровня, структуры, динамики изменения цен и внесения предложений по улучшению ценовой ситуации [2].

Цель работы

Фармацевтический мониторинг оптовых цен на основные группы ЛС, применяемых для лечения гастритов и дуоденитов у детей в Украине за 2011–2013 гг., а также анализ их доступности для потребителей.

Материалы и методы исследования

Для мониторинга оптовых цен на исследуемые ЛС использовали данные прайс-листов ведущих оптовых фирм Украины: «АВС Логистик Парк» (Киев), «Альба Украина» (Киев), «БадМ» (Днепропетровск), «Вента ЛТД» (Днепропетровск), «Оптим-фарм» (Киев), «Фармако» (Киев), «Фармпланета» (Киев) и др. за 2011–2013 гг. Во время работы использовали такие методы: контент-анализ, статистический, графический.

Результаты и их обсуждение

После предварительного анализа основных фармакотерапевтических групп ЛС для лечения детей с гиперацидным ХГ (ХГД), ассоциированным с *H. pylori*, в соответствии с клиническими протоколами проведен мониторинг ценовой политики на данные препараты. По результатам анализа прайс-листов установлена относительная стабильность предложений ЛС за исследуемый период. Количество препаратов, присутствующих на оптовом рынке в 2011–2013 гг., оставалось стабильным и не превышало 140 наименований.

В каждом анализируемом году препараты отечественного производства составляли в среднем около 30%.

Провели расчеты средних оптовых цен по всем торговым названиям исследуемых ЛС по 14 международным непатентованным наименованиям (INN).

На рис. 1 изображена динамика средних оптовых цен на примере наиболее назначаемых и дорогих препаратов по 6 INN, которые представлены на рынке как отечественными, так и зарубежными производителями. Средние оптовые цены на все исследуемые препараты находятся в постоянной динамике.

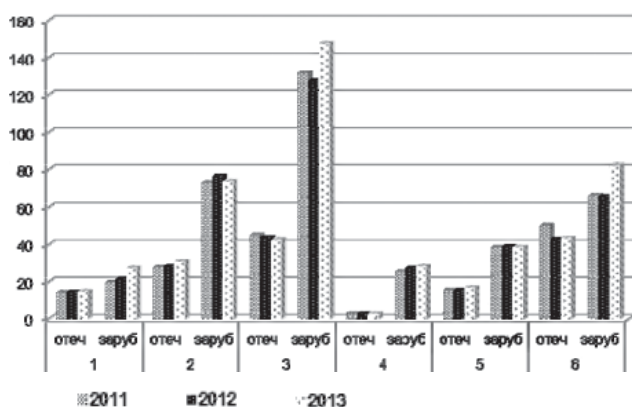


Рис. 1. Динамика средней цены на препараты отечественного и зарубежного производства.

Из рис. 1 видно, что средние цены на представленные отечественные препараты ниже в сравнении с препаратами зарубежного производства. Наиболее высокими ценами характеризуются препараты висмута субцитрата коллоидного зарубежного производства.

Далее для каждого из препаратов рассчитан коэффициент ликвидности цены (K_{liq}), который отражает состояние конкуренции на определенном фармацевтическом рынке в конкретном периоде и частично может характеризовать доступность препаратов. Величину K_{liq} (1) рассчитывали по формуле:

$$K_{liq} = (P_{i\max} - P_{i\min}) / P_{i\min} \quad (1),$$

где $P_{i\max}$ – максимальная оптовая цена i-препарата, грн.; $P_{i\min}$ – минимальная оптовая цена i-препарата, грн.

Результаты анализа представлены в таблице 1. Величина K_{liq} большинства препаратов не превышает 0,5, что подтверждает корректность и этичность операторов рынка по отношению к потребителям.

Коэффициенты ликвидности только трех препаратов, а именно Амоксициллин Солютэб-Нортон табл. растворимые со вкусом апельсина по 250 мг №20, Амоксициллин Солютэб-Нортон табл. растворимые со вкусом апельсина по 500 мг №20, Амоксициллин Солютэб-Нортон табл. растворимые со вкусом ананаса по 500 мг №20 производителя Юнимакс Лабораториес (Индия) превышают значение 0,5 и соответственно равны $K_{liq} = 0,78; 1,30$ и $1,40$.

Таблица 1

Результаты расчета коэффициентов ликвидности цены на ЛС за 2011–2013 гг.

Величина коэффициента ликвидности	Производители	2011 г.		2012 г.		2013 г.	
		Кол-во препаратов	%	Кол-во препаратов	%	Кол-во препаратов	%
$K_{liq} \leq 0,15$	Зарубежные	76	55,9	91	66,4	82	62,1
	Отчественные	34	25,0	32	23,3	33	25,0
$0,16 \leq K_{liq} \leq 0,50$	Зарубежные	16	11,8	7	5,1	9	6,8
	Отчественные	7	5,1	7	5,1	8	6,1
$K_{liq} \geq 0,51$	Зарубежные	3	2,2	-	-	-	-
	Отчественные	-	-	-	-	-	-
Всего		136	100	137	100	132	100

Таблица 2

Коэффициент адекватности платежеспособности

INN ЛС	2011		2012		2013	
	1	2	1	2	1	2
Амоксициллин	0,47	0,65	0,50	0,74	0,49	0,90
Рокситромицин	1,01	0,70	1,05	0,72	-	0,68
Кларитромицин	0,91	2,38	0,97	2,62	1,01	2,41
Азитромицин	1,04	1,84	1,10	1,97	1,14	1,61
Фуразолидон	0,07	-	0,06	-	0,05	-
Висмута субцитрат коллоидный	1,48	4,31	1,49	6,64	1,38	4,85
Ранитидин	0,19	0,57	0,31	1,18	0,19	0,87
Фамотидин	0,09	0,83	0,14	1,43	0,09	0,93
Омепразол	0,51	1,27	0,81	2,04	0,56	1,27
Пантопразол	1,64	2,17	2,21	3,41	1,41	2,69
Алюминия фосфат	-	1,71	-	2,63	-	2,02
Комбинации простых солей алюминия и магния	-	1,22	-	1,97	-	1,33
Фамотидин+кальция карбонат+ магния гидроксид	-	0,56	-	0,89	-	0,58
Нифурател	-	-	-	-	-	3,79

Примечание: 1 – отечественные производители; 2 – зарубежные производители.



Рис. 2. Коэффициент адекватности платежеспособности за 2013 г.

Далее рассчитан коэффициент адекватности платежеспособности ($K_{a.s.}$), показатель которого (табл. 2) характеризует доступность препаратов и гарантирует их продажу в условиях низкого спроса. Величину $K_{a.s.}$ (2) вычисляли по формуле:

$$K_{a.s.} = \bar{P}_i / W_{a.w.} \times 100\% \quad (2),$$

где \bar{P}_i – средняя цена i -препарата, грн.;

$W_{a.w.}$ – средняя заработная плата за определенный период, грн.

Величина $K_{a.s.}$ большинства препаратов имела тенденцию к увеличению в 2012 г. и к уменьшению в 2013 г., что характеризует повышение доступности данных ЛС потребителям в 2013 г.

Величина $K_{a.s.}$ препаратов фуразолидона стабильно уменьшалась на протяжении исследуемого периода, а препаратов амоксициллина зарубежного производства и рокситромицина, кларитромицина, азитромицина отечественного производства стабильно увеличивались.

На рис. 2 представлена сравнительная характеристика величины $K_{a.s.}$ исследуемых препаратов в 2013 г.

Данные, приведенные на рис. 2, иллюстрируют, что наиболее доступными для населения являются препараты отечественного производства, наименее доступными – препараты висмута субцитрата коллоидного и нифуратела зарубежного производства.

Выводы

Количество основных препаратов, применяемых для лечения гастритов и дуоденитов у детей, на оптовом фармацевтическом рынке Украины в 2011–2013 гг. оставалось стабильным и не превышало 140 наименований.

Средние оптовые цены на все исследуемые препараты незначительно изменяются с учетом стабилизации фармацевтического рынка.

Величина K_{liq} большинства препаратов не превышает 0,5, что характеризует корректность и этичность операторов фармацевтического рынка по отношению к потребителям.

Величина $K_{a.s.}$ большинства препаратов имела тенденцию к уменьшению в 2013 г., что повышает показатели доступности данных ЛС.

Список литературы

1. Діти, жінки в Україні: Стат. збірник / Державна служба статистики України / [Відп. ред. І.В. Качалова]. – К.: ДП «Інформаційно-аналітичне бюро», 2012. – 349 с.
2. Горбунова Е. На чьи плечи ляжет возможный мониторинг цен на препараты? [Электронный ресурс] / Е. Горбунова // Ежедневник «Аптека». – 2013. – №881 (10). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/218121>.
3. Єрмолова Ю.В. Педіатрична галузь у період медичних реформ: надбання і проблемні питання [Електронний ресурс] / Ю.В. Єрмолова // Український медичний часопис. – 2013. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/55923/pediatricna-galuz-u-period-medichnix-reform-nadbannya-i-problemni-pitannya>
4. К вопросу о терапии кислотозависимых заболеваний органов пищеварения у детей на современном этапе / И.Л. Бабий, Е.А. Калашникова, И.Н. Федчук, В.И. Величко // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №1. – С. 132–134.
5. European charter of patients' rights. Basis document. Rome, November 2002. – Can be found online at: http://ec.europa.eu/health/ph_overview/co_operation/mobility/docs/health_services_co108_en.pdf

Сведения об авторах:

Ольхова И.В., ассистент каф. организации и экономики фармации ОНМедУ.

Трохимчук В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ОНМедУ.

Надійшла в редакцію 30.04.2013 р.



