ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ № 3–4

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ТРАВЕНЬ-СЕРПЕНЬ
2018 ● Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До 80-річчя видатного вченого та організатора фармації Олександра Олександровича Цуркана 3

До 80-річчя видатного вченого та заслуженого винахідника СРСР у галузі фармації Олександра Івановича Тихонова 9

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Міщенко О. Я., Осташко В. Ф., Коваленко Є. М. Дослідження поінформованості провізорів про діяльність у системі фармаконагляду в Україні та їхньої професійної активності 12

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Сех М. Я. Раціональний фармацевтичний менеджмент кисню медичного при негоспітальній пневмонії 21

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Бельтюкова С. В., Малинка О. В. Визначення платифіліну гідротартрату по гасінню люмінесценції комплексу ітрію (III) із рутином..... 30

Бурмака О. В. Розробка та валідація методики визначення енісаміуму йодиду для вивчення профілів розчинення противірусного засобу..... 38

ФАРМАКОЛОГІЯ

Гринчук Н. І., Вринчану Н. О., Степура Л. Г. Модулююча дія диклофенаку натрію на антибіоплівкову активність азитроміцину..... 47

НЕКРОЛОГ

Семенюк Володимир Васильович..... 56

© Фармацевтичний журнал, 2018

До відома авторів!
Адреса редакції:

03057, м. Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кімната 205.
Тел./факс (+38044) 536-13-37. E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Засновники журналу: Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.
Мова видання: статті – українська, анотації – англійська і російська.
Електронну версію наведено на сайті журналу https://pharmj.org.ua і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevtychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних бази даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал знаходиться на розгляді в МОН України щодо включення до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями: 091 «Біологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація» (вхідний № 6/2183-вх/18 від 20. 07. 2018 р.).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті від 25. 06. 2018 р., протокол № 10.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.
З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 3-4, травень-серпень, 2018. Науково-практичний рецензований журнал.
Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець
ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.
Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 06. 08. 2018 р. Підписано до друку 10. 08. 2018 р. Формат 70x108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 150. Зам. № 16019
Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.
Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» https://pharmj.org.ua

ДО 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ТА ОРГАНІЗАТОРА ФАРМАЦІЇ ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЦУРКАНА

DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.01

До 80-річчя видатного вченого та організатора фармації професора Цуркана Олександра Олександровича, доктора фармацевтичних наук, академіка Міжнародної Академії інформатизації, нагородженого знаками «Изобретатель СССР» та «Отличникздравоохранения СССР»

14 липня 2018 р. виповнилося 80 років із дня народження колишнього завідувача Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», головного редактора «Фармацевтичного журналу», професора кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

О. О. Цуркан народився в Луганській області в сім'ї службовців шахти. Школу закінчив із золотою медаллю в смт. Кодима Одеської області.

Вся діяльність Цуркана О. О. пов'язана зі служінням фармації, починаючи зі вступу на військово-фармацевтичний факультет Харківського фармацевтичного інституту. Суспільна потреба в фармацевтичних працівниках для нього була надзвичайно важливим фактором у виборі професії, оскільки двоюрідний брат Цуркан В. М. керував на той час аптекою, а мати часто хворіла. Лікарське забезпечення на той період давало можливість усвідомлювати місце фармації у суспільстві та її зв'язок із лікувальним процесом.

Навчання на військово-фармацевтичному факультеті супроводжувалося знайомством із великою кількістю неординарних особистостей – командиром курсу полковником Михайловим Віктором Івановичем, старшим лейтенантом Єгоровим Борисом Павловичем – командиром взводу. Останній із часом очолив аптечну службу столиці України і створив ефективну модель організації лікарського забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів, яка була визнана кращою на той час у СРСР.

Сутністю діяльності аптек того періоду була не торгівля ліками, а, передусім, виготовлення різних лікарських форм та забезпечення лікувального процесу в амбулаторних та стаціонарних умовах, а також за рецептами населення. Це забезпечувалося дуже цікавим і різноманітним по складу дисциплін навчанням на фармацевтичних факультетах, яких було мало.

Після розформування військово-фармацевтичного факультету (1957 р.) більшість слухачів закінчували фармацевтичні факультети різних закладів Союзу. Багато з них завдяки своїм знанням та таланту зробили прорив у різних напрямах розвитку фармації. Серед них видатними докторами наук стали Башура Г., Борзунов Є., Гелла Е., Георгієвський В., Дадалі В., Денисов М., Казарінов М., Ковальов І., Литвиненко В., Оридорога В., Сєнніков Г., Спіридонов В., Тимофеєв Н., Царенков В., Цуркан О. та інші.

В Одеському фармацевтичному інституті продовжили навчання Ліптуга М., Підірко О. та Цуркан О. Вони активно включилися в життя інституту – вели експери-

менти у наукових студентських гуртках при кафедрах та в інститутському Ботанічному саду. Приймали участь у суботниках по озелененню Одеси, убереіжжя Чорного моря, підтримці території Інституту та гуртожитків. Активна та відповідальна участь у громадському житті Інституту зумовила вибори Цуркана О. комсоргом курсу. Людяність, доброзичливість, щире звернення Цуркана О. до друзів забезпечували атмосферу духовності та відповідальності у виконанні завдань керівництва Інституту.

Найважливішим завданням по забезпеченню країни хлібом для Цуркана О. було те, що його призначили комсоргом цілинного загону інституту. Формування загону вимагало багато енергії та часу на підготовку бажаючих із різних курсів. Треба було передбачити різні умови під час спілкування з загонами інших інститутів Одеси. Співрозмови з окремими бажаючими, особливо відмову окремим бажаючим, допомагали проводити члени парткому інституту. Було підготовлено емблеми, лозунги, пісні, що мали б відрізняти фармацевтичний загін, який розташували у вагоні разом зі студентами Технологічного інституту харчової промисловості.

У 1959 р. Одеський фармацевтичний інститут переведено до Запоріжжя для підготовки фармацевтичних кадрів та поліпшення лікарського забезпечення Півдня України. У житті О. Цуркана це був період усвідомлення та пізнання історичної місії фармації у суспільстві, її спорідненості з лікувальним процесом, її ролі і місця в системі охорони здоров'я. Під час серпневих канікул студентів відізвали на допомогу по переведенню Інституту до Запоріжжя. Цуркана О. керівництво Інституту призначило відповідальним за навантаження та відправку автопоїздів з інститутським майном. Це завдання вимагало від О. Цуркана надзвичайної енергії, численних ідей у вирішенні непередбачених обставин, мобільності й результативності кожного дня. Звичайно, важка фізична праця в умовах дефіциту часу та відчуття важливості та відповідальності за збереження апаратури, посуду, меблів вимагали витримки, доброзичливості у взаємовідносинах із товаришами і водіями.

Після закінчення Інституту з відзнакою у 1960 р. О. Цуркана було рекомендовано для викладацької роботи на кафедрі фармацевтичної хімії з урахуванням результатів науково-дослідної роботи в студентському гуртку під керівництвом кандидата фармацевтичних наук Олекси Федотовича Павленка. Для роботи в Інституті на інших кафедрах було залишено Куріцина Т., Мазура І., Пономаря В., Ткаченка А. Крім того, О. Цуркана було призначено на суспільно відповідальну роботу – керівником Добровільної народної дружини Інституту. Це вимагало певного часу та ще й було небезпечним. Свою енергію, численні ідеї і поради він вносив до кожної групи товаришів, які виходили на вартування й мали забезпечувати порядок у районі Інституту і гуртожитків. Найважчим і найвідповідальнішим було гарантувати безпечність дівчат, оскільки «одеситки» привертали велику увагу хлопців з оточуючих гуртожитків промислових підприємств Правого берега. Іноді самого О. Цуркана супроводжував асистент кафедри технології ліків О. Тихонов зі стартовим пістолетом, а мешкав він зі співучою дружиною Галею поряд у гуртожитку. В цьому самому році О. Цуркан одружився з однією з найкращих випускниць Т. Шпак, яку було рекомендовано до аспірантури та для викладацької роботи в інституті.

Через рік у зв'язку з сімейними обставинами О. Цуркан прийняв запрошення Інституту органічної хімії на впровадження виробництва синтетичного ментолу в м. Умань – це батьківщина дружини. В той час у Союзі виник дефіцит субстанції ментолу і необхідно було терміново впровадити вітчизняне виробництво під контролем члена Політбюро ЦК КПРС А. І. Мікояна. За півтора роки праці начальником цеху синтетичного ментолу було завершено впровадження виробництва ментолу для по-

треб усієї країни. В цей період народився син Сергій, який у подальшому став кандидатом фармацевтичних наук.

Для прискорення розвитку промисловості в Черкаській області створювався раднаргосп, промисловий відділ якого було запропоновано очолити О. Цуркану. Але оскільки ідея створення раднаргоспу не була завершена, то у нього з'явилася можливість вступити до аспірантури Ленінградського хіміко-фармацевтичного інституту за спеціальністю «фармацевтична хімія» та надолужити втрату аспірантури в Києві та Львові. Дисертацію було своєчасно захищено під керівництвом проф. Халецького А. М. Надійшли запрошення на розподіл О. Цуркана на роботу від Президента АН Молдовської СРР та від дирекції КНДІ фармакології та токсикології за підписом академіка Родіонова, оскільки наукова тематика дисертації співпадала по об'єктам дослідження. Іще 2 запрошення надійшли з нещодавно відкритих фармацевтичних факультетів Курська та Рязані. Останнє було найбільш реальним щодо терміну одержання житла, за умови, що дружину, яка закінчувала дисертацію на кафедрі аналітичної хімії ЛХФІ, буде направлено міністерством на факультет у Рязань. Ректор А. О. Нікулін виконав свою обіцянку – двокімнатну квартиру було надано за 2 місяці. Новий факультет створювався з великими труднощами – правда ремонт та обладнання приміщень робили так, як того вимагали потреби.

Для забезпечення навчального процесу необхідно було обґрунтувати на роки вперед обсяги обладнання: лабораторних меблів, витяжних шаф, посуди, реактивів, приладів тощо. Особливістю навчальної та методичної роботи була необхідність чітко вносити специфіку з викладання загальних предметів залежно від факультету. По ходу навчального процесу всі лабораторні заняття супроводжувались створенням методичних матеріалів для студентів та викладачів, серед останніх практично не було провізорів. Формування Цуркана О. О. як викладача вищого навчального закладу, педагога і методиста, включає його первинний досвід викладацької роботи після закінчення ВНЗ, навчання в аспірантурі в одному з провідних вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю, підготовку самостійних оригінальних курсів для студентів 3, 4, 5 курсів по фармації та методичного супроводу інновацій в навчальному процесі, який визнано на вищому організаційно-методичному рівні Союзу. Кафедра фармацевтичної хімії Рязанського медичного інституту була довгий час базовою кафедрою Республіканського методкабінету Росії.

Рязань не забували з перевірками комісії Міністерства охорони здоров'я Росії та МОЗ СРСР. Їх зауваження сприймали конструктивно та по-робочому. Це тільки сприяло розвитку та затвердженню факультету. Багатогранність діяльності потребувала творчого підходу, ініціативності та ефективного менеджменту. Треба було створювати поряд із столичним фармацевтичним факультетом сучасну матеріально-технічну базу підготовки фармацевтичних кадрів, не викликаючи конкуренції.

За 2 роки було створено міжфакультетську кафедру аналітичної і загальної хімії, а також кафедру фармацевтичної хімії фармацевтичного факультету.

Постали питання про планування кандидатських і докторських дисертацій для підготовки кадрів на факультеті, який розвивався, оскільки набори зростали конкурентно. Цуркан О. О. завжди знаходився на вершині найновітніших ідей у розвитку фармації і сам був генератором прогресивних ідей як у навчальному процесі, так і серед практичних працівників Рязані та області. Він був членом фармацевтичного товариства, знаходив талановитих людей і разом із ними розпочинав реалізацію цих ідей, досягаючи успіху. Постійно приймав участь в атестації аптек та їх працівників, готуючи бази для практики студентів. Досягнення в розвитку факультету та природ-

ний дипломатичний хист, людські якості дали можливість встановити ділові і дружні контакти з працівниками Союзних та республіканських органів та факультетів. Його було залучено до Методичної комісії Російської федерації по фармації, яку очолювала проф. Тольцман Т. І., а згодом Цуркан О. О.

Доби не вистачало для впровадження своїх ідей та розробок, що не увійшли до кандидатської дисертації, а їх треба було забезпечити реактивами, приладами, затвердженими планами, які необхідно було вчасно складати та виконувати. Ідеї застосовувались у схемах синтезу, а працюючи особисто в лабораторії, Цуркан О. О. напрацював вихідні та проміжні речовини, які використовувались у подальших синтезах. Одночасно він передав навички техніки безпеки співробітникам та допитливим студентам. У цей час було розроблено багато різних напрямів у синтезі речовин, структура яких зумовлювала можливу наявність фармакологічної дії.

До досліджень долучалися однодумці та найбільш зацікавлені в науковій роботі співробітники кафедри. Першою була запланована дисертація асистенту-провізору В. І. Єфременко. Вона включала експеримент по синтезу понад 50-ти нових сполук при сумісному керівництві Цуркана О. О. з львівським доктором фармацевтичних наук Туркевичем Б. М. Ця дисертація була успішно захищена в 1974 р. після експертизи на кафедрі фармації Запорізького фармацевтичного факультету. Звідси почалися дослідження алкілмеркаптотриазолів та впровадження проф. І. А. Мазуром з учнями похідних тіотриазоліну.

У 1977 р. під вищезазначеним керівництвом була завершена та захищена дисертація В. В. Грошевим. Він став спеціалістом по синтезу сполук селеноорганічної природи з антигрибковою та антибактеріальною дією. Подальші дослідження проводили в тісному контакті з професорами Халецьким А. М., Молдавером Б. Л., Туркевичем М. М., проф. Зіменковським Б. С., проф. Чернихом В. П.

Згодом було відкрито аспірантуру для випускників-дипломників, які здобуті під час роботи в наукових гуртках навички використовували для успішного закінчення у необхідний термін дисертаційних досліджень (Платонова Н. О. (1979 р.), Громова З. Ф. (1981 р.) та Комаров В. М. (1988р.)).

Після захисту Цурканом О. О. (1981 р.) докторської дисертації його ввели у Методичну комісію СРСР по викладанню фармацевтичних дисциплін. А згодом він став головою секції по фармацевтичній хімії. Це дало можливість переймати досвід практично на всіх факультетах Союзу та мати сміливість брати на себе відповідальність за впровадження самих нових досягнень не тільки в Рязані, а й на інших факультетах Союзу.

Після виконання дисертаційних робіт у цільовій аспірантурі успішно захистилися Попова З. І. (1979 р.), Левшин І. Б. (1981 р.), Григор'єва І. В. (1986 р.), Берегових Г. В. (1989 р.).

Виконали та захистили дисертаційні дослідження під керівництвом проф. Цуркана О. О. випускники, що залишилися працювати на кафедрах фармацевтичного факультету – Кубасова Л. В. (1989 р.), Кулешова Л. Ю. (1997 р.), Фролова М. А. (1997 р.), Афанасьєв С. В. (1998 р.).

При спільному керівництві Цуркана О. О. з ректором Рязанського мединституту проф. Строєвим Є. О. успішно захистив докторську дисертацію завідувач кафедри фармацевтичної хімії Кемеровського медичного інституту П. В. Кузнецов.

Деякі з останніх робіт захищалися після від'їзду Цуркана О. О. до Києва, коли Цуркан О. О. вже працював на посаді начальника Управління науки і техніки Держкоммедбіопрому України.

Переїзд до Києва був привабливим, хоча і з втратою майбутньої пенсії. Найбільш значимим було для нього в цей час прийняти участь у збереженні і розвитку фармацевтичної промисловості України – для впровадження результатів випробувань численних біологічно активних речовин, одержаних в процесі виконання своїх наукових робіт та робіт учнів.

Проф. Цуркан О. О. очолив розроблення науково-технічної Програми розвитку фармацевтичної та мікробіологічної промисловості України. До вирішення проблем, що виникали, ним були залучені представники науки та виробництва, які були однодумцями.

Для виконання Програми необхідно було мати сучасну нормативно-технічну документацію. Було піднято питання про необхідність використання потенціалу вчених України для створення Державної фармакопеї України на базі існуючого Фармакопейного комітету під керівництвом В. П. Георгієвського. Вчені України з ентузіазмом підтримали цю ідею, та за короткий термін В. П. Георгієвським було організовано виконання її із залученням вчених не тільки Фармакопейного комітету.

Затвердження Програми Кабінетом міністрів України та Постанови про семирічний план розвитку фармацевтичної, медичної та мікробіологічної промисловості України дало можливість впровадити її в Україні та підтримати фармацевтичну галузь. Для розширення підготовки кадрів проф. Цуркан О. О. сприяв створенню фармацевтичних факультетів Медичного інституту Української асоціації народної медицини (МІ УАНМ), Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (НМУ ім. О. О. Богомольця) та біотехнологічних факультетів Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» та Національного університету харчових технологій.

У зв'язку з реорганізацією системи управління медичною галуззю України, проф. Цуркана О. О. було запрошено директором КНДІ фармакології та токсикології проф. Стефановим О. В. на посаду завідувача Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів, яку було за період його діяльності радикально оновлено. На сьогодні Лабораторія є відомим, ефективно працюючим підрозділом, який здатен проводити аналіз ліків із використанням самих сучасних методів. Науковий напрям роботи Лабораторії відзначається нестандартними та інноваційними підходами щодо досліджень у галузі фітохімії, на основі яких розробляються нові рослинні лікарські засоби. О. О. Цуркан сформував свою наукову школу. При Лабораторії функціонує аспірантура. Захищені кандидатські дисертації: Колядич О. П. (2006 р.), Гудзенко А. В. (2008 р.), Бурмака О. В. (2010 р.), Гергель О. В. (2012 р.).

Завершені та успішно пройшли захист кандидатські дисертації Голембіовської О. І., Семенченко О. М., Ющишеної О. В. та докторська дисертація Гудзенка А. В. Виконуються дисертаційні дослідження Семенка О. В. Із моменту повернення в Україну і дотепер Олександр Олександрович продовжував свою педагогічну діяльність, читаючи курс фармацевтичної хімії чи окремі лекції в КМУ Української асоціації народної медицини та в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця.

Історія наукової школи Олександра Олександровича в 2018 р. поповнилася ще одним захистом дисертаційної роботи його учня – Деляна Є. П. Очевидною відмінністю цієї наукової роботи є її виконання у вже сформованому колі науковців-однодумців, учнів наукової школи О. О. Цуркана. Безумовно виконувати наукову роботу дещо легше, якщо є реальний приклад колег, які вже пройшли всі етапи захисту дисертації.

Абсолютно зрозуміло, що науковий керівник передає дисертанту кмітливість та мудрість. Однак Олександр Олександрович віддавав своїм дисертантам набагато

більше, ніж знання. Саме тому його учні після захисту продовжили свій науковий та творчий шлях. Так, Голембіовська О. І. через деякий час після захисту дисертації посіла гідне місце керівника Державної лабораторії з контролю якості лікарських засобів, Бурмака О. В. став керівником лабораторії фармацевтичного аналізу Державного експертного центру. Гудзенко А. В. очолив кафедру фармацевтичної хімії в університеті народної медицини. Делян Є. П. після нещодавнього захисту продовжує роботу в Державній лабораторії на посаді молодшого наукового співробітника.

У творчому доробку останніх років підготовлено низку рецензій на науково-методичні матеріали, посібник із фармацевтичної хімії «Аналіз лікарських речовин за функціональними групами» сумісно з працівниками кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О. О. Богомольця, зав. кафедри проф. Ніженковською І. В. та доцентом Глушаченко О. О. За 50 років науково-дослідної роботи Цурканом О. О. опубліковано більш ніж 350 наукових робіт та затверджено 63 авторських свідоцтв та патентів.

Як колишній головний редактор «Фармацевтичного журналу», він доклав багато енергії та зусиль, спрямованих на виховання нового покоління фахівців фармації та підтримку становлення фармацевтичної науки в новій Україні.

Цей фаховий журнал формує наукову та громадську думку з основних питань розвитку фармації. Робота в журналі значно полегшувала проф. Цуркану О. О. експертизу матеріалів дисертаційних робіт як опонента від Вченої ради або експерта ВАК у двох каденціях.

Вітаємо фармацевтичну сім'ю Олександра Олександровича. Разом із дружиною вони виховали двох прекрасних синів та радіють онукам.

Численні співробітники та друзі знають Олександра Олександровича не лише як відомого вченого й організатора, але й як чуйну, доброзичливу, гідну поваги людину. Фармацевтична громадськість України щиро вітає ювіляра і зичить йому здоров'я, щастя, творчої наснаги, довгих років життя та подальших успіхів на фармацевтичній ниві.

Фармацевтична спільнота України
Колектив ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Редакційна колегія і редакційна рада «Фармацевтичного журналу»
Учні, колеги та друзі

ДО 80-РІЧЧЯ ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО ТА ЗАСЛУЖЕНОГО ВИНАХІДНИКА СРСР У ГАЛУЗІ ФАРМАЦІЇ ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА ТИХОНОВА

DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.02

До 80-річчя з дня народження
Лауреата Державної премії України
в галузі науки і техніки,
Заслуженого діяча науки і техніки України,
Заслуженого винахідника СРСР,
академіка Української академії наук,
доктора фармацевтичних наук,
заслуженого професора НФаУ
Тихонова Олександра Івановича

11 вересня 2018 р. виповнюється 80 років з дня народження Лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслуженого діяча науки і техніки України, Заслуженого винахідника СРСР, академіка Української академії наук, доктора фармацевтичних наук, заслуженого професора Національного фармацевтичного університету Тихонова Олександра Івановича.