К.П. Портна, С.О. Васюк

Кількісне визначення глюкозаміну в лікарських формах спектрофотометричним методом

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:

спектрофотометрія, глюкозамін,
натрієва сіль
1,2-нафтохінон-4-сульфофосфат,
кількісне визначення.

Розроблено нову спектрофотометричну методику кількісного визначення глюкозаміну в лікарських формах, що ґрунтується на вимірюванні абсорбції водних розчинів глюкозаміну при 510 нм. Методика відповідає вимогам ДФУ за такими валідаційними характеристиками, як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність і робастність.

Количественное определение глюкозамина в лекарственных формах спектрофотометрическим методом

Е.П. Портная, С.А. Васюк

Разработана новая спектрофотометрическая методика количественного определения глюкозамина в лекарственных формах, основанная на измерении абсорбции водных растворов глюкозамина при 510 нм. Методика отвечает требованиям ГФУ по таким валідаційним характеристикам, как специфичность, линейность, точность, правильность и робастность.

Ключевые слова: спектрофотометрия, глюкозамин, натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфофосфата, количественное определение.

Quantitative determination of glucosamine in pharmaceutical formulations by spectrophotometric method

K.P. Portna, S.O. Vasyuk

A new spectrophotometric method for the quantitative determination of glucosamine in pharmaceutical formulations is developed. This method is based on measurement of aqueous glucosamine solutions absorption at 510 nm. The proposed method is valid according to the validation requirements of Ukrainian Pharmacopoeia.

Key words: spectrophotometry, glucosamine, 1,2-naphthoquinone-4-sulfonic acid sodium salt, quantitative determination.

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки та практики ринок лікарських препаратів невинно розширюється. Зважаючи на те, що препарати глюкозаміну на фармацевтичному ринку України з'явилися відносно недавно, забезпечення контролю якості лікарських форм, що містять глюкозамін, є актуальною проблемою сучасності.

Дані наукової літератури свідчать про використання радіометрії [1], потенціометрії [2], ВЕРХ [3–5] для кількісного визначення глюкозаміну. Є відомості відносно спектрофотометрії глюкозаміну як в УФ-області, так і у видимій ділянці спектру [6]. При детальному розгляді зазначених методик стає очевидним, що в більшості випадків їх значними недоліками є тривалість процедури прободготовки або процедури аналізу, невисока чутливість і селективність визначення або висока вартість обладнання та його недоступність для регіональних лабораторій з контролю якості. Тому розробка нових, точних і експресних методів кількісного визначення цієї речовини у складі лікарських форм є безпосередньою необхідністю на етапі забезпечення належного контролю якості ліків.

Мета роботи

Розробка та валідація зручної, економічної, чутливої методики кількісного визначення глюкозаміну в лікарських формах за реакцією з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфофосфату та встановлення стехіометричних співвідношень компонентів реакційної суміші глюкозамін – реагент.

Матеріали і методи дослідження

Для здійснення дослідження використано РСЗ глюкозаміну гідрохлориду (серія ЕС № 2000-638-1); лікар-

ські засоби: порошок для приготування розчину для перорального застосування у пакетиках «Артифлекс» 4,0/1,5 г глюкозаміну сульфату (Фармацевтична фабрика «Здоров'я», м. Харків, Україна), капсули «Терафлекс» 0,5 г глюкозаміну гідрохлориду (BayerHealthCare, США), таблетки «Хондромакс гербал» MAXHEALTH 0,5 г глюкозаміну гідрохлориду («Фармекс», Україна), серії 70511, 111016 та 0980511 відповідно.

У якості реактивів і розчинника використовували натрієву сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфофосфату кваліфікації хч, 0,01 М розчин NaOH, воду очищену.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, водяна баня Memmert WNB 7-45, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення глюкозаміну гідрохлориду

Аліквотну частину (0,0015 г) водного розчину глюкозаміну вміщують у мірну колбу місткістю 25,00 мл, обробляють 2,00 мл 0,5% водного розчину натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфофосфату, 3,00 мл 0,01 М розчину NaOH, перемішують. Отриманий розчин нагрівають 3 хв на водяній бані при температурі 65°C, охолоджують і доводять очищеною водою до позначки. Абсорбцію досліджуваного розчину вимірюють на фоні компенсацийного розчину, що не містить досліджуваної речовини, при 510 нм.

Визначення глюкозаміну в лікарських формах

При визначенні глюкозаміну в капсулах «Терафлекс» і таблетках «Хондромакс гербал» точну наважку капсульної (0,0580–0,0968 г) або таблеткової маси (0,0864–0,144 г) вміщують у мірну колбу місткістю 25,00 мл, доводять водою до позначки, отриманий розчин фільтрують. 1,00 мл

отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 25,00 мл, додають необхідну кількість реагенту, розчину NaOH, перемішують. Отриману реакційну суміш нагрівають на водяній бані, охолоджують і доводять очищеною водою до позначки. При визначенні глюкозаміну в пакетиках «Артифлекс» весь вміст саше (1,5 г/4,0 г) переносять у мірну колбу на 100,0 мл, доводять очищеною водою до позначки, перемішують. Отриманий розчин (5,00 мл) вміщують у мірну колбу місткістю 50,00 мл, доводять водою до позначки й надалі аналізують за загальною методикою кількісного визначення. Паралельно проводять дослід з розчином порівняння.

Абсорбцію досліджуваного розчину та розчину порівняння вимірюють на фоні компенсаційного розчину, що не містить досліджуваної речовини, за довжини хвилі 510 нм. Розрахунок кількісного вмісту глюкозаміну в лікарських формах проводять за типовою формулою. У випадку лікарських форм, де до складу входить глюкозаміну сульфат, а в розчин порівняння – глюкозаміну гідрохлорид, в формулу додається коефіцієнт перерахунку з урахуванням молекулярних мас.

Результати та їх обговорення

Для розробки методик кількісного визначення глюкозаміну на основі реакції з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти вивчали фактори, що впливають на характер спектру поглинання та повноту утворення продуктів реакції (за величиною оптичної густини), зокрема природу розчинника, кількість реагента, рН реакційної суміші, час і температуру нагрівання, стійкість продуктів реакції в часі.

Експериментально встановлено, що реагент взаємодіє

з глюкозаміном у водному середовищі з утворенням забарвленої сполуки з максимумом світлопоглинання при 510 нм. При цьому оптимальна кількість 0,5% реагента, необхідна для утворення продукту реакції з максимальною оптичною густиною, складає 2,00 мл (рис. 1).

Експериментально встановлено, що обов'язковими умовами успішного перебігу реакції між реагентом і лікарською речовиною є створення лужного середовища та нагрівання на водяній бані. Оптимальну кількість 0,01 М розчину NaOH (рис. 2), час (3 хв) та температуру нагрівання (рис. 2) встановлено експериментально за максимальною оптичною густиною.

Як видно на рис. 1 (II), величина оптичної густини продуктів реакції глюкозаміну гідрохлориду з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти стабільна протягом щонайменше 30 хв.

Отже, інтенсивність забарвлення продуктів реакції натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти з глюкозаміном залежить від природи розчинника, об'єму реагента, рН реакційної суміші, температури та часу нагрівання.

Значення молярного коефіцієнта абсорбції ($1,13 \cdot 10^3$) та межа виявлення (9,53 мкг/мл) свідчать про достатню високу чутливість реакції.

Експериментально встановлені оптимальні умови перебігу реакції глюкозаміну з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти покладено в основу розробки спектрофотометричних методик кількісного визначення глюкозаміну в складі лікарських препаратів.

Встановлення стехіометричних співвідношень компонентів реакційної суміші глюкозамін – натрієва сіль

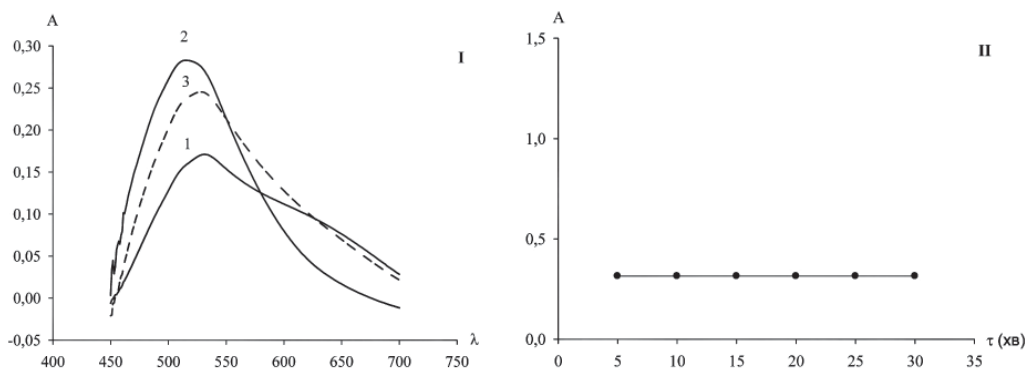


Рис. 1. Спектри поглинання продукту реакції глюкозаміну з натрієвою сіллю 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти.

Примітки: 1 – 1,00 мл реагента; 2 – 2,00 мл; 3 – 3,00 мл (I); графік залежності оптичної густини продуктів реакції глюкозаміну гідрохлориду з реагентом від часу (II).