О. І. Тихонов народився 11 вересня 1938 р. у м. Харкові в родині робітника. Після закінчення у 1955 р. середньої школи № 72 м. Харкова працював контролером 3, 5 та 6 розрядів у цеху 01 заводу «Южкабель», м. Харків.

У серпні 1956 р. його було прийнято по конкурсу в Харківський фармацевтичний інститут, який закінчив у 1961 р. Після отримання диплому провізора Олександра Івановича направлено на роботу завідуючим аптекою № 195 Харківського обласного аптекоуправління, а потім як одного із кращих випускників направлено МОЗ України на науково-педагогічну роботу до фармацевтичного факультету Запорізького медичного інституту, де прийнято у серпні 1961 р. на посаду асистента кафедри технології ліків.

У 1969 р. у м. Москва О. І. Тихонов захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: «Выделение и химическое исследование флавоноидов растений семейства рясковых флоры СССР», а у травні 1978 р. його обрано по конкурсу виконуючим обов'язки доцента цієї самої кафедри.

За рекомендацією МОЗ УРСР, у січні 1982 р. Олександра Івановича прийнято, а в квітні 1982 р. обрано по конкурсу доцентом кафедри аптечної технології ліків (АТЛ) Харківського фармацевтичного інституту.

У вересні 1983 р. Олександр Іванович захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему: «Разработка технологии и исследование некоторых лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса», а у грудні 1985 р. його обрано по конкурсу завідуючим кафедрою АТЛ. Звання професора було присвоєно у січні 1986 р.

Коло наукових інтересів О. І. Тихонова пов'язане з розробленням лікарських препаратів на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва та гомеопатичних лікарських засобів.

За 55 років науково-педагогічної роботи академіком О. І. Тихоновим було створено науково-педагогічну школу та підготовлено понад 90 вчених, з яких 13 докторів

наук та 78 кандидатів наук. Під керівництвом Олександра Івановича було видано 15 підручників, 75 навчальних посібників, 15 довідників, 10 практикумів, 45 навчально-методичних розробок, 32 збірники наукових статей та тез, опубліковано 18 науково-методичних рекомендацій.

Близько 35 років академік О. І. Тихонов завідував кафедрою аптечної технології ліків НФаУ, яку було названо на честь його наукового керівника, ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971–1980 рр.) Д. П. Сала. З липня 1991 р. працював проректором з науково-дослідної роботи Української фармацевтичної академії, продовжуючи виконання обов'язків завідуючого кафедрою АТЛ. Із січня 2013 р. і до цього часу працює професором кафедри технології парфумерно-косметичних засобів.

За сумлінну працю, значний особистий внесок у підготовку спеціалістів фармації України, розвиток фармацевтичної науки та розробку лікарських препаратів, професійну ерудицію та активну життєву позицію Олександра Івановича було нагороджено державними відзнаками. Так, Наказом Президії Верховної Ради Української РСР від 30 березня 1990 р. О. І. Тихонов отримав звання «Заслужений діяч науки і техніки Української РСР», у січні 1993 р. його обрано академіком Академії наук технологічної кібернетики України (АНТКУ), а у 2006 р. – академіком Української академії наук (УАН). Олександр Іванович також має відзнаки Президента України – орден «За заслуги III ступеня» (Наказ Президента України від 13 листопада 1996 р.) та орден «За заслуги II ступеня» (Наказ Президента України від 17 червня 1998 р.).

Указом Президента України Порошенко П. О. від 23. 08. 2014 р. № 675/2014 Олександру Івановичу Тихонову вперше присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки 2013 р. за підручник та навчально-методичний комплекс із фармації.

Окрім того, академіка О. І. Тихонова нагороджено преміями і медалями за наукові розробки: Знаком пошани Київського міського голови (2002 р.), Знаком пошани колегії Міністерства АПК (2006 р.), 5-ма золотими та 2-ма срібними медалями, 5-ма преміями ВДНГ України та СРСР за створення лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва та 17-ма дипломи ВДНГ, дипломами, грамотами та подяками МОЗ України, облдержадміністрації та НФаУ. Академіка О. І. Тихонова також було нагороджено дипломами «Міжнародний вчений 2010 р. у галузі фармації» (м. Кембридж, Англія) та «Великие умы XXI века», (АБІ, США, 2011 р.), він також входить до складу науковців України «Еліта держави – наукові школи» (2012 р.).

У 2013 р. за значний особистий внесок у справу розвитку Збройних Сил України та зразкове виконання військового (службового) обов'язку Тихонова О. І. нагороджено почесним нагрудним знаком «За заслуги перед Збройними Силами України». У 2014 р. О. І. Тихонова, як президента громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерапевтів», головою Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я та президентом Національної академії медичних наук України в рамках загальнонаціонального проекту «Флагмани сучасної медицини» було нагороджено грамотою «За охорону здоров'я нації», а у 2018 р. Українською конфедерацією журналістів Національного рейтингу України ім'я О. І. Тихонова занесено до енциклопедичного видання «Золотий фонд нації. Україна. Європа. Світ».

У 2017 р. у номінації «Краща навчально-методична розробка року» підручник та практикум з аптечної технології ліків, виданий під керівництвом Олександра Івановича, нагороджено Дипломами переможця за I місце з технологічного напряму підготовки методичних видань, а у рейтингу науково-педагогічних працівників О. І. Тихонова визначено переможцем у номінації «Кращий доктор наук НФаУ 2017 р.».

У 2018 р. за заслуги перед Українською Православною Церквою О. І. Тихонова нагороджено Орденом Української Православної Церкви Святого благовірного Київського князя Ярослава Мудрого.

Під керівництвом Олександра Івановича Тихонова було створено 6 стандартизованих субстанцій та 65 нових вітчизняних лікарських препаратів, з яких 29 виробляють у промислових умовах. Отримано та впроваджено: 82 патенти, 24 авторських свідоцтв на винахід, 35 інформаційних листів, 37 раціоналізаторських пропозицій. Розроблено та затверджено: 10 фармакопейних статей, 9 тимчасових фармакопейних статей, 6 технічних умов та специфікацій, 8 дослідно-промислових регламентів, 2 пускових регламенти, 6 технологічних промислових регламентів, 49 проектів технологічних промислових регламентів, 6 методик контролю якості, 49 проектів методик контролю якості. Опубліковано близько 3 500 робіт, з яких – 19 монографій, 2 748 наукових статей у вітчизняних та закордонних публікаціях, 950 тез доповідей.

Тихонов О. І. є членом Центральної атестаційної комісії при МОЗ України з атестації провізорів та фармацевтів, членом Регіонального формулярного комітету Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, членом Вченої ради НФаУ, спеціалізованої Вченої ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при НФаУ, членом редакційної колегії журналів: «Хабаршысы» (Вісник) – Республіка Казахстан, «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Клінічна інформатика і телемедицина», «Фармацевтичний часопис», «Український біофармацевтичний журнал», науково-популярний журнал «Навігатор фармації», всеукраїнський журнал «Пчела, здоровье, апитерапия» та ін. Олександр Іванович – академік Міжнародної академії наук технології та інжинірінгу, президент Українського національного відділення «Медицина і фармакотехнології», президент громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерапевтів», віце-президент Спілки пасічників України, член Харківської організації Національної спілки композиторів України.

Твори композитора О. І. Тихонова, які входять до збірки пісень «Про тебе», виконують симфонічні оркестри, хори, заслужені та народні артисти Харківської філармонії та Харківської академії мистецтв на концертах та фестивалях міського та міжнародного рівнів.

Ректорат Національного фармацевтичного університету, професорсько-викладацький склад та колективи кафедр косметології і аромології, аптечної технології ліків ім. Д. П. Сала і технології ліків, докторанти, аспіранти, здобувачі, студенти, колеги та друзі щиро вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я, безмежного щастя та сімейного добробуту. Нехай життєдайність, талант та ерудиція ведуть його до нових успіхів та творчих злетів у науково-педагогічній діяльності та мистецтві.

Редакція «Фармацевтичного журналу» приєднується до поздоровлення та побажань доктору фармацевтичних наук, професору Олександру Івановичу Тихонову.

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 614.2:615.065 DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.03

О. Я. МІЩЕНКО, д-р фарм. наук, проф.,
В. Ф. ОСТАШКО, канд. мед. наук, доцент,
Є. М. КОВАЛЕНКО, канд. фарм. наук, доцент
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОІНФОРМОВАНОСТІ ПРОВІЗОРІВ ПРО ДІЯЛЬНІСТЬ У СИСТЕМІ ФАРМАКОНАГЛЯДУ В УКРАЇНІ ТА ЇХНЬОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ АКТИВНОСТІ

Ключові слова: провізор, фармаконагляд, побічна реакція ліків

O. Ya. MISHCHENKO, V. F. OSTASHKO, E. N. KOVALENKO
Institute of qualification improvement for pharmacists, National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF AWARENESS OF PHARMACISTS ABOUT THEIR WORK IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN UKRAINE AND THEIR PROFESSIONAL ACTIVITY

Key words: pharmacist, pharmacovigilance (PhV), adverse reactions (ARs) of drugs

Ускладнення, що виникають при застосуванні лікарських засобів, залишаються серйозною проблемою сучасної фармакотерапії [1]. На жаль, їх частота у світі має тенденції до зростання, чому сприяє широке застосування лікарських засобів із низьким рівнем доказів ефективності та безпеки, надлишкове лікування та самолікування, а також індивідуальні особливості організму пацієнта. Державна система фармаконагляду (ФН) займає провідні позиції у попередженні побічних реакцій (ПР) на лікарські засоби (ЛЗ) і забезпеченні їх безпеки [2].

У своїй практичній діяльності фармацевтичні працівники забов'язані надавати повідомлення про ПР або відсутність ефективності ЛЗ, що аналізуються та систематизуються експертами Державної системи ФН. Результати цієї експертизи застосовуються для обґрунтування нових даних щодо фармакологічних ефектів ЛЗ, зміни показань до застосування ЛЗ чи їх комбінацій, а при виявленні непередбачених серйозних ПР для вилучення ЛЗ із фармацевтичного ринку. Для отримання інформації про випадки ПР та/або відсутність ефективності дії ЛЗ залучаються фахівці сфери охорони здоров'я, а також пацієнти і їх представники, зокрема з товариства охорони прав споживачів [3].

Основним нормативним документом, що регламентує діяльність ФН в Україні є Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» [4], який вказує на необхідність надання всіх наявних даних про ПР, тобто спонтанних повідомлень, про випадки ПР та/або відсутність ефективності дії ЛЗ. Згідно з Наказом МОЗ України «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» [5], провізор має не тільки реєструвати випадки ПР та/або відсутність ефективності при застосуванні ЛЗ, а й проводити інформаційно-просвітню роботу, спрямовану на наданя інформації щодо особливостей дії та ПР ЛЗ, які він відпускає пацієнту або його представнику. Провізор також має консультувати відвідувача аптеки при заповненні ним форми «Карта-повідомлення для надання пацієнтом та/або його представником інформації про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ при його медичному застосуванні» (надалі – «Карта-повідомлення») й інформує куди направляти цей документ [4].

Згідно зі сучасною концепцією діяльності провізора (фармацевта) на працівників фармації покладається обов'язок не тільки по відпуску ЛЗ, а й по консультуванню

© Колектив авторів, 2018

відвідувачів аптеки щодо проблем зі здоров'ям, що спричинили необхідність звернутися за придбанням ЛЗ [6]. На провізорів також покладений обовязок по роз'ясненню пацієнтам такого режиму й умов застосування ЛЗ, який буде сприяти зниженню вірогідності виникнення ПР [3].

Зважаючи на існуючий розрив між вимогами нормативних документів і реальною практикою, було актуальним дослідити рівень поінформованості провізорів аптечних закладів щодо діяльності фармаконагляду в Україні та їхньої професійної активності у цій сфері.

Мета дослідження полягає у з'ясуванні рівня поінформованості провізорів аптечних закладів про нормативні документи, що регламентують їх обов'язки щодо надання інформації про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ, а також щодо їхньої реальної активності у цій сфері.

Матеріали та методи досліджень

Було розроблено та використано анкету-опитувальник провізорів, перші 7 питань (таблиця) якої було спрямовано на виявлення поінформованості провізорів про їх обов'язок надавати інформацію до департаменту ФН при Державному експертному центрі МОЗ України про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ, а також на оцінку активності щодо заповнення «Карти-повідомлення» [4]. У результаті дослідження було проанкетовано 70 провізорів, що проходили навчання на передатестаційних циклах та циклах підвищення кваліфікації на кафедрі клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ протягом 2016–2017 рр. Респондентів було розподілено на три групи залежно від стажу роботи: від 1 до 5 років – 8 (12%), від 5 до 10 років – 22 (31%) та від 10 до 25 років – 40 (57%).

Результати дослідження та обговорення

На перше питання «Чи відомо Вам про обов'язок провізора (фармацевта) надавати інформацію до департаменту ФН про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, отриману від відвідувачів аптеки?» «так» відповіли 48 (69%) провізорів, «ні» – 22 (31%). Серед більшості респондентів, що відповіли «так» – 50% (4) провізорів зі стажем від 1 до 5 років, 64% (14) – зі стажем від 5 до 10 років та 75% (30) – зі стажем від 10 до 25 років. Це вказує на той факт, що чим більший стаж роботи працівника фармації, тим більш чітко він розуміє свої обов'язки щодо надання інформації до департаменту ФН про ПР або відсутність ефективності ЛЗ.

На питання анкети «Вкажіть вірну нормативно-правову базу, що визначає обов'язок провізора (фармацевта) надавати інформацію про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, отриману від відвідувачів аптеки, в департамент ФН» вірну відповідь дали 52 (74%) провізори, невірні відповіді – 18 (26%). Вірно відповіли всі 100% (8) провізорів зі стажем від 1 до 5 років, 73% (16) – зі стажем від 5 до 10 років та 70% (28) провізорів зі стажем від 10 до 25 років. Два (3%) провізори взагалі не відповіли на питання. Аналіз відповіді на це питання вказує на обернену пропорційну залежність вірних відповідей від тривалості стажу провізорів. Це, ймовірно, пов'язано з консервативністю працівників фармації, які у своїй професійній діяльності покладаються, особливо якщо мають достатній стаж, не на сталі інструкції, а на власний досвід, що сприяє затримці у надходженні й використанні нової інформації, а керівництво фармацевтичних закладів не вважає за необхідне ретельно контролювати цей процес.

Таблиця

Анкета-опитувальник для працівників аптек

Запитання	Відповідь	Стаж роботи провізорів в аптеці			
		від 1 до 5 років	від 5 до 10 років	від 10 до 25 років	всього
		Загальна кількість осіб			
		8 (12%)	22 (31%)	40 (57%)	70 (100%)
1	2	3	4	5	6
1. Чи відомо Вам про обов'язок провізора (фармацевта) надавати інформацію до департаменту ФН про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, отриману від відвідувачів аптеки?	так	4 (50%)	14 (64%)	30 (75%)	48 (69%)
	ні	4 (50%)	8 (36%)	10 (25%)	22 (31%)
2. Вкажіть вірну нормативно-правову базу, що визначає обов'язок провізора (фармацевта) надавати інформацію про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, отриману від відвідувачів аптеки, в департамент ФН					
– Наказ МОЗ України від 17. 11. 2016 р. № 1245 «Про затвердження порядку розгляду реєстраційних матеріалів на лікарські засоби …»	a	–	6 (27%)	8 (20%)	14 (20%)
– Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06. 11. 2001 р. № 2001/83 ЄС	b	–	–	–	–
– Наказ МОЗ України від 27. 12. 2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями …» та Наказ МОЗ України від 11. 10. 2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)»	c	8 (100%)	16 (73%)	28 (70%)	52 (74%)
– Закон України «Про лікарські засоби» 1996 р., зі змінами і доповненнями 1998 р.	d	–	–	4 (10%)	4 (6%)
Не відповіли 2 (3%)					
3. Чи наявні у Вашій аптеці бланки форми «Карта-повідомлення», яку повинен заповнювати провізор (фармацевт) для повідомлення про ПР/відсутність ефективності ЛЗ у департамент ФН?	так	4 (50%)	8 (36%)	14 (35%)	26 (37%)
	ні	4 (50%)	14 (64%)	26 (65%)	44 (63%)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
4. Яким чином Ви можете відправити «Карту-повідомлення» у департамент ФН?					
– тільки поштою	a	4 (50%)	–	–	4 (6%)
– тільки on-line	b	–	4 (18%)	2 (5%)	6 (9%)
– поштою або on-line	c	4 (50%)	14 (64%)	26 (65%)	44 (62%)
– не знаю	d	–	4 (18%)	12 (30%)	16 (23%)
5. Якими були Ваші дії у випадку, коли відвідувачі сповіщали про ПР/відсутність ефективності ЛЗ?					
– проводили консультацію щодо профілактики ПР	a	–	4 (18%)	6 (15%)	10 (14%)
– направляли на консультацію до лікаря	b	2 (25%)	6 (27%)	12 (30%)	20 (29%)
– не реагували	c	–	–	–	0
– сповіщали керівника аптечного закладу	d	6 (75%)	–	6 (15%)	12 (17%)
– складали повідомлення про ПР/ відсутність ефективності ЛЗ (форма «Карта-повідомлення»)	e	–	10 (46%)	10 (25%)	20 (29%)
– інше	f	–	2 (9%)	6 (15%)	8 (11%)
6. Якщо ви складали повідомлення про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, то яким чином ви це робили?					
– заповнювали форму «Карта-повідомлення» та відправляли її поштою	a	–	–	–	0
– заповнювали форму «Карта-повідомлення» та відправляли її on-line	b	–	2 (9%)	–	2 (3%)
– заповнювали форму «Карта-повідомлення» та віддавали її завідувачу аптеки	c	2 (25%)	16 (73%)	30 (75%)	48 (68%)
– інше	d	6 (75%)	4 (18%)	10 (25%)	20 (29%)
7. Про що з переліченого нижче необхідно повідомляти службу ФН згідно з існуючими вимогами?					
– про всі ефекти нових препаратів (протягом 5 років після їх реєстрації)	a	–	4 (19%)	8 (20%)	12 (17%)
– про невідомі і несподівані ефекти «старих препаратів»	b	–	2 (9%)	4 (10%)	6 (9%)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
– про серйозні ПР на всі препарати (летальні випадки, загроза життю, інвалідність, госпіталізація, втрата працездатності, вроджені аномалії, новоутворення)	c	6 (75%)	8 (36%)	10 (25%)	24 (34%)
– про результати спостережень, в яких є чіткі докази того, що викликає ПР (наприклад, при повторному призначенні ЛЗ виникає та ж ПР)	d	–	–	14 (40%)	14 (20%)
– про досвід і результати наукових досліджень препаратів, при яких виявляються ПР	e	–	8 (36%)	6 (15%)	14 (20%)
– про несподівані раніше невідомі терапевтичні ефекти	f	–	–	–	0
– не знаю	g	2 (25%)	–	12 (30%)	14 (20%)

Співставлення відповідей на це та попереднє запитання дає можливість припустити, що працівники з більш тривалим стажем роботи часто діють, не маючи чіткої інформації про нормативні акти щодо виконання цих обов'язків.

На третє питання «Чи наявні у Вашій аптеці бланки форми «Карта-повідомлення» – «так» відповіли 26 (37%) провізорів, 4 (50%) провізори зі стажем роботи від 1 до 5 років, 8 (36%) провізорів зі стажем від 5 до 10 років та 35%, тобто 14 провізорів, зі стажем роботи від 10 до 25 років. Це питання характеризує лише ефективність організаційної роботи в аптечному закладі, а не професійні якості працівника фармації, тому відповідь на нього не пов'язана з тривалістю стажу роботи респондентів.

Вірної відповіді на питання «Яким чином Ви можете відправити «Карту-повідомлення» у департамент ФН?» не знали 16 (23%) провізорів, з яких 18% (4) зі стажем від 5 до 10 років та 30% (12) провізорів зі стажем від 10 до 25 років. Неповну відповідь дали 15% (10) всіх респондентів. Вірну відповідь на це питання дали 62% (44) всіх провізорів. А саме – 50% (4) всіх провізорів зі стажем роботи від 1 до 5 років, 64% (14) – зі стажем від 5 до 10 років та 65% (26) – зі стажем від 10 до 25 років. Це вказує на те, що провізори з більшим стажем роботи чіткіше розуміють свої обов'язки щодо відправлення інформації щодо ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ.

При відповіді на питання «Якими були Ваші дії, у випадку коли відвідувачі сповіщали про ПР/відсутність ефективності ЛЗ?» лише 20 (29%) респондентів відповіли, що вони заповнювали форму «Карта-повідомлення». Про порядок надання цієї інформації знали 46% (10) провізорів зі стажем від 5 до 10 років і 25% (10) – зі стажем від 10 до 25 років. Працівники фармації, що мають менший стаж роботи, більш активно реагують на інформацію відвідувачів про ПР/відсутність ефективності ЛЗ.