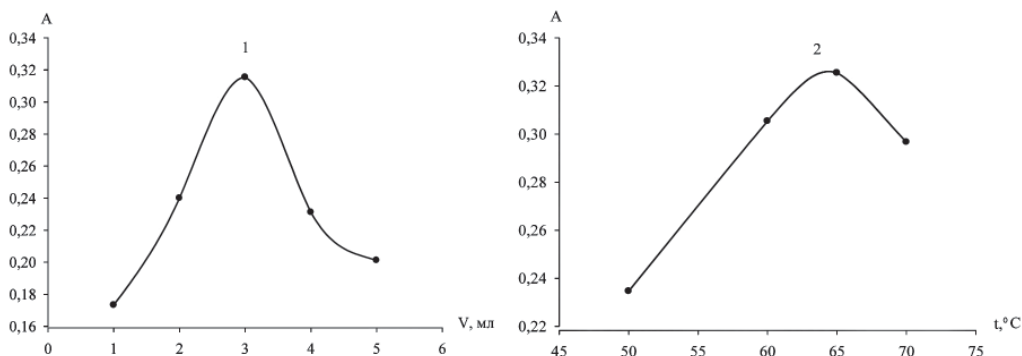


Рис. 2. Графіки залежності оптичної густини продуктів реакції глюкозаміну гідрохлориду з реагентом від кількості 0,01 М розчину NaOH (1) та від температури нагрівання на водяній бані протягом 3 хв (2).

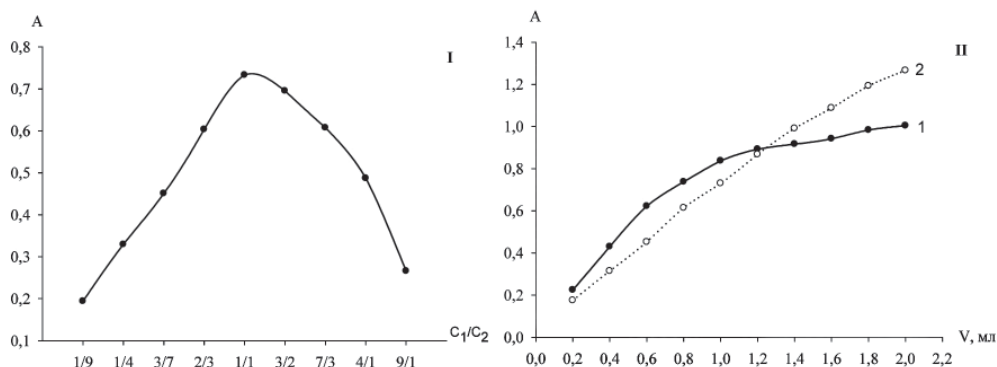


Рис. 3. Графік залежності величини оптичної густини від складу ізомолярного розчину.

Примітки: C1 – 0,02 М розчин глюкозаміну, C2 – 0,02 М розчин натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти (I); криві насичення: 1 – глюкозаміну при постійній концентрації розчину реагента (1,00 мл 0,02 М розчину); 2 – реагента при постійній концентрації розчину глюкозаміну (1,00 мл 0,02 М розчину) (II).

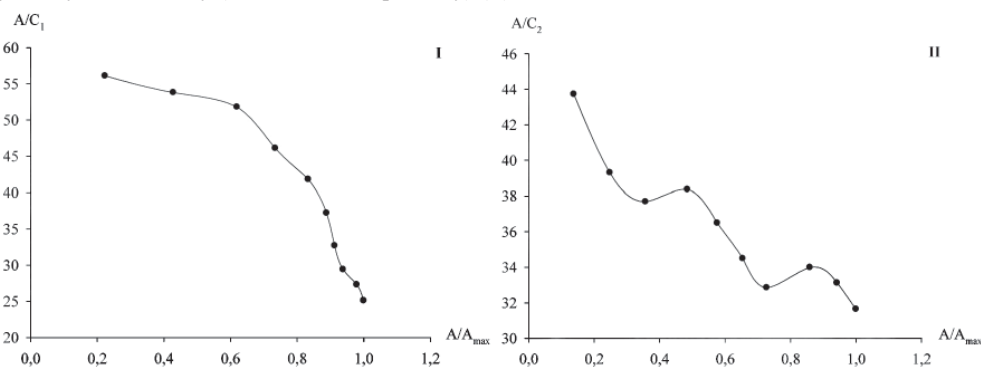


Рис. 4. Криві відносного виходу за реакцією натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти з глюкозаміну гідрохлоридом при постійній концентрації натрієвої солі реагенту (I); при постійній концентрації глюкозаміну гідрохлориду (II).

1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти

Для цього використано найпоширеніші методи, зокрема метод неперервних змін (ізомолярних серій), метод насичення (молярних співвідношень) і метод відносного виходу (Старіка-Барбанеля) [7].

Метод неперервних змін ґрунтується на визначенні співвідношень ізомолярних концентрацій речовин, які реагують, що відповідає максимальному виходу утворених у результаті сполук. При цьому крива залежності виходу продукту реакції від складу розчину характеризується екстремальною точкою, положення якої пов'язане зі стехіометричними коефіцієнтами m і n продукту реакції $M_m R_n$ (рис. 3).

Сутність методу молярних співвідношень полягає у встановленні залежності величини оптичної густини від концентрації одного з компонентів при постійній концентрації другого компонента і навпаки. Співвідношення встановлюють за допомогою перпендикулярної прямої, опущеної з перетину двох кривих (рис. 3).

Отримані залежності величини оптичної густини від концентрації одного з компонентів при постійній концентрації другого компонента використано для встановлення стехіометричних коефіцієнтів методом відносного виходу. Метод ґрунтується на використанні рівняння алгебраїчної суми стехіометричних коефіцієнтів реакції, що характеризують склад рівноважної суміші в точці максимального відносного виходу. Дослід проводять аналітичним методом у поєднанні з графічним будівництвом кривих відносного виходу у координатах $A/$

$C_1 - A/A_{max}$ у випадку $C_2 - const$ та у випадку $C_1 - const$ у координатах $A/C_2 - A/A_{max}$. Відсутність максимуму на кривій відносного виходу вказує, що стехіометричний коефіцієнт компонента змінної концентрації дорівнює одиниці (рис. 4).

Стехіометричні співвідношення компонентів «натрієва сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти – глюкозамін», отримані методами неперервних змін, насичення та відносного виходу, однозначно збігаються і становлять 1:1.

Визначення основних валідаційних характеристик

Лінійну залежність оптичної густини від концентрації глюкозаміну спостерігають у межах 4,80–8,00 мг/100 мл. Основні параметри лінійної залежності наведено в таблиці 1.

Розроблену методику апробовано на 3 лікарських формах. Прецизійність методики визначали на рівні збіжності відповідно до вимог ДФУ [8]. Дані підтверджують, що значення довірчого інтервалу ($\Delta_{x,r}$) менше максимально допустимої невизначеності аналізу (Δ_{As} %), тому методика може вважатись точною на рівні збіжності (табл. 2).

Згідно з ДФУ, правильність результатів встановлювали методом добавок. Методика є правильною, оскільки виконується умова $|Z| - 100| \leq \Delta_2$, систематична похибка статистично не відрізняється від нуля, тобто справжнє значення величини, що визначається, знаходиться в межах свого довірчого інтервалу [8]. Отримані дані наведено у таблиці 3.

Оцінку робастності виконано на стадії розробки мето-

Таблиця 1

Кількісні показники лінійної залежності			
Величина	Значення	Критерії	Висновок
Глюкозаміну гідрохлорид			
$b \pm (s_b)$	0,0383±(0,0007)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,0048±(0,0029)	$ a \leq \Delta a = t(95\%;3) \cdot s_a = 0,00682$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,775	$\leq \Delta_{As}(\%) / t(95\%;3) = 1,360$	відповідає
r	0,9994	$\geq 0,9976$	відповідає

Таблиця 2

Визначення збіжності результатів кількісного визначення глюкозаміну в готових лікарських формах (n=9, p=0,95)

Лікарський препарат	Метрологічні характеристики					
	\bar{X}	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{As}\%$
Порошок у пакетиках «Артифлекс»: глюкозаміну 1,5 г/4,0 г	1,49	$9,39 \cdot 10^{-3}$	0,627	1,167	0,389	2,40
Капсули «Терафлекс»: глюкозаміну 0,50 г	0,499	$6,97 \cdot 10^{-3}$	1,39	2,59	0,866	3,20
Таблетки «Хондромакс гербал»: глюкозаміну 0,50 г	0,496	$2,59 \cdot 10^{-3}$	0,522	0,971	0,324	3,20

Таблиця 3

Результати визначення правильності методом добавок

Лікарський препарат	Взято, мг/100 мл	Добавка, мг/100 мл	Z'	$\bar{Z} \pm \Delta_z$	$ \bar{Z} - 100 $
Порошок у пакетиках «Артифлекс»: глюкозаміну 1,5 г/4,0 г	4,80	0,600	101,0	100,3±0,884	0,278
	4,80	1,20	98,72		
	4,80	1,80	101,1		
Капсули «Терафлекс»: глюкозаміну 0,50 г	4,80	0,600	99,96	99,93±0,395	0,007
	4,80	1,20	100,5		
	4,80	1,80	99,33		
Таблетки «Хондромакс гербал»: глюкозаміну 0,50 г	4,80	0,600	99,66	99,83±0,639	0,170
	4,80	1,20	100,0		
	4,80	1,80	99,83		

дики. Визначали стабільність аналітичних розчинів у часі та вплив кількості доданих реагентів на результати визначення. Встановлено, що досліджувані забарвлені розчини стійкі не менше 30 хв, а коливання кількості доданого реагента (розчину натрієвої солі 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти) у межах $\pm 10\%$ не впливають на величину оптичної густини [8].

Висновки

Розроблено чутливу, економічну, селективну спек-

трофотометричну методику кількісного визначення глюкозаміну в субстанції та лікарських формах. Трьома методами встановлено стехіометричні співвідношення компонентів реакційної суміші «глюкозамін – натрієва сіль 1,2-нафтохінон-4-сульфоїкислоти», що становлять 1:1. Доведено, що розроблена методика кількісного визначення за такими характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність і робастність є валідною, відзначається простотою виконання, є доступною і може бути застосована у контролі якості лікарських засобів.

Список літератури

- Bradley D.C. Radiometric assays for glycerol, glucosamine and glycogen / Bradley D.C., Kaslow H.R. // Anal. Biochem. – 1989. – Vol. 180, №1. – P. 11–16.
- Davydova S.L. Application of copper-selective electrodes in the determination and investigation of monomeric and polymeric amino-sugars / Davydova S.L., Cheevina L.V. // Zn. Anal. Khim. – 2004. – Vol. 47, №6. – P. 1076–1082.
- Determination of the nutraceutical, glucosamine hydrochloride, in raw materials, dosage forms and plasma using pre-column derivatization with ultraviolet HPLC / Zhongming Liang, James Leslie, Abimbola Adebawale et al. // School of Pharmacy. – 2009. – Vol. 63, №4. – P. 275–285.
- Optimizing high-performance liquid chromatography method for quantification of glucosamine using 6-aminoquinoly-N-hydroxysuccinimidyl carbamate derivatization in rat plasma: application to a pharmacokinetic study / Wang X., Chen X., Chen L. et al. // Biomed. Chromatogr. – 2008. – Vol. 22, №11. – P. 1265–1271.
- Anumula K.R. Quantitative Determination of Monosaccharides in Glycoproteins by High Performance Liquid Chromatography with High Sensitive Fluorescence Detection / Anumula K.R. // Anal. Biochem. – 1994. – Vol. 220, №2. – P. 275–283.
- Spectrophotometric method for determination of glucosamine in tablets / Gaonkar P., Khanvilkar V., Shettigar R. et al. // Indian J. Pharm. Sci. – 2006. – Vol. 68. – P. 83–84.
- Булатов М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. / Булатов М.И., Калинин И.П. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
- Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.

Відомості про авторів:

Портна К.П., магістрант каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Васюк С.О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 18.04.2013 р.



В.В. Руденко, О.П. Шматенко, Р.Л. Притула

Фармакоекономічний аналіз лікарських препаратів для місцевого застосування у II фазі ранового процесу

Українська військово-медична академія, м. Київ

Ключові слова: протимікробні засоби, рани, ранозагоюючі мазі, фармакоекономічний аналіз.

Здійснено клініко-економічний аналіз основних моделей місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу. За допомогою методу «витрати-ефективність» визначено оптимальні ранозагоюючі мазі для реалізації сучасних медичних технологій у хірургії пошкоджень.

Фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов для местного применения во II фазе раневого процесса

В.В. Руденко, А.П. Шматенко, Р.Л. Притула

Проведен клинико-экономический анализ основных моделей местного лечения ран во II фазе раневого процесса. С помощью метода «затраты-эффективность» определены оптимальные ранозаживляющие мази для реализации современных медицинских технологий в хирургии повреждений.

Ключевые слова: противомикробные средства, раны, ранозаживляющие мази, фармакоэкономический анализ.

Pharmacoeconomic analysis of drugs for topical application in the second phase of wound healing

V.V. Rudenko, A.P. Shmatenko, R.L. Prytula

A clinical and economic analysis of the main models in the local treatment of wounds II phase of wound healing. Using the method of «cost-effectiveness» and the optimal wound healing ointment for the implementation of modern medical technologies in surgery damage.

Key words: antibiotics, wound, wound healing ointments, pharmacoeconomic analysis.

Нанесення лікарських засобів на ранову поверхню застосовувалось з давніх часів. Проте з часом змінювались погляди на перебіг ранового процесу, з'являлись нові препарати, удосконалювались методи лікування [2]. Удосконалення місцевого лікування ран спрямоване, перш за все, на застосування сучасних високоефективних препаратів залежно від конкретної фази ранового процесу [1,3].

У другій фазі загоєння ран провідну роль відіграє процес утворення грануляційної тканини. Незважаючи на те, що грануляційна тканина має і захисні властивості, повністю виключити можливість повторного запалення рани не можна [3]. У цьому періоді, за відсутності ускладнень, ексудація різко скорочується, і необхідність у гігроскопічних пов'язках, застосуванні гіпертонічних розчинів і дренажу зникає [2,9]. Грануляції досить ніжні і схильні до пошкодження, тому головною умовою якнайшвидшого загоєння ран у II фазі ранового процесу є властивість препарату, що використовується для місцевого лікування, захистити грануляційну тканину від механічних пошкоджень, надавати помірну вологопоглинаючу дію та стимулювати ріст грануляцій, а також проявляти бактерицидну дію з метою запобігання розвитку вторинної інфекції [6,8]. Важливим фактором залишається здатність препарату забезпечувати знеболюючу дію. Оптимальним варіантом є поєднання цих факторів в одному препараті [7].

Мета роботи

Здійснення клініко-економічного аналізу представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку мазей, що використовуються у II фазі ранового процесу, для визначення перспективного та обґрунтованого напрямку

створення сучасного лікарського засобу із зазначеними фармакотерапевтичними властивостями. Комбінація діючих речовин з визначених оптимальних ранозагоюючих мазей у новій лікарській формі має забезпечити очікуваний фармакологічний та економічний ефекти, що важливо для використання препаратів у частинах і закладах військово-медичної служби [3].

Матеріали і методи дослідження

Матеріали для дослідження отримано шляхом аналізу історій хвороб лікування хворих з різноманітними пошкодженнями м'яких тканин різного генезу. Обов'язковою умовою включення хворих у дизайн дослідження була поява грануляту в рані (що свідчить про настання II фазі ранового процесу), розрахована площа рани 820–921 мм², а також відсутність ускладнень перебігу ранового процесу або локалізація таких ускладнень на стадії ексудації, що не вимагало призначення антибактеріальних засобів для парентерального введення на даному етапі лікування.

Площу рани розраховували за формулою (1) [7]:

$$S = (L/4) \times K - C \quad (1)$$

де L – периметр рани;

K – коефіцієнт регресії (для ран, подібних за формою до квадрату = 1,013; для ран, що мають неправильні контури = 0,62);

C – константа (1,29 та 1,016 відповідно).

Визначення основних схем місцевого лікування ран і їх показників ефективності здійснено за допомогою методів статистичного аналізу. Встановлення оптимальних моделей лікування ушкоджень виконано з використанням методу фармакоекономічного дослідження «вартість-ефективність».

Вартість кожної із запропонованих моделей загоєння ран (ВЗР) на добу розраховували за формулою (2):

$$ВЗР = (ВРМ + ВДМ) \times КЗ, \quad (2)$$

де ВЗР – вартість реалізації обраної моделі загоєння ран;
ВРМ – вартість ранозагоюючої мазі на одну перев'язку;

ВДМ – вартість допоміжних матеріалів на одну перев'язку;

КЗ – коефіцієнт застосування обраного ранозагоюючого засобу.

У якості показника ефективності місцевого застосування ранозагоюючих мазей у II фазі ранового процесу експерти обрали відсоток зменшення площі (ВЗП), розрахований за формулою (3):

$$ВЗП = ((S_0 - S)/S_0) \times 100, \quad (3)$$

де ВЗР – відсоток зменшення площі рани;

S_0 – середня площа рани до початку лікування;

S – середня площа рани на момент вимірювання.

Результати та їх обговорення

Нині в Україні наявний досить обмежений асортимент ранозагоюючих лікарських засобів для місцевого застосування з антибактеріальною дією. Станом на 01.02.2013

року в Україні зареєстровано лише 25 найменувань засобів для застосування у II фазі ранового процесу, з яких доступними для споживача на момент дослідження були 15 препаратів. Тому при фармакоеконічному обґрунтуванні перспективних напрямків розширення асортименту ранозагоюючих засобів вітчизняного виробництва дослідження обмежилось наявними на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратами.

У подальшому за розробленим алгоритмом визначено клініко-економічні показники основних моделей місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу. Заповнення ранового дефекту грануляційною тканиною і початок епітелізації й рубцювання рани свідчить про завершення фази грануляції. Середній термін перебігу цієї стадії загоєння ран при визначеній площі пошкодження становить 15 днів. Проте швидкість завершення II фази ранового процесу залежить від клінічної ефективності місцевих ранозагоюючих препаратів. Тому кількісне визначення показника ефективності здійснено шляхом розрахунку відсотка зменшення середньої площі рани на 15 добу застосування ранозагоюючих мазей для лікування пошкоджень на стадії грануляції. Динаміку зміни площі

Таблиця 1

Динаміка зміни площі (S) і відсотка зменшення площі (ВЗП) ран при лікуванні II фази ранового процесу різними препаратами

Найменування лікарського засобу	Параметри	Початок лікування	5 доба	10 доба	15 доба
Мазь «Банеоцин»	S рани (мм ²)	939,9	502,5	170,9	11,6
	ВЗП (%)		46,5	81,8	98,8
Мазь «Вундехіл»	S рани (мм ²)	928,2	555,1	288,7	175
	ВЗП (%)		40,2	68,9	81,2
Мазь «Вулнузан»	S рани (мм ²)	843,4	589,5	420,9	303
	ВЗП (%)		30,1	50,09	64,1
Мазь «Карбодерм-Дарниця»	S рани (мм ²)	824,5	582,1	435,3	322
	ВЗП (%)		29,4	47,2	60,9
Мазь «Траумель С»	S рани (мм ²)	879,2	494,1	203,1	87
	ВЗП (%)		43,8	76,9	90,1
Мазь «Метилурацил»	S рани (мм ²)	874,1	510,5	221,1	137
	ВЗП (%)		41,6	74,7	84,3
Мазь «Метилурацил з мірамістином»	S рани (мм ²)	921,7	527,2	162,2	32,3
	ВЗП (%)		42,8	82,4	96,5
Гель «Тітриол»	S рани (мм ²)	897,3	541,1	245,9	111
	ВЗП (%)		39,7	72,6	87,6
Мазь «Етоній»	S рани (мм ²)	853,5	538,6	340,5	254
	ВЗП (%)		36,9	60,1	70,2
Мазь «Бепантен»	S рани (мм ²)	871,2	477,4	257,9	170
	ВЗП (%)		45,2	70,4	80,5
Мазь «Мефенат»	S рани (мм ²)	835,4	597,3	407,7	280
	ВЗП (%)		28,5	51,2	66,5
Мазь тіотріазоліну	S рани (мм ²)	847,6	511,9	266,9	188
	ВЗП (%)		39,6	68,5	77,8
Мазь «Ацербін»	S рани (мм ²)	859,3	580,9	355,8	272
	ВЗП (%)		32,4	58,6	68,4
Мазь «Пантестин-Дарниця»	S рани (мм ²)	914,2	464,4	157,2	47,5
	ВЗП (%)		49,2	82,8	94,8
Лінімент синтоміцину	S рани (мм ²)	886,4	551,3	318,2	243
	ВЗП (%)		37,8	64,1	72,6

рани і відсоток зменшення площі наведено в таблиці 1.