При відповіді на питання «Якщо ви складали повідомлення про ПР/відсутність ефективності ЛЗ, то яким чином ви це робили?» більшість – 48 (68 %) провізорів вказали, що заповнювали форму «Карта-повідомлення» та віддавали її завідувачу аптеки. Тільки 2 (3%) провізорів самостійно заповнювали та відправляли «Карту-

повідомлення», а саме – 9% провізорів, що мали стаж від 5 до 10 років. Недостатня самостійність провізорів аптек пов'язана не стільки зі стажем роботи, скільки з організацією процесу передачі повідомлення про ПР/відсутність ефективності ЛЗ у певних закладах фармації.

Вірну відповідь на питання «Про що з переліченого нижче необхідно повідомляти службу ФН згідно з існуючими вимогами?» дали 24 (34%) провізори, а саме – 75% (6) працівників, що мали стаж від 1 до 5 років, 36,5% (8) провізорів зі стажем від 5 до 10 років і 25% (10) провізорів зі стажем від 10 до 25 років. Це вказує на більшу поінформованість про існуючі вимоги більш молодих працівників фармації, які засвоїли ці навички протягом навчання у закладах фармацевтичної освіти.

Дані дослідження щодо залежності рівня поінформованості провізора про чинні нормативні документи, визначені ними положення діяльності, спрямованої на виявлення та попередження ПР на ЛЗ, від тривалості стажу його роботи свідчать, що зі збільшенням стажу роботи працівники аптеки більш чітко розуміють свої обов'язки. Натомість працівники з більшим стажем роботи, зазвичай, є більш консервативними і тому у своїй професійній діяльності більшою мірою орієнтовані на виконання наказів керівництва, а не на самостійну роботу, що знижує оперативність надання інформації про ПР/відсутність ефективності ЛЗ.

Висновки

1. Незалежно від тривалості трудового стажу, більшість провізорів мають інформацію про свої обов'язки надавати інформацію до департаменту ФН про ПР/відсутність ефективності ЛЗ та знають нормативно-правову базу, яка регламентує порядок надання цих повідомлень.

2. Недостатня активність працівників аптеки щодо надання інформації про ПР/відсутність ефективності ЛЗ значною мірою може бути пов'язана з низькою організацією цього процесу на рівні аптечного закладу та консервативністю провізорів із більшим стажем роботи.

3. Доцільним є підвищення ефективності виявлення ПР та/або відсутності ефективності ЛЗ завдяки діяльності провізорів в умовах аптечних закладів України. Така фахова діяльність провізорів сприяє поліпшенню якості фармацевтичної допомоги населенню України.

Список використаної літератури

1. *Najafi S.* Importance of Pharmacovigilance and the Role of Healthcare Professionals // J. Pharmacovigil. – 2018. – N 6. – P. 252 [Electronic resource]. – Mode of access: WWW.URL: https://www.omicsonline.org/open-access/importance-of-pharmacovigilance-and-the-role-of-healthcareprofessionals-2329-6887-1000252.pdf. – Last access: 16.05.2018. – Title from the screen.

2. *Матвєєва О. В., Логвіна І. О., Струкова І. В. та ін.* Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування (пам'яті професора, д-ра мед. наук Вікторова Олексія Павловича) // Новости медицины и фармации. – 2016. – № 12. – С. 3–9.

3. *Дедишина Л.* Фармаконагляд як повноцінна складова системи охорони здоров'я // Фармацевт Практик. – 2014. – № 10. – С. 4–6.

4. Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07 (дата звернення 20. 04. 2018). – Назва з екрану: затверджено наказом МОЗ України від 27. 12. 2006 р.

№ 898 (Із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 778 від 14. 09. 2010, № 568 від 06. 09. 2011, № 1005 від 29. 12. 2011, № 1197 від 09. 11. 2016, № 996 від 26. 09. 2016).

5. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html (дата звернення 20. 04. 2018). – Назва з екрану: затверджено наказом МОЗ України від 11. 10. 2013 р. № 875.

6. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, N 961, 45th report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations // World Health Organization 2011 [Electronic resource]. – Mode of access: WWW.URL: http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/ CLEAN-Rev2Final-GPP-StandardsQ-PharmacyServices-QAS10-352_Sept2010.pdf. – Last access: 16. 05. 2018. – Title from the screen.

Надійшла до редакції 1 червня 2018 року.

О. Я. Мищенко, В. Ф. Осташко, Е. Н. Коваленко

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ПРОВИЗОРОВ О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СИСТЕМЕ ФАРМАКОНАДЗОРА В УКРАИНЕ И ИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Ключевые слова: провизор, фармаконадзор, побочные реакции лекарств

А Н Н О Т А Ц И Я

Роль провизора в предоставлении информации о случаях побочных реакций и/или отсутствии эффективности действия лекарственных средств в департамент фармаконадзора Украины является очень важной.

Цель работы – оценка уровня осведомленности провизоров аптек о нормативных документах, регламентирующих их обязанности по предоставлению информации о побочных реакциях и/или отсутствии эффективности действия лекарственных средств и их активности в этой сфере.

Была разработана и использована анкета для провизоров, первые 7 вопросов которой направлены на выявление осведомленности провизоров об их обязанности предоставлять информацию о побочных реакциях и/или отсутствии эффективности лекарственных средств в департамент фармаконадзора при Государственном экспертном центре МОЗ Украины, а также на оценку их активности по заполнению «Карты-сообщения». Проведено анкетирование 70 провизоров с разным стажем работы: 1–5 лет (12%), 5–10 лет (31%) и 10–25 лет (57%).

По результатам исследования, знают об обязанности по предоставлению информации о побочных реакциях и/или отсутствии эффективности действия лекарственных средств 50% провизоров со стажем работы 1–5 лет, 64% – со стажем 5–10 лет и 75% – со стажем 10–25 лет. Только 9% провизоров со стажем работы 5–10 лет самостоятельно заполняли и отправляли «Карту-сообщение» в департамент фармаконадзора, в большинстве случав провизоры отдают заполненную форму руководителю аптеки. Данные исследования зависимости уровня осведомленности

провизора о действующих нормативных документах, определенных ими положениях о деятельности, направленной на выявление и предупреждение побочных реакций лекарственных средств, от стажа работы показали, что с увеличением стажа работы работники аптеки более четко понимают свои обязанности. Однако работники с большим стажем работы, как правило, более консервативны и поэтому в своей профессиональной деятельности в большей степени ориентированы на выполнение приказов руководства, а не на самостоятельную работу, что снижает оперативность предоставления информации о побочных реакциях/отсутствии эффективности лекарственных средств.

Независимо от продолжительности трудового стажа большинство провизоров обладают информацией о своих обязанностях предоставлять сообщения в департамент фармаконадзора о побочных реакциях/отсутствии эффективности лекарственных средств и знают нормативно-правовую базу, регламентирующую порядок предоставления этих сообщений. Недостаточная активность работников аптеки по предоставлению информации о побочных реакциях/отсутствии эффективности лекарственных средств в значительной степени может быть связана с низкой организацией этого процесса на уровне аптечного учреждения и консервативностью провизоров с большим стажем работы. Целесообразным является повышение эффективности выявления побочных реакций и/или отсутствия эффективности лекарственных средств благодаря деятельности провизоров в условиях аптечных заведений Украины. Такая профессиональная деятельность провизоров способствует улучшению качества фармацевтической помощи населению Украины.

O. Ya. Mishchenko, V. F. Ostashko, E. N. Kovalenko
Institute of qualification improvement for pharmacists, National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF AWARENESS OF PHARMACISTS ABOUT THEIR WORK IN THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN UKRAINE AND THEIR PROFESSIONAL ACTIVITY

Key words: pharmacist, pharmacovigilance (PhV), adverse reactions (ARs) of drugs

A B S T R A C T

The role of the pharmacists in providing information on cases of adverse reactions (ARs) and/or lack of effectiveness of drugs in the Pharmacovigilance (PhV) Department of Ukraine is very important.

Objective: Assessment of the level of pharmacists' awareness about regulatory documents (RDs) regulating their duties to provide information about ARs and/or lack of effectiveness of drugs and their activity in this area.

The questionnaire for pharmacists was developed and used, the first seven questions of which were aimed at identifying pharmacists' awareness of their duties to provide information to the Department of PhV at the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine about ARs and/or lack of effectiveness of drugs and their activity in filling the «Cards-message». Questioning of 70 pharmacists with different work experience (WE): 1–5 years (12%), 5–10 years (31%) and 10–25 years (57%) was conducted.

50% of pharmacists with 1–5 years WE, 64% of pharmacists with 5–10 years WE and 75% of pharmacists with 10–25 years WE know about obligation to provide information

about ARs and/or lack of effectiveness of drugs. Only 9% of pharmacists with 5–10 years WE independently filled and sent the «Card-message» to the department of PhV, in most cases pharmacists give the filled form to the head of the pharmacy.

Regardless of WE duration, the majority of pharmacists are aware the information about their responsibilities to provide reports about ARs and/or lack of drugs efficacy in the department of PhV and know the RDs that regulates this process. The inadequate activity of pharmacy workers to provide information about ARs and/or lack of effectiveness of drugs can be largely due to the low organization of this process at the pharmacy level and the conservatism of pharmacists with longer WE. It is advisable to increase the effectiveness of detection of ARs and/or lack of effectiveness of drugs due to activity of pharmacists in the conditions of pharmacy in Ukraine. Such professional activity of pharmacists helps to improve the quality of pharmaceutical care to the population of Ukraine.

Електронна адреса для листування з авторами: mishchoksana@gmail.com

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

УДК 612.014.464:616-001.8:616.24-002 DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.04

М. Я. СЕХ
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ КИСНЮ МЕДИЧНОГО ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ

Ключові слова: кисень медичний, оксигенотерапія, пульсоксиметрія, рівень сатурації крові, раціональний фармацевтичний менеджмент, негоспітальна пневмонія

M. Ya. SEKH
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF MEDICAL OXYGEN IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Key words: medical oxygen, oxygen therapy, pulseoximetry, blood saturation level, rational pharmaceutical marketing, community-acquired pneumonia

Кисень був відкритий ще у 1774 р. Джозефом Прістлі й застосовувався як метод лікування гіпоксемії, не втрачаючи своїх позицій протягом століть [1]. На сьогодні кисень медичний (КМ) в Україні та у світі вважають лікарським засобом (ЛЗ). Його включено до списку основних ЛЗ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Незважаючи на те, що КМ входить у перелік ЛЗ для наркозу, він має широкі межі для застосування, і є наразі, можливо, єдиним засобом, без можливості його заміни на аналог. Найчастіше його використовують при важкому перебігу хвороб органів дихання, серцевій недостатності, отруєннях, для операційного наркозу, у важкохворих пацієнтів та новонароджених немовлят. Саме тому питання його наявності та якості є життєвоважливим. Згідно з повідомленням Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, до 1 січня 2019 р. виробництво, зберігання та розповсюдження КМ має бути приведено до норм Європейського союзу (ЄС). Для порівняння, на території України діє стандарт для КМ від часів Радянського Союзу – ГОСТ 5583-78, що приблизно відповідає європейському ISO 2046-73, який було створено майже півстоліття тому. Безумовно, за цей час медична наука в деяких напрямах кардинально змінила свої погляди та методи лікування багатьох хвороб і патологічних станів. Разом з тим, впровадження багатьох сучасних методів в охорону здоров'я (ОЗ) нерідко неможливе без відповідного перегляду стандартів будівництва закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) та застосування системи раціонального фармацевтичного менеджменту. Раціональний фармацевтичний менеджмент – це витратно-ефективна система організації надання фармацевтичної допомоги та оптимального медикаментозного забезпечення, що базується на раціональному використанні ЛЗ та програмі оцінки застосування ліків [2], в даному разі КМ.