Вартість застосування кожної із запропонованих мазей визначали за формулою (2) з урахуванням вартості ранозагоюючого препарату, визначеного за прайс-листами щотижневика «Аптека», вартості допоміжних матеріалів і коефіцієнта застосування кожного з обраних препаратів. Вартість допоміжних матеріалів для зміни мазей під пов'язкою (3% розчин перекису водню, серветки марлеві, лейкопластир) на одну перев'язку становила 2,52 грн. Кількість ранозагоюючої мазі на одну перев'язку становила в середньому 2,0 г.

Загальну вартість місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу наведено у таблиці 2.

Результати визначення загальної вартості місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу (табл. 2), а також показники ефективності проведеного лікування (табл. 1) використано при визначенні оптимальних витратно-ефективних моделей [5] терапії під пов'язкою зазначених пошкоджень (рис. 1).

Як видно з рис. 1, оптимальними за клініко-економічними показниками є ранозагоюючі мазі «Метилурацил

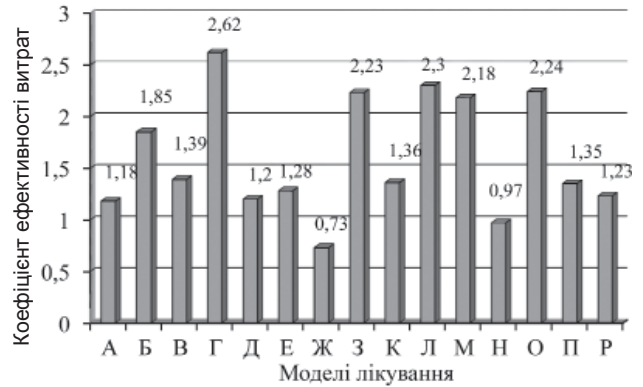


Рис. 1. Фармакоекономічні характеристики основних моделей місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу.

Примітки: модель А – мазь «Банеоцин», модель Б – мазь «Вундехіл», модель В – мазь «Вулнузан», модель Г – мазь «Карбодерм-Дарниця», модель Д – мазь «Траумель С», модель Е – мазь «Метилурацил», модель Ж – мазь «Метилурацил з мірамістином», модель З – гель «Тітриол», модель К – мазь «Етоній», модель Л – мазь «Бепантен», модель М – мазь «Мефенат», модель Н – мазь тіотриазоліну, модель О – мазь «Ацербін», модель П – мазь «Пантестин-Дарниця», модель Р – лінімент синтоміцину.

Таблиця 2
Загальна вартість місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу (термін лікування 15 діб)

Найменування мазі	Виробники	Вартість однієї упаковки, грн.	Вартість разового нанесення мазі, грн.	Коефіцієнт застосування	Вартість лікування на добу, грн.	Загальна вартість лікування, грн.
Мазь «Банеоцин» 20,0	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	23,48	2,35	1,6	7,79	116,83
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Вундехіл» 15,0	ТОВ «Ейм» (Україна)	12,32	1,64	2,4	9,99	149,86
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Вулнузан» 45,0	Sopharma (Болгарія)	7,37	0,33	2,1	5,98	89,7
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Карбодерм-Дарниця» 30,0	ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна)	23,62	1,57	2,6	10,65	159,69
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Траумель С» 50,0	Neel (Німеччина)	65,47	2,62	1,4	7,19	107,91
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Метилурацил» 30,0	Нижфарм (Росія)	11,27	0,75	2,2	7,20	107,95
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Метилурацил з мірамістином» 30,0	ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна)	20,51	1,37	1,2	4,66	69,97
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Гель «Тітриол» 25,0	ТОВ «ОСТ-Фарм» (Україна)	33,7	2,69	2,5	13,04	195,6
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Етоній» 15,0	ВАТ «Лубнифарм» (Україна)	4,92	0,66	1,6	6,35	95,28
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Бепантен» 30,0	Bayer Consumer Care (Швейцарія)	54,83	3,66	2,0	12,35	185,26
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Мефенат» 40,0	ВАТ «Фармак» (Україна)	14,16	0,71	3,0	9,68	145,26
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь тіотриазоліну 25,0	ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	7,98	0,64	1,6	5,03	75,8
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Мазь «Ацербін» 30,0	Montavit (Австрія)	38,86	2,59	2,0	10,22	153,32
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Гель «Пантестин-Дарниця» 15,0	ЗАТ «ФФ «Дарниця» (Україна)	18,86	2,51	1,7	8,56	128,38
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			
Лінімент синтоміцину 10% 25,0	ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» (Україна)	5,69	0,46	2,0	5,95	89,26
Вартість допоміжних матеріалів			2,52			

з мірамістином», мазь тіотріазоліну і мазь «Банеоцин», що підтверджує доцільність розробки комплексної ранозагоюючої мазі для місцевого лікування ран у II фазі ранового процесу, до складу якої доцільно включити препарат з вираженими репаративними та захисними властивостями, а також протимікробний та антимікотичний компоненти.

Висновки

Встановлено, що для місцевого лікування ран у II фазі

ранового процесу оптимальними за клініко-економічними показниками визначено мазі, до складу яких входять засоби, що покращують регенерацію клітин і сприяють загоєнню рани, а також препарати, яким притаманна протимікробна і протигрибкова активність. Обґрунтовано доцільність здійснення наукових досліджень з розробки технологічних аспектів промислового виробництва сучасних ранозагоюючих засобів для ефективного лікування ран на різних етапах перебігу ранового процесу в умовах вітчизняної фармацевтичної промисловості.

Список літератури

1. Блаутин Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блаутин // *Consilium medicum: хирургия (прилож.)*. – 2007. – №1. – С. 9–16.
2. Измайлов С.Г. Новые технологии в комплексном лечении ран мягких тканей / С.Г. Измайлов, А.Ю. Жаринов, А.А. Ботяков и др. // *Кремлевская медицина*. – 2009. – №2. – С. 81–84.
3. Гирголава С.С. Огнестрельная рана / С.С. Гирголава – М: Медицина, 2006. – 330 с.
4. Григорян А.Ю. Лечение гнойных ран с применением многокомпонентных мазей на основе энтеросгеля / А.Ю. Григорян, А.И. Бежин, Т.А. Панкрушева и др. // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – №8. – С. 12–16.
5. Заліська О.М. Фармакоеконіміка: [навч. посібник для провізорів-інтернів, слухачів післядипломної освіти] / За ред. Б.Л. Парновського. – Львів: Афіша, 2007. – 374 с.
6. Луцевич О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. Шикунова и др. // *Хирургия*. – 2011. – №5. – С. 72–77.
7. Мельников В.В. Сравнительный клинико-экономический анализ программ местного лечения гнойных ран в зависимости от применяемых медикаментозных препаратов / В.В. Мельников, М.А. Епинетов, З.Ш. Абдулаева // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – №8. – С. 12–16.
8. Чадаев А.П. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран / А.П. Чадаев, А.Д. Климиашвили // *РМЖ*. – 2002. – №26. – С. 14–19.
9. Filius P.M. Impact of increasing antimicrobial resistance on wound management / Filius P.M., Gyssens I.C. // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2002. – Vol. 332, №3 – P. 1–7.

Відомості про авторів:

Руденко В.В., к. фарм. н., каф. військової фармації УВМА.

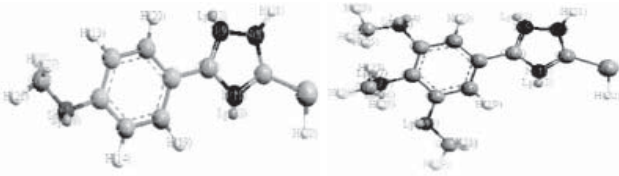
Шматенко О.П., д. фарм. н., професор, начальник каф. військової фармації УВМА.

Притула Р.Л., к. фарм. н., каф. військової фармації УВМА.

Надійшла в редакцію 23.04.2013 р.

Таблиця 1

Квантово-хімічні розрахунки молекул 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (3) і 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4)



Атом	Атомний заряд Сполука 3	Атом	Атомний заряд Сполука 4
C(1)	0,199421	C(1)	0,199364
N(2)	0,346955	N(2)	0,346293
N(3)	-0,368397	N(3)	-0,369718
C(4)	0,176311	C(4)	0,1782
N(5)	0,19196	N(5)	0,19185
S(12)	-0,640392	S(12)	-0,640156

Реакцію алкілування 5-(4-метоксифеніл)- і 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолін-3-тіонів (3, 4) здійснювали при їх нагріванні з хлорацетатною кислотою в нейтральному середовищі або з двома молярною кількістю лугу. В першому випадку утворюються хлорводневі солі 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатних кислот, у другому – на-

трієва сіль, з яких виділяють кислоти 5, 6 додаванням безводного натрію ацетату або ацетатної кислоти відповідно (рис. 2).