Застаріла матеріально технічна база, зношеність обладнання, вибухонебезпечність, а також постійно зростаюча вартість КМ – все це змушує шукати нові, безпечніші способи забезпечити ним хворих. У країнах ЄС та декількох ЗОЗ України одним із можливих вирішень усіх вищезазначених проблем вбачають в автономному виробленні КМ на основі абсорбційної технології кисневих концентраторів (розділення повітря при низькому тиску на кисень та інші складові) [3]. Вартість виготовленого КМ за такої методики значно менша, оскільки залежить лише від вартості електроенергії та змінних 1 раз на 2 роки повітряних фільтрів. Окрім того, за рік роботи один

© М. Я. Сех, 2018

концентратор може виробити 5 256 м^3 кисню, що відповідає об'єму 835 балонів. Іншим способом удосконалення системи кисневого забезпечення ЗОЗ є заміна старих, аварійних кисневих балонів на так звані кріоциліндри – кріогенні посудини, виготовлені з нержавіючої сталі, які заповнюються рідким киснем [4].

Як уже зазначалося вище, важливість застосування КМ у хворих із патологічними станами, що супроводжуються гіпоксемією, важко недооцінити. Це твердження неодноразово доведено у закордонних рандомізованих дослідженнях [1, 5, 6]. Порушення оксигенації та гіпоксемія є одними з провідних симптомів проблем органів дихання, що визначило цільову групу для нашого дослідження – пацієнти з негоспітальною пневмонією (НП) середньоважкого та важкого перебігу. У 58–87% цих хворих розвивається гостра дихальна недостатність (ДН), яка є провідною причиною летальності [7].

Гіпоксемія являє собою зниження парціального тиску (вмісту) кисню у крові. ЇЇ можна виявити за допомогою первинних клінічних ознак (зокрема наявного ціанозу), результатів аналізу газів крові чи пульсоксиметрії. Клінічні ознаки мають погану чутливість – відсутність ціанозу, незважаючи на серйозні симптоми порушення діяльності центральної нервової системи від гіпоксемії, доведена Дж. С. Холдейном в 1920 році [1]. Аналіз крові є доволі витратним, інвазивним і дає змогу здійснити лише один діагностичний захід протягом певного часу. Метод пульсоксиметрії дає змогу вимірювати насичення киснем гемоглобіну в артеріальній крові. У разі правильного застосування, він може забезпечити якісний моніторинг і є надійним стандартом для виявлення гіпоксемії. Крім того, дає можливість ідентифікувати на 20–30% більше пацієнтів із гіпоксемією, ніж застосування лише клінічних ознак [1]. Проте, моніторинг за допомогою пульсоксиметрії на сьогодні недоступний у багатьох операційних залах у всьому світі у зв'язку з обмеженим фінансовим ресурсом [1].

Згідно з вітчизняними клінічними рекомендаціями [7], показаннями до кисневої терапії є парціальний тиск артеріальної крові (PaO_2) < 55 мм рт. ст. чи насичення гемоглобіну крові киснем (SpO_2) < 88% (при диханні повітрям). Оптимальною є підтримка SpO_2 в межах 88–95% чи PaO_2 – у межах 55–80 мм рт. ст. Натомість, за європейськими клінічними рекомендаціями [5, 6], абсолютно всі госпіталізовані пацієнти з діагнозом НП мають отримувати відповідну кисневу терапію з моніторингом насичення киснем крові та його концентрації з метою підтримки Ра O_2 при ≥ 8 кПа та SpO_2 на 94–98%. Висока концентрація кисню може безпечно проводитись пацієнтам, які не підлягають ризику гіперкапнічної ДН [6]. Оксигенотерапія пацієнтів із ризиком гіперкапнічної ДН, ускладненої вентиляційною недостатністю, має керуватися багаторазовими вимірами артеріального газу [6]. За помірної гіпоксемії (SpO_2 80–88%), за умови збереженої свідомості та швидкої зворотної динаміки інфекційного процесу, можлива корекція гіпоксемії інгаляціями кисню за допомогою простої носової маски (FiO_2 45–50%) чи маски з розхідним мішком (FiO_2 75–90%) [8]. Якщо ж «цільові» параметри оксигенації не досягаються, варто розглядати питання про штучну вентиляцію легень [8].

Метою дослідження було вивчення стану та вартості забезпечення КМ хворих із НП, які були госпіталізовані в терапевтичне відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили у 2 періоди. Перший період охопив 2006 рік, другий – 2017 рік. Об'єктом дослідження була медична документація – дані звітно-облікових

документів та листки лікарських призначень (ЛЛП) хворих із діагнозом НП. Застосовано методи: системного аналізу, аналітико-порівняльний, інформаційно-пошуковий, клініко-економічний, бібліографічний. Проведені нами розрахунки переведено в долари США при курсі НБУ USD = 5,05 UAH станом на 15. 12. 2006 р. та при курсі НБУ USD = 27,10 UAH станом на 10. 12. 2017 р.

Результати дослідження та обговорення

На І-му етапі дослідження нашим завданням було визначити середню потребу в КМ на одного хворого. Для цього ми детально вивчали та аналізували записи в ЛЛП про кількість літрів кисню, використаного пацієнтом під час стаціонарного лікування. Загалом нами опрацьовано 63 ЛЛП пацієнтів, успішно пролікованих протягом 2006 р. та 59 пацієнтів – протягом 2017 р. У результаті було встановлено, що в середньому для одного хворого з діагнозом НП потрібно приблизно 25 000 л (25 м^3) кисню (дані за ЛЛП).

Наступним нашим завданням було визначення вартості забезпечення КМ усього ЗОЗ і хворих на НП зокрема. Протягом 2006 р. ЗОЗ використав 129 783 м^3 газоподібного кисню (1м^3 – 3,60 грн.). Показники, що вивчали для визначення загальної вартості забезпечення КМ, наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльні економічні дані зі забезпечення газоподібним та зрідженим киснем закладу охорони здоров'я у 2006 році

№ з/п	Показники	Газоподібний кисень		Зріджений кисень	
1	Кількість використаного КМ	129 783 м^3		173,04 тони	
2	Кількість балонів, наявних у ЗОЗ	200 шт.		–	
		грн.	$	грн.	$
3	Проект для встановлення цистерни, грн	–	–	25 000,00	4 950,50
4	Монтаж цистерни	–	–	12 000,00	2 376,24
5	Оренда балонів (цистерни)	1 400,00	277,23	1 200,00	237,62
6	Транспортування	47 918,00	9 488,71	21 750,00	4 306,93
7	Вартість 1м^3 кисню	3,60	0,71	1,30	0,26
8	Вартість усього КМ	467 219,00	92 518,61	201 256,80	39 852,83
9	Технічне обслуговування балонів (цистерни)	22 680,00	4 491,09	5 600,00	1 108,91
10	Витрати на заробітну плату	32 550,00	6 445,54	18 500,00	3 663,37
11	**Загальні витрати**	**571 767,00**	**113 221,89**	**284 406,80**	**56 496,66**

В сумі ми отримали, що за рік ЗОЗ сплатив 571 767 грн. (113 221,89 $).

Далі було проведено порівняльний аналіз можливості переходу досліджуваного ЗОЗ на використання зрідженого кисню (із врахуванням його доцільності, ефективності та вартості). Окрім значної економії в коштах, було виявлено ще низку переваг:

скорочення кількості обслуговуючого персоналу, повністю заміняється важка фізична праця, відпадає необхідність у використанні вантажо-підіймальних механізмів, підвищується рівень безпеки праці, значна економія коштів (вартість 1м^3 зрідженого кисню – 1,30 грн.), швидка окупність; відсутність кисневих балонів, збільшення запасу кисню, гарантоване безперебійне забезпечення упродовж тривалого часу. Показники, що враховували у кінцевій вартості переходу ЗОЗ на зріджений кисень, детально наведено в табл. 1.

Обчислено, що вартість забезпечення конкретного ЗОЗ зрідженим киснем становила би 284 406,80 грн. (56 496,66 $). У цю суму входили одноразові витрати на проект та монтаж цистерни. За їх виключенням, було встановлено, що вартість забезпечення зрідженим киснем буде становити 247 406,80 грн. (49 169,92 $), що становить більше $^1/_2$ економії від вартості постачання газоподібного кисню.

Таким шляхом і пішов досліджуваний ЗОЗ, оскільки під час вивчення стану забезпечення КМ протягом другого періоду (2017 р.), було виявлено, що він практично повністю перейшов на зріджений кисень. Протягом аналізованого періоду було використано 141 749,3 м^3 зрідженого та 4 389 м^3 газоподібного КМ. Від кисневих балонів відмовитися повністю неможливо. Навіть у ЗОЗ із централізованою системою подачі КМ вони є резервним джерелом для екстрених ситуацій. Для визначення загальних витрат ЗОЗ використовували показники, аналогічні періоду I (табл. 2).

Таблиця 2

Загальні витрати на забезпечення киснем медичним аналізованого закладу охорони здоров'я у 2017 році

№ з/п	Показники	2017 рік	
	Газоподібний кисень		
1	Кількість використаного КМ	4 389 м^3	
2	Кількість балонів, наявних у ЗОЗ	93 шт.	
		грн.	$
3	Оренда балонів	3 534,00	130,41
4	Транспортування	–*	–
5	Вартість 1м^3 кисню	21,40	0,79
6	Вартість усього КМ	95 722,20	3 532,18
7	Технічне обслуговування балонів	23 008,20	849,01
8	Витрати на заробітну плату	222 000,00	8 191,88
9	*Загальні витрати*	*344 264,40*	*12 703,48*
	Зріджений кисень		
1	Кількість використаного КМ	141 749,3 м^3	
2	Оренда цистерни	6 329,24	233,55
3	Вартість 1м^3 кисню	15,515 (16,05 із 1. 08. 2017)	0,57 (0,59)
4	Загальна вартість зрідженого кисню	2 202 794,34	81 283,92
5	Транспортування	–*	–
6	Технічне обслуговування газопостачання ЗОЗ	246 390,72	9 091,91
7	*Загальні витрати*	*2 455 517,30*	*90 609,38*
	ВСЬОГО	**2 799 781,70**	**103 312,86**

Примітка: * – входить у вартість 1 м^3 кисню медичного.