Отримані кислоти (5, 6) являють собою жовті кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні у розчинах лугів і карбонатів лужних металів, у розчинах мінеральних кислот, а також в органічних розчинниках (табл. 2). Для аналізу сполуки 5, 6 перекристалізовано з суміші диметилформамід-вода 5:1. Естери 2-(5-(4-меток-

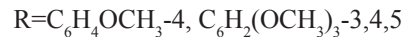
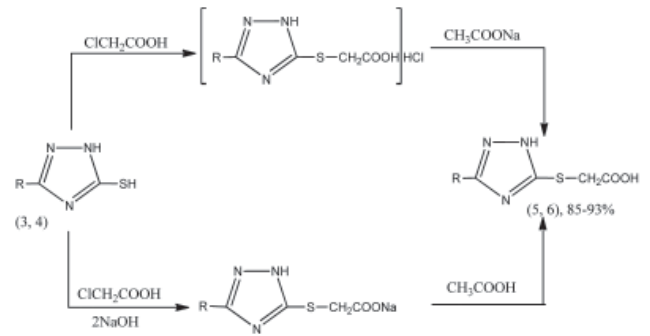


Рис. 2. Схема синтезу 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот.

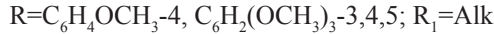
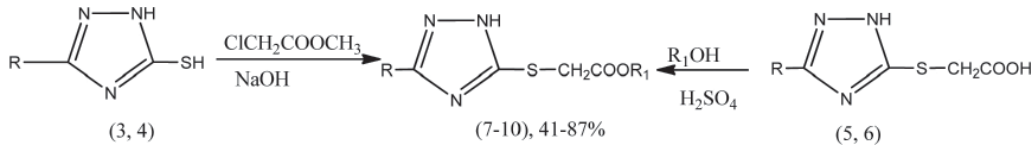
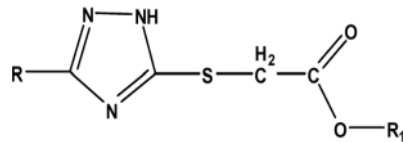


Рис. 3. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот

Фізико-хімічні константи 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та естерів



Таблиця 2

№ сполук	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	158–160	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	96	13,48(1H,c,N ²), 10,93(1H,c,COOH), 7,45-7,15(4H,m,C ₆ H ₄), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,69(3H,c,-O-CH ₃)
6	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H	150–153	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	76	13,47(1H,c,N ²), 10,91(1H,c,COOH), 6,95(2H,c,C ₆ H ₂), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,70(3H,c,-O-CH ₃), 3,87(9H,t,-O-CH ₃)
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	125–127	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	70	13,47(1H,c,N ²), 7,45-7,15(4H,m,C ₆ H ₄), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,70(3H,c,-O-CH ₃), 3,54(3H,c,COCH ₃)
8	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	CH ₃	65–67	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	87	13,46(1H,c,N ²), 6,94(2H,c,C ₆ H ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,88(9H,t,-O-CH ₃), 3,58(3H,c,COOCH ₃)
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₂ H ₅	133–135	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	79	13,50(1H,c,N ²), 7,47-7,10(4H,m,C ₆ H ₄), 4,13(2H,t,-O-CH ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,71(3H,c,-O-CH ₃), 1,24(3H,t,C-CH ₃)
10	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₂ H ₅	75–77	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	75	13,47(1H,c,N ²), 6,94(2H,c,C ₆ H ₂), 4,15(2H,t,-O-CH ₂), 4,00(2H,c,S-CH ₂), 3,88(9H,c,-O-CH ₃), 1,29(3H,t,C-CH ₃)

сифеніл (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатних кислот 7, 8, 9, 10 отримано двома методами. Перший передбачає взаємодію відповідного тіону (рис. 3) з метиловим естером хлорацетатної кислоти за наявності еквімолекулярної кількості луку [1,4]. Другий метод передбачає етерифікацію зазначених кислот (5, 6) спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти (рис. 3, табл. 2). Зразки сполук, отриманих різними методами, не дають депресії температури плавлення.

Експериментальна частина

2-(4-метоксибензоїл)гідразинокарботіоамід і 2-(3,4,5-метоксибензоїл)гідразинокарботіоамід (7,8). До суміші 0,1 моль відповідного гідразиду 4-метоксибензойної (3) або 3,4,5-триметоксибензойної (4) кислоти, 5 мл 33% розчину кислоти хлороводневої та 50 мл води додають розчин 15 г калій тіоціанату у 20 мл води, суміш кип'ячать 5 годин і охолоджують. Осади відфільтровують, висушують. Так отримують кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках.

Вихід 2-(4-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду з т. пл. 300°C (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 86% у перерахунку на відповідний гідразид.

Вихід 2-(3,4,5-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду з т. пл. 272°C (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 82% у перерахунку на відповідний гідразид.

5-R-1,2,4-тріазол-3-тіони (3, 4). В круглодонну колбу об'ємом 250 мл, обладнану зворотнім холодильником, завантажують 0,1 моль відповідного гідразинокарботіоаміду (7,8), 0,08 кг (2 моль) натрій гідроксиду і 0,1 кг води очищеної. Суміш кип'ячать 2 год до повного розчинення осаду, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осади тіонів (3, 4) відфільтровують.

Фізико-хімічні константи 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3,4) відповідають даним спеціалізованої літератури.

R = 4-метоксибеніл: вихід складає 94%. Біла кристалічна речовина з т. пл. 140–142°C (перекристалізовано з ацетатної кислоти), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинників.

Знайдено, %: C 52,32; H 4,52; N 20,34; S 14,98. $C_9H_9N_3OS$.

Обчислено, %: C 52,16; H 4,38; N 20,27; S 15,47.

ПМР 13,48(1H,с,N²), 7,45-7,15(4H,м,C₆H₄), 3,69(3H,с,-O-CH₃)

R = 3,4,5-триметоксибеніл: вихід складає 96%. Біла кристалічна речовина з т. пл. 140–142°C (перекристалізовано з ацетатної кислоти), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинників.

Знайдено, %: C 50,02; H 4,47; N 15,44; S 12,07. $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

Обчислено, %: C 49,43; H 4,90; N 15,72; S 12,00.

ПМР 13,47(1H,с,N²), 6,95(2H,с,C₆H₂), 3,87(9H,т,-O-CH₃)

2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-ацетатні кислоти (5, 6). А. Суміш 0,02 моль 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (3, 4) і 0,02 моль монохлорацетатної кислоти в 50 мл води кип'ячать 1 годину, до реакційної суміші додають 0,02 моль безводного натрій ацетату, осад продуктів реакції відфільтровують, промивають водою і висушують. Жовті кристалічні речовини, не розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках і розчинах мінеральних кислот. Для аналізу перекристалізовано з суміші диметилформамід-вода 5:1.

Б. До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду у 25 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,01 моль монохлорацетатної кислоти, кип'ячать до нейтрального середовища, додають 0,01 моль концентрованої ацетатної кислоти, осад відфільтровують.

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	ν_{C-N} цикл.	ν_{C-H}	ν_{Ar}	ν_{CO}	ν_{C-O-C}	ν_{C-S}
5	1600	1387/1436	1614	-	-	709
6	1598	1388/1433	1605	-	-	695
7	1603	1367/1444	1598	1663	1283	693
8	1598	1383/1438	1603	1723	1227	700
9	1560	1371/1425	1608	1714	1263	698
10	1563	1377/1470	1600	1695	1230	704

Таблиця 4

Результати визначення елементного складу отриманих сполук

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
5	49,82	3,95	15,24	12,56	49,8	4,18	15,84	12,09
6	47,20	4,73	12,43	9,35	47,99	4,65	12,92	9,86
7	51,55	4,73	15,12	11,33	51,60	4,69	15,04	11,48
8	48,08	5,23	12,28	9,37	49,55	5,05	12,38	9,45
9	53,26	5,25	14,46	11,01	53,23	5,15	14,32	10,93
10	50,87	5,48	11,89	9,23	50,98	5,42	11,89	9,07

Проба змішування речовин, отриманих способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Естери 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (7–10)

А. Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (5, 6), 30 мл спирту (метанол, етанол) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'яють 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, отримують сполуки 7–10. Білі кристалічні речовини не розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу очищено перекристалізацією з суміші етанол-вода 3:1.

Б. До розчину 0,01 моль гідроксиду натрію у 5 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (7, 8) у 50 мл етанолу і 0,01 моль метилового естеру монохлорацетатної кислоти, кип'яють 5 годин, розчинник випаровують, залишок промивають дистильованою водою, кристалізують з суміші етанол-вода 3:1, отримують сполуки 9,10.

Проба змішування речовин 7, 8, отриманих способами А і Б, не дала депресії температури плавлення.

Результати та їх обговорення

Після перекристалізації індивідуальність 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (5, 6) та їх естерів (7–10) встановлено методом тонкошарової хроматографії, а також хромато-мас-спектрометрією. На хроматограмах сполук виявлено один пік. У мас-спектрі 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (5) (брутто-формула $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ мол. маса 265 а.о.м.) зареєстровано пік M^+ з m/z 265. Фрагментація сполуки 5 (рис. 4) проходить з утворенням 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолового фрагмента (іон з m/z 175) і 2-тіостанової кислоти (іон з m/z 91). Надалі 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол розкладається з утворенням іону N-метилен-2-метоксианіліну з m/z 134.

Крім мас-спектрів будову синтезованих кислот і естерів (5–10) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 4), ІЧ-спектрофотометрії (табл. 3) [3] і ПМР-спектрометрії (табл. 2).