У результаті розраховано, що сумарно забезпечення КМ ЗОЗ обходиться в 2 799 778,70 грн./рік (103 312,86 $). Для прикладу, протягом 2017 р. ЗОЗ закупив ЛЗ на суму 32 625 591,29 грн., 37% із них припадає на специфічні дороговартісні засоби (ЛЗ для трансплантації) і 8% – на КМ.

Прикінцевим етапом нашого дослідження було встановлення вартості забезпечення КМ хворих із діагнозом НП ІІІ клінічної групи. Як зазначалося вище, протягом 2006 р. було проліковано 63 таких пацієнта, а в 2017 р. – 59 пацієнтів з потребою 25 м^3 КМ на одного. Враховуючи всі показники, наведені у табл. 3, було встановлено, що витрати на цю категорію хворих становили 2 618,48 грн. (518,52 $), 41,56 грн. (8,23 $)/пацієнта та 28 185,54 грн. (1 040,06 $), 477,72 грн. (17,63 $)/пацієнта у 2006 р. та 2017 р. відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна вартість забезпечення киснем медичним хворих із негоспітальною пневмонією

№ з/п	Показники	2006 рік		2017 рік	
1	Загальна кількість хворих	63		59	
2	Потреба на одного хворого з НП (м^3)	25		25	
3	Загальна кількість використаного кисню (м^3)	1 575		1 475	
		грн.	$	грн.	$
4	Оренда балонів, цистерни	14,56	2,88	65,86	2,43
5	Транспортування	263,95	52,27	– *	– *
6	Загальна вартість використаного кисню	2 047,50	405,45	23 245,75	857,78
7	Технічне обслуговування газопостачання	67,96	13,46	2 563,87	94,61
8	Витрати на заробітну плату	224,51	44,46	2 310,06	85,24
9	*Загальні витрати на усіх хворих*	*2 618,48*	*518,52*	*28 185,54*	*1 040,06*
10	**Загальні витрати на 1 хворого**	**41,56**	**8,23**	**477,72**	**17,63**

Примітка: * – входить у вартість.

Цифри за 2006 р. наведено з розрахунку, що ЗОЗ використовував би зріджений кисень, оскільки вважали за недоцільне порівнювати з вартістю використовуваного на даний момент газоподібного кисню, який є дорожчим, що доведено нами вище.

Отже, як показали результати нашого дослідження, вартість забезпечення одного терапевтичного хворого з НП КМ зросла більш ніж в 10 разів в гривневому та в 2 рази в доларовому еквівалентах, так само як і загальні витрати ЗОЗ. За 11 років забезпечення зрідженим киснем зросло від можливих (прорахованих нами) 284 406,80 грн. (56 496,66 $) до 2 799 781,70 грн. (103 312,86 $). На нашу думку, це зумовлено такими причинами: щорічним зростанням вартості закупівлі КМ, а також зношуванням застарілого обладнання та системи газопостачання ЗОЗ, зростанням навантаження на нього (центральна розводка – це сотні метрів мідної труби з величезною кількістю згинів магістралі, щорічний догляд за якою вартує немалих фінансових ресурсів).

Таким чином, проблема забезпечення стаціонарних хворих, у тому числі з НП, КМ залишається надзвичайно актуальною та потребує спеціальної уваги, особливо в умовах обмеженого фінансування галузі ОЗ, а удосконалення системи киснезабезпечення ЗОЗ особливої уваги та більш детального вивчення.

Висновки

1. За результатами проведеного порівняльного аналізу стану та вартості забезпечення КМ ЗОЗ у 2006 та 2017 роках встановлено, що загальні витрати, пов'язані з КМ, збільшились за 11 років у 10 разів у гривневому та в 2 рази в доларовому еквівалентах. Окрім того, з вартості усіх закуплених ЛЗ Львівською обласною клінічною лікарнею протягом 2017 р. 8% припадає на КМ. Тож, КМ у клінічній практиці стає значним фінансовим тягарем сучасної системи ОЗ. При цьому він є основною і обов'язковою складовою патогенетичної терапії при НП, тож зазначене вимагає нагального вирішення проблеми з використанням, на нашу думку, раціонального фармацевтичного менеджменту (витратно-ефективної системи організації оптимального медикаментозного забезпечення, яке базується на раціональному використанні ЛЗ).

2. Незважаючи на те, що визначена нами в ході дослідження потреба в КМ для одного терапевтичного хворого з НП порівняно невелика (становить приблизно 25 м^3), загальна вартість забезпечення КМ зросла теж майже в 10 разів у гривневому та в 2 рази в доларовому еквівалентах – з 41,56 грн. (8,23 $)/пацієнта до 477,72 грн. (17,63 $)/пацієнта у 2006 р. та 2017 р. відповідно. Це безумовно призводить до суттєвого здороження і без того дороговартісної фармакотерапії пацієнтів із НП. Наведене спонукає до пошуку безпечніших та економічно вигідніших технологій із забезпечення всіх пацієнтів таким життєвоважливим ЛЗ.

Список використаної літератури

1. *Duke T., Graham S. M., Cherian M. N. et al.* Oxygen is an essential medicine: a call for international action // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – V. 14, N 11. – P. 1362–1368 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/20937173

2. *Зіменковський А. Б., Пономаренко В. М., Грем О. Ю.* Участь клінічного провізора в організації та впровадженні раціонального фармацевтичного менеджменту у багатопрофільній лікарні. Метод. рекомендації. – К., 2005. – 54 с.

3. Кисневі балони в лікарнях замінять на концентратори [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.gorod.cn.ua/news/gorod-i-region/15400-kisnevi-baloni-v-likarnjah-zaminjat-na-koncentratori.html

4. Лікарні Полтави застрахувались від вибуху // Тижневик ЕХО [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://exo.in.ua/news/5733

5. Guidelines for the Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. (Published 03 December 2014) [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/25471702

6. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients: British Thoracic Society. Thorax. 2009 Jan;64(1):91 [Electronic resource]. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838559)

7. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Клін. рекомендації. Офіційне видання. – К.: Національна академія медичних наук України, 2016. – 108 с.

8. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взлослих. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 82 с.

9. Національний банк України. Головна сторінка [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.bank.gov.ua/kurs/last_kurs1.htm

Надійшла до редакції 20 квітня 2018 року.

М. Я. Сех

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ МЕНЕДЖМЕНТ КИСЛОРОДА МЕДИЦИНСКОГО ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ключевые слова: кислород медицинский, оксигенотерапия, пульсоксиметрия, уровень сатурации крови, рациональный фармацевтический менеджмент, внебольничная пневмония

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время кислород медицинский в Украине и в мире считается лекарственным средством. Он включен в перечень ВОЗ основных лекарственных средств, имеет широкие пределы для применения и является, возможно, единственным средством без возможности его замены на аналог. Нарушение оксигенации и гипоксемия, которые требуют применения кислорода медицинского, являются одними из ведущих симптомов проблем органов дыхания и определили целевую группу для нашего исследования – пациенты с негоспитальной пневмонией среднетяжелого и тяжелого течения.

Целью исследования было изучение состояния и стоимости обеспечения кислородом медицинским больных с негоспитальной пневмонией, которые были госпитализированы в терапевтическое отделение одного из учреждений здравоохранения г. Львова. Объектом исследования была медицинская документация – данные отчетно-учетных документов и листки лекарственных назначений больных с диагнозом внебольничная пневмония. Использованы методы: системного анализа, аналитико-сравнительный, информационно-поисковый, клинико-экономический, библиографический.

В статье была рассмотрена важность кислородной терапии для лечения гипоксии при определенных патологических состояниях организма, в частности при внебольничной пневмонии. Проведено исследование состояния и стоимости обеспечения кислородом медицинским Львовской областной клинической больницы и больных с негоспитальной пневмонией, в частности, в течение двух периодов (2006 и 2017 гг.). Установлено, что общие расходы, связанные с кислородом медицинским, увеличились за 11 лет в 10 раз в гривневом и в 2 раза в долларовом эквивалентах. Кроме этого, из стоимости всех закупленных лекарственных средств больницей в течение 2017 г. 8% приходится на кислород медицинский. Определенная нами в

ходе исследования потребность в кислороде медицинском для одного терапевтического больного с негоспитальной пневмонией составляет примерно 25 м^3. Общая стоимость обеспечения им данной категории пациентов выросла тоже почти в 10 раз в гривневом и в 2 раза в долларовом эквивалентах – с 41,56 грн. (8,23 $)/пациента до 477,72 грн. (17,63 $)/пациента в 2006 г. и 2017 г. соответственно. Это безусловно приводит к существенному удорожанию и без того дорогостоящей фармакотерапии пациентов с негоспитальной пневмонией. Кроме этого, обнаружено ряд проблем, связанных с устаревшей материально-технической базой, изношенностью оборудования, взрывоопасностью, а также постоянно растущей стоимостью кислорода медицинского, что заставляет искать новые, более безопасные способы обеспечения им больных. Кислород медицинский в клинической практике становится значительным финансовым бременем современной системы здравоохранения, особенно в условиях ограниченного финансирования отрасли. При этом он остается основной и обязательной составляющей патогенетической терапии при внебольничной пневмонии, поэтому вышесказанное требует неотложного решения проблемы с использованием, по нашему мнению, рационального фармацевтического менеджмента.

M. Ya. Sekh
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

RATIONAL PHARMACEUTICAL MANAGEMENT OF MEDICAL OXYGEN IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Key words: medical oxygen, oxygen therapy, pulse oximetry, blood saturation level, rational pharmaceutical marketing, community-acquired pneumonia

A B S T R A C T

Medical oxygen has been currently considered as a medication according to the Ukrainian and worldwide data. The WHO has included it into the list of the main medical agents. Moreover, medical oxygen has a broad application spectrum and here it may be the only remedy that cannot be replaced by the analogous one. The most common symptoms of respiratory problems are oxygenation disorder and hypoxemia which require the application of medical oxygen. This factor determined the target group of our research, namely, the patients with community-acquired pneumonia of moderate and severe course.

The aim of the research was to study the state and expense of oxygen provision for patients with community-acquired pneumonia who were admitted to the internal unit of one of the health care institutions in Lviv. Medical documentation was the object of the research. It included: reporting/control documentation and medical prescriptions of patients diagnosed with community-acquired pneumonia. The study involved the application of systemic analysis, as well as analytical and comparative, information and search, clinical and economic, bibliographic of research methods.