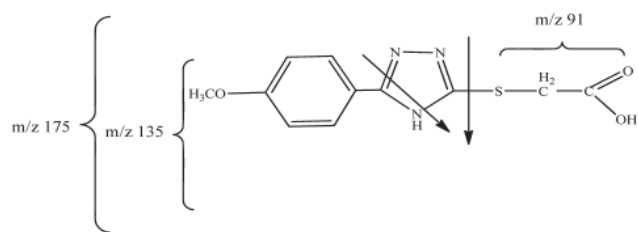


Рис. 4. Розщеплення молекули 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (5) під дією електронного удару.

Вивчення антиоксидантної активності та протимікробної дії синтезованих сполук показало, що сполуки цього ряду є дуже перспективними в аспекті створення нових оригінальних лікарських засобів [2].

За результатами досліджень оформлено заявки на отримання патентів України щодо зазначених видів біологічної дії. Здійснюється встановлення показників токсичності синтезованих сполук [2].

Висновки

Здійснено цілеспрямований синтез ряду нових сполук з протимікробною та антиоксидантною активностями серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники при C_5 атомі 1,2,4-тріазолового циклу, встановлено закономірності зв'язку між хімічною будовою і біологічною дією синтезованих речовин.

Виконані квантово-хімічні розрахунки дозволили визначити нуклеофільний центр і спрогнозувати напрямок взаємодії 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів з електрофільними реагентами.

За результатами широкого спектру біологічних досліджень нових синтезованих сполук встановлено закономірності впливу замісників у положенні 5- ядра 1,2,4-тріазолу та за атомом сульфуру на біологічну активність:

1,2,4-тріазол-3-тіони та їх тіопохідні, що містять 3,4,5-триметоксифенільні радикали, мають вищі показники протимікробної та антиоксидантної активності; найбільшу антиоксидантну активність мають речовини з незаміщеними сульфгідрильними і карбоксильними групами.

Список літератури

1. Амандурдыева А.Д. Особенности алкилирования 1,2,4-тріазол-3-тіонов в кислой среде / Амандурдыева А.Д., Сараев В.В., Голод Е.Л. // Успехи в специальной химии и химич. технологии: Сб. тр. Всерос. науч.-технич. конф., 8-10 июня 2005 г. – М.: Изд-во РХТУ, 2005. – С. 16–17.
2. Заявка у 2012 14001 Украина МПК⁷ С 07 D 2310. 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5,4-триметокси-)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність. – заявл. 10.12.12; опубл. 04.03.13.
3. Казыцына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казыцына. – М.: Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
4. Каплаушенко А.Г. 5-Нітрофеніл-2Н-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки / А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 92–94; Т. 7, №2. – С. 21–23.
5. Avetisyan A. New Quinoline Derivatives on Basis of (4-Hydroxy-2-methylquinolin-3-yl)acetic Acid / Avetisyan A. A., Aleksanyan I. L., Pivazyan A. A. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 40, №6. – P. 889–891.
6. Synthesis and opening of the thiadiazine ring in 6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4,-b][1,3,4]thiadiazines / Kolodina A. A., Gaponenko N. I., Lesin A. V. // Russian Chem. Bull. Int. Edition. – 2008. – Vol. 57, №6. – P. 1273–1276.

Відомості про авторів:

Самелюк Ю.Г., студент V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізіологічної хімії ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.



М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко

Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізико-хімічні властивості.

Здійснено синтез 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Синтез, физико-химические свойства и дальнейшие превращения 5-(3-, 4-нитрофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тионов и их илденаминопроизводных

М.А. Щербак, А.Г. Каплаушенко

Проведен синтез 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физико-химические свойства.

Synthesis, physico-chemical properties and subsequent conversion of 5 - (3 -, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles-3-thione and ilidenaminoderivatives

M.O. Shcherbak, A.G. Kaplaushenko

The synthesis of 5-(3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-thiones and its ilidenaminoderivatives was performed during our work. The structures of synthesized compounds are confirmed by comprehensive use of modern physical-chemical methods of analysis.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical-chemical properties.

Однією з пріоритетних задач сучасної фармацевтичної науки є синтез біологічно активних сполук і створення на їх основі нових високоефективних лікарських засобів, що могли б конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. Значну зацікавленість у цьому плані викликають гетероциклічні системи, зокрема 3-тіопохідні 1,2,4-тріазолу, що в п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу містять орто-, мета- або паранітрофенольні радикали.

Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, інтраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), протівірусною (тіотріазолін), гепатопротекторною та ранозагоюючою активністю [6,7]. Високі біологічні властивості виявлено також у речовин, що містять нітрофенольні замісники [3]. Так ніфедіпін, діфенізін, нікардипін мають ортонітрофенольні радикали, нимодипін, нітродипін, фенітрол містять мета-, а флутамід, нілутамід, циміналь – паранітрофенольні радикали. Отже, синтез нових молекул у ряді похідних 1,2,4-тріазолу є перспективним, актуальним, має теоретичне і практичне значення.

Мета роботи

Синтез нових високоефективних і малотоксичних речовин – 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів і їх амінопохідних з потенційною протимікробною та протигрибковою активностями.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компанії «Укроргсинтез» (Київ, Україна),

«Синбіас» (Донецьк, Україна), «Хімбіомед» (Запоріжжя, Україна). Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів досліджень (елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, у деяких випадках – ПМР-спектроскопії), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

У якості вихідних речовин для синтезу використано 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, *рис. 1*), отримані взаємодією 5-(3-, 4-нітробензоїл)гідразинокарбодитіонових кислот (I а, б, *рис. 1*) з гідразин гідратом і подальшою циклізацією відповідних N²-(гідразинокарбонотіоїл)-3-нітробензогідразиду та N²-(гідразинокарбонотіоїл)-4-нітробензогідразиду (II а, б, *рис. 1*), що з реакційної суміші не виділяють [1,5]. Отримані 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, *табл. 1*) являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках і водних розчинах лугів. Для аналізу сполуки III а, б очищені перекристалізацією з кислоти ацетатної.

З метою визначення реакційних центрів і для прогнозування подальших реакцій нуклеофільного й електрофільного заміщення-приєднання за методом Хьюкеля з використанням комп'ютерної програми Nuser Chem® 10.0 виконали квантово-хімічні розрахунки молекул тіонів III а, б. Здійснені розрахунки показали (*табл. 2*), що найбільшу електронегативність у молекулах 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів III а, б мають атоми двовалентного сульфуру [2,4]. Електронегативними виявились також атоми нітрогену аміногрупи. При

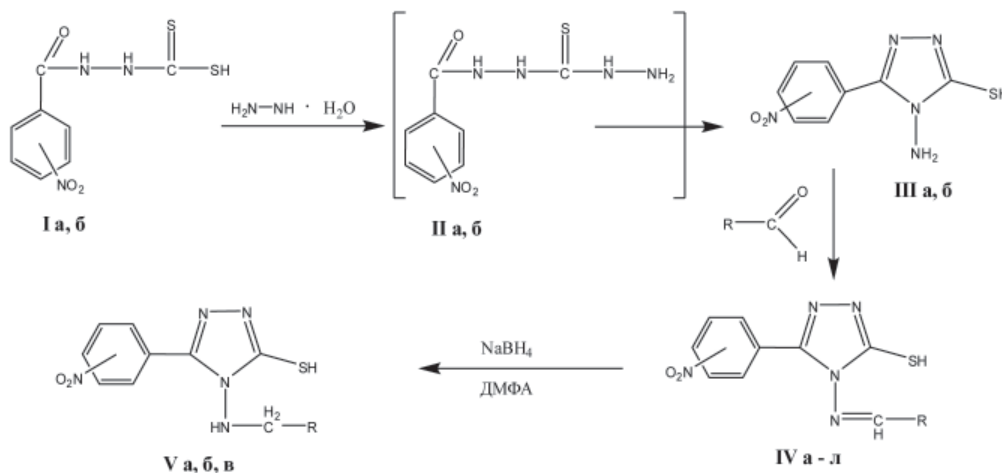


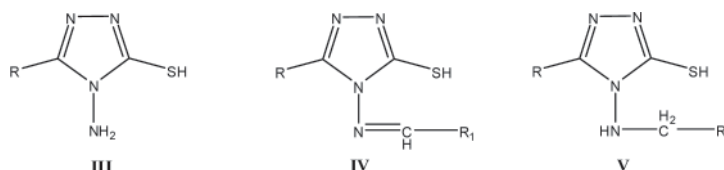
Рис. 1. Схема синтезу 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних.

цьому електрофільні атакуючі частки, такі, що утворюються при взаємодії аналізованих сполук з галогеналканами, галогенароматичними та гетероциклічними реагентами, а також галогеналіфатичними кислотами, мають атакувати сульфгідрильну групу. Наявність на атомах нітрогену збільшеної електронегативності пояснюється наявністю двох атомів гідрогену, а також, найголовніше, неподіленої електронної пари, що зумовлюватиме участь цих сполук у реакціях нуклеофільного заміщення-приєднання.

Дією альдегідів на 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, рис. 1) отримали відповідні 4-іліденаміни (IV а-л, рис. 1, табл. 1), що підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу й корелює з проведеними квантово-хімічними розрахунками [3,5]. Слід зазначити, що ця реакція каталізується кислотами, тому проводили синтез у середовищі ацетатної кислоти.

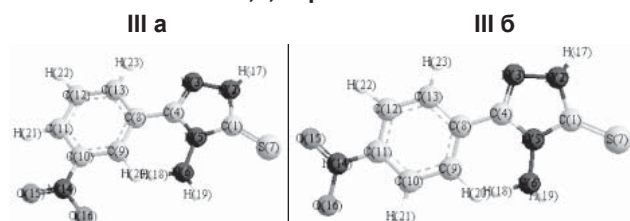
Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 5-(3-R-4-аміно)-1,2,4-тріазол-3-тіонів і продуктів їх хімічних перетворень



№ сполуки	R	R ₁	Тпл., °C	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Вирахувано, %		
						C	N	S	C	N	S
III а	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-	236-238	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	77	40,42	29,47	13,54	40,50	29,52	13,52
III б	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-	220-222	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	86	40,37	29,48	13,50	40,50	29,52	13,52
IV а	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -4	189-190	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	64	48,64	22,67	8,67	48,65	22,69	8,66
IV б	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₅ O	110-113	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	58	52,75	20,53	9,37	52,78	20,52	9,39
IV в	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	-C ₆ H ₄ NO ₂ -3	195-197	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	62	48,63	22,67	8,69	48,65	22,69	8,66
IV г	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	285-287	C ₂₅ H ₁₉ N ₇ O ₄ S ₂	67	55,02	17,96	11,73	55,04	17,97	11,75
IV д	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₆ H ₄ Cl-4	221-223	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₂ S	66	50,04	19,45	8,89	50,07	19,47	8,91
IV е	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	216-217	C ₂₂ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	73	59,87	22,19	7,24	59,85	22,21	7,26
IV ж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₀ H ₁₃ O ₂	226-227	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	55	55,17	16,91	7,78	55,19	16,94	7,76
IV з	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₆ NO ₄	228-230	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₆ S	72	46,17	20,17	7,73	46,15	20,18	7,70
IV и	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₉ H ₁₁ O ₂	180-182	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	60	54,11	17,54	8,01	54,13	17,53	8,03
IV і	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₈ H ₁₀ N	222-224	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	36	55,44	22,80	8,71	55,42	22,81	8,70
IV к	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₇ O	181-183	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	44	54,06	19,68	9,04	54,08	19,71	9,02
IV л	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₉ H ₅ NCl-2	229-231	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₆ O ₂ S	87	52,63	20,45	7,82	52,62	20,46	7,80
V а	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	257-258	C ₂₅ H ₂₁ N ₇ O ₄ S ₂	62	54,80	17,92	11,73	54,83	17,90	11,71
V б	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₁₃ H ₉ N ₂	236-238	C ₂₂ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	30	59,57	22,13	7,24	59,58	22,11	7,23
V в	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	-C ₇ H ₆ NO ₄	>300	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₆ S	41	45,91	20,11	7,63	45,93	20,09	7,66

Таблиця 2
Квантово-хімічні розрахунки 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів



Атом	Атомний заряд Сполука III а	Атом	Атомний заряд Сполука III б
N(2)	0,424	N(2)	0,443
N(3)	-0,434	N(3)	-0,426
N(5)	0,606	N(5)	0,609
N(6)	-0,343	N(6)	-0,335
S(7)	-0,782	S(7)	-0,779
H(18)	0,269	H(18)	0,268
H(19)	0,116	H(19)	0,116

Розробили препаративний метод селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іліденаміногрупи C=N, при цьому з невисокими виходами отримано сполуки V а-в. У якості відновлювального агента обрано боргідрид натрію, в якості середовища – диметилформамід, що дозволяє провести відновлення подвійного зв'язку за наявності нітрогрупи.

Синтезовані 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліден- (IV а-л, *табл. 1*) і 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (V а-в, *табл. 1*) являють собою кристалічні речовини жовтого (IV а-в, д-и, к, V а, б), червоного (IV і, л, V в) або коричневого (IV г) кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (IV а-л, V а-в) очищено перекристалізацією з кислоти ацетатної.

5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (III а, б, *табл. 1*)

Суміш 0,01 моль відповідного 5-(3-, 4-нітробензоїл)гідразинокарбодитіону (I а, б) і 0,2 моль гідразин гідрату кип'ятять протягом 2 годин, охолоджують, додають 5 мл холодної води і нейтралізують кислотою хлоридною до рН=7. Осади продуктів реакції відфільтровують.

5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (IV а-л)

До розчину, утвореного нагріванням суміші 0,01 моль відповідного 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (III а, б) і 20 мл кислоти ацетатної, додають 0,01 моль відповідного альдегіду (3-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-хлоробензальдегід, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід, 4-метоксибензальдегід, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[*d*]піроло[2,1-*b*]тіазол-1-карбальдегід, 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегід, 2,4-диетоксibenзальдегід, 4-етокси-3-метоксибензальдегід, 4-(диметиламіно)бензальдегід, 2-хлорохінолін-3-карбальдегід). Реакційну суміш кип'ятять 20 хв, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осади відфільтровують перекристалізують з кислоти ацетатної, при цьому отримують речовини (IV а-л, *табл. 1*)

5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (V а-в, *табл. 1*)

До розчину 0,01 моль відповідного 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (IV г, е, з) в 30 мл диметилформаміду краплями протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрію боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35°C, залишають при кімнатній температурі на 24 години, осади відфільтровують.

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних

Таблиця 3

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹								
	V _{C=N} у циклі	V _{C=N} у відкритому ланцюзі	V _{asNO2}	V _{sNO2}	V _{Ar}	V _{S-H}	V _{sNH2}	V _{C-S}	V _{CH} плоска деформація
III а	1486	-	1520	1330	1622	2590	3340	659	1070
III б	1490	-	1503	1336	1607	-	3346	687	1071
IV а	1485	1635	1513	1350	1612	-	-	631	1069
IV б	1489	1638	1505	1350	1610	-	-	687	1080
IV в	1490	1642	1511	1352	1606	-	-	690	1061
IV г	1483	1682	1507	1360	1621	2584	-	699	1070
IV д	1482	1668	1510	1311	1612	2587	-	724	1085
IV е	1480	1698	1514	1353	1613	-	-	698	1070
IV ж	1482	1710	1505	1350	1606	2584	-	636	1094
IV з	1478	1626	1510	1329	1540	-	-	611	1061
IV и	1472	1664	1507	1330	1597	2580	-	636	1124
IV і	1458	1640	1510	1323	1597	-	-	664	1070
IV к	1483	1640	1511	1350	1600	-	-	616	1098
IV л	1472	1640	1510	1350	1602	-	-	636	1070
V а	1484	-	1520	1359	1620	-	-	688	1147
V б	1470	-	150	1347	1611	-	-	693	1146
V в	1472	-	1536	1632	1608	-	-	636	1148

Результати та їх обговорення

У результаті синтетичної роботи отримано 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіони, що стали основою для синтезу ряду 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, які відновлено до 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-3-тіо-1,2,4-тріазолів. При цьому отримано 17 нових сполук, будову яких підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 1) та ІЧ-спектроскопії (табл. 3). ПМР-спектр 5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону характеризується наявністю синглету протону, вільної NH групи 1,2,4-тріазолового циклу при 13,75 м.ч., сигналів 4 протонів фенільного замісника (мультиплет) при 8,44–7,67 м.ч., а також сигналу двох протонів вільної аміногрупи при 5,84 м.ч. ПМР-спектр 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону характеризується наявністю синглету протону, вільної NH групи при 13,68 м.ч., сигналів 4 протонів фенільного замісника (мультиплет) при 8,35–8,18 м.ч., а також сигналу двох протонів вільної аміногрупи при 5,38 м.ч. ПМР-спектри 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (IV а-л), крім сигналів протонів, описаних для тіонів (III а, б), замість синглетів протонів вільних аміногруп мають інтенсивні синглети в інтервалі 9,87–9,32 м.ч., зумовлені резонансним поглинанням азометинових протонів альдегідного залишку.

Список літератури

1. Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-триазолия: Дис. ... канд. фарм. наук / Авраменко Н.А. – Львов, 1987. – 134 с.
2. Каплаушенко А.Г. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей серед іліденгідрозидів 5-(4-нітрофеніл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілацетатної кислоти / Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Запорозж. мед. журн. – 2005. – №2 (29). – С. 130–131.
3. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів: Дис. ... канд. фарм. наук / Каплаушенко А.Г. – Запоріжжя, 2005. – 98 с.
4. Катрицкий А.Р. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Катрицкий А.Р. – М.: Мир, 1966. – С. 327–329.
5. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук / Кныш Е.Г. – Харьков, 1987. – 350 с.
6. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу: Дис. ... д-ра фарм. наук / Панасенко О.І. – К., 2005. – 396 с.
7. Пошук речовин з протимікробною активністю серед 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів та їх похідних / А.Г. Каплаушенко, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко та ін. // Запорозж. мед. журн. – 2005. – №4 (31). – С. 148–50.

Відомості про авторів:

Щербак М.О., ст. лаборант каф. фізикоїдної хімії ЗДМУ.
Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Індивідуальність синтезованих речовин встановлено методом тонкошарової хроматографії. Дослідження протимікробної активності синтезованих речовин показали, що цей клас сполук є перспективним у плані пошуку протимікробних і протигрибкових агентів. Продовжується поглиблене вивчення сполук, що за протимікробною активністю перевищують дію еталону порівняння – етакридину лактату, а також здійснюється робота зі встановлення показників токсичності отриманих речовин.

Висновки

Розроблено ефективний спосіб отримання 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких спрогнозовано та проведено реакції з нуклеофільними агентами, що дало змогу отримати ряд 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, для яких розроблено ефективний метод селективного відновлення аліфатичного С=N-зв'язку.

Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних методів аналізу, а їх індивідуальність встановлено за допомогою тонкошарової хроматографії.

Вивчення протимікробної активності показало перспективність отриманих речовин в аспекті створення потенційних лікарських засобів.

Здійснюється робота зі встановлення показників токсичності всіх отриманих речовин.

Надійшла в редакцію 20.03.2013 р.