The paper describes the importance of oxygen therapy for hypoxia treatment in certain pathological conditions, in particular community-acquired pneumonia. We performed an analysis of the state and expense of oxygen provision in the Lviv Regional Clinical Hospital as well as the patients with community-acquired pneumonia.

The study was carried out in two periods (2006 and 2017). It has been established that the total expenses associated with oxygen were increased by 10 times in the hryvnia and by 2 times in dollar equivalents for 11 years. In addition, from the cost of all medicines purchased by the hospital during 2017, 8% was spent on medical oxygen. In the course of our study, the need for oxygen for a single therapeutic patient with non-hospital pneumonia is about 25 m^3. The total cost of providing them with this category of patients has also grown almost 10 times in hryvnia and 2 times in dollar equivalents – from 41.56 UAH (8.23 $)/patient) to 477.72 UAH (17.63 $)/patient in 2006 and 2017, respectively. This certainly leads to a significant increase in the costly pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia. Beside this, the analysis has revealed a list of problems associated with outdated material and technical equipment, weariness of equipment, danger of explosion, and continuously growing expense of medical oxygen which forces the search for new and safer patient provision methods. Medical oxygen becomes a financial burden in clinical practice particularly under conditions of restricted financing in the branch of health care. Herein, it remains the main and compulsory component of pathogenic therapy in community-acquired pneumonia. The abovementioned problematic aspects require the urgent solution that, in our opinion, can be reached with the application of rational pharmaceutical management.

Електронна адреса для листування з автором: pidgirna2016@ukr.net

УДК 615.074;543.426 DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.05

С. В. БЕЛЬТЮКОВА, д-р хім. наук, проф.,
О. В. МАЛИНКА, канд. хім. наук, доцент
Одеська національна академія харчових технологій

ВИЗНАЧЕННЯ ПЛАТИФІЛІНУ ГІДРОТАРТРАТУ ПО ГАСІННЮ ЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ КОМПЛЕКСУ ІТРІЮ (ІІІ) ІЗ РУТИНОМ

Ключові слова: платифіліну гідротартрат, люмінесценція, ітрій, рутин

S. V. BELTYUKOVA, O. V. MALINKA
Odesa National Academy of Food Technologies

DETERMINATION OF PLATYPHYLLINE HYDROTARTRATE BY LUMINESCENCE QUENCHING OF THE COMPLEX YTTRIUM (III) WITH RUTIN

Key words: platyphylline hydrotartrate, luminescence, yttrium, rutin

Розроблення методик якісного та кількісного аналізу лікарських речовин дає змогу гарантувати їх ідентичність та відсутність домішок. У роботі запропоновано спосіб визначення платифіліну гідротартрату у дозованих лікарських формах, який заснований на гасінні люмінесценції комплексу ітрію (ІІІ) із рутином.

Платифіліну гідротартрат є блокатором N-холінорецепторів, виявляє спазмолітичний ефект на гладком'язові органи, спричинює седативну дію на центральну нервову систему, сприяючи тим самим розширенню судин і зниженню артеріального тиску (рис. 1).

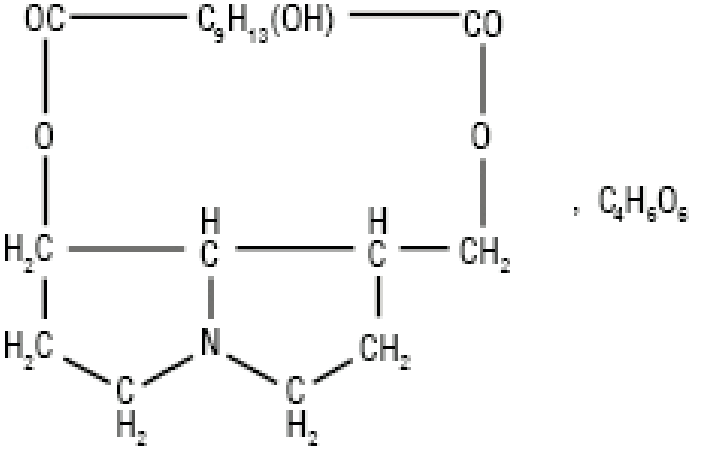


Рис. 1. **Структурна формула платифіліну гідротартрату**

Застосовують платифіліну гідротартрат головним чином при спазмах гладкої мускулатури органів черевної порожнини, виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки, бронхіальній астмі, підвищеному тонусі й спазмах кровоносних судин [1].

Лікарські препарати, вживані у формі солей органічних основ, часто визначають по аніонній частині цих солей. Так, для визначення різних препаратів по тартрат-іону запропоновано титрометричний [2], спектрофотометричні [2, 3], електрохімічні [4], хроматографічні [5, 6] і люмінесцентні [7] методи аналізу.

Відомо, що комплексні сполуки флавоноїдів (морину, кверцетину) з іонами металів (Zr (IV)) використовують як люмінесцентні маркери для визначення біологічно

© С. В. Бельтюкова, О. В. Малинка, 2018

активних аніонів (оксалату, тартрату) в біологічних рідинах і продуктах харчування [8]. Раніше комплексні сполуки флавоноїдів (морину, кверцетину та рутину) було використано як аналітичну форму для люмінесцентного визначення самих флавоноїдів, тому представляло інтерес вивчити можливість використання цих люмінесцентних маркерів для визначення біологічно активних аніонів, які можуть збільшувати або гасити молекулярну люмінесценцію комплексних сполук флавоноїдів.

У цій роботі встановлено, що введення в систему ітрій (III)–рутин (Rut) тартрат-іонів (Tart), зв'язаних із протонованими формами органічних основ, зокрема з платифіліном, призводить до гасіння інтенсивності люмінесценції ($I_{люм}$) комплексу Y (III)–Rut. Цей ефект було використано для визначення лікарського препарату – платифіліну гідротартрату.

Метою цього дослідження було розроблення методики люмінесцентного визначення платифіліну гідротартрату в дозованих лікарських формах із використанням люмінесцентного зонда – комплексу ітрію (III) із рутином.

Матеріали та методи дослідження

Початковий розчин платифіліну гідротартрату (1 мг/мл) готували розчиненням точної наважки субстанції (вміст основної речовини 99%, виробник «GFL Ltd», Грузія) у дистильованій воді. Розчин тартрату калію (0,01 моль/л) готували розчиненням точної наважки препарату в дистильованій воді, розчин рутину (0,01 моль/л) – розчиненням точної наважки препарату в етанолі, розчин бичачого сироваткового альбуміну (1 мг/мл) – розчиненням наважки препарату в дистильованій воді. Хлорид ітрію готували розчиненням високочистого оксиду (99,99%) у хлороводневій кислоті (1:1) із наступним видаленням її надлишку упарюванням. Концентрацію ітрію (III) контролювали комплексонометричним титруванням розчином комплексону III (0,01 моль/л) з індикатором арсеназо I у присутності уротропіну [9].

Спектри люмінесценції та збудження реєстрували за допомогою спектрометра Cary Eclipse Varian (Австралія) з подвійним джерелом світла (ксенонова лампа 150-W суцільного спектра й імпульсна лампа) та флуорометра ЕФ-3МА. Значення pH розчинів вимірювали за допомогою pH-метра ОР-211/1 Radelkis (Угорщина) зі скляним електродом. Необхідне значення pH створювали в розчині за допомогою уротропіну.

Результати дослідження та обговорення

Як люмінесцентний зонд запропоновано використати комплекс Y (III) із рутином. У зв'язку з цим було доцільним вивчити спектроскопічні характеристики комплексу, механізм гасіння його люмінесценції в присутності тартрат-іонів та встановити можливість застосування цього люмінесцентного зонда для визначення платифіліну гідротартрату.

Відомо, що етанольний розчин рутину при опроміненні УФ-світлом ртутної лампи виявляє люмінесцентні властивості, але інтенсивність його люмінесценції невелика. Проте, інтенсивність люмінесценції ліганду в деяких випадках може зростати у разі комплексоутворення з іонами металів, наприклад з іонами Y (III), La (III), Sc (III), Al (III). При цьому авторами було виявлено, що найвищу інтенсивність люмінесценції мають комплекси з іонами Y (III). Встановлено, що інтенсивність люмінесценції комплексу збільшується на порядок у присутності бичачого сироваткового альбуміну (БСА), який належить до глобулярних білків. У цьому разі відбувається солюбілізація рутину у мікрофазу глобулярного білка за рахунок електростатичних та гідрофобних взаємодій, що зумовлює екранізацію флуорофора від гасіння молекулами води, зни-

жуючи безвипромінювальні втрати енергії. При цьому характер спектрів збудження та люмінесценції не змінюється, збільшується тільки їхня інтенсивність, максимуми смуг не зміщуються та не розщеплюються, що може бути доказом того, що молекули БСА не входять у внутрішню сферу комплексу.

Авторами експериментально встановлено, що тартрат-іони, також як і платифіліну гідротартрат, зменшують $I_{люм}$ комплексу Y (III)–рутин у присутності БСА.

Спектр люмінесценції комплексу Y (III)–рутин у присутності БСА має максимум при $\lambda_{люм}$ = 570 нм (рис. 2), у присутності тартрату калію $I_{люм}$ цієї полоси зменшується та зростає $I_{люм}$ полоси люмінесценції рутину.

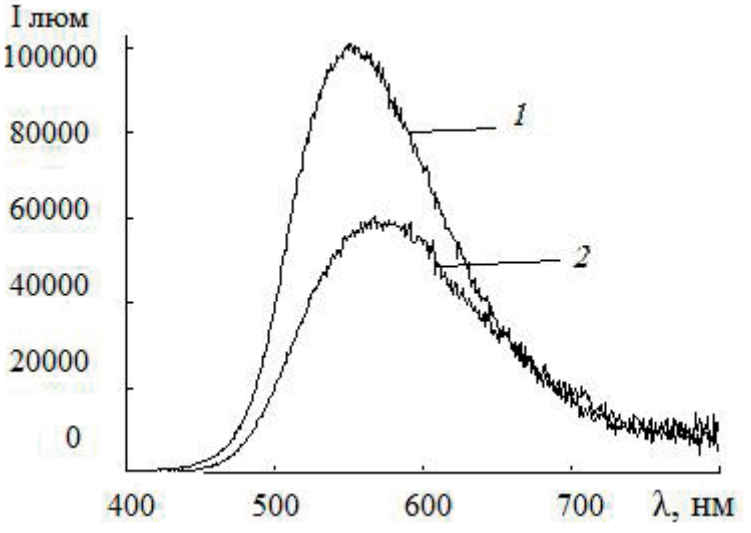


Рис. 2. **Спектр люмінесценції комплексу Y (III)–Rut у присутності БСА, у відсутності (*1*) та в присутності (*2*) тартрат-іонів**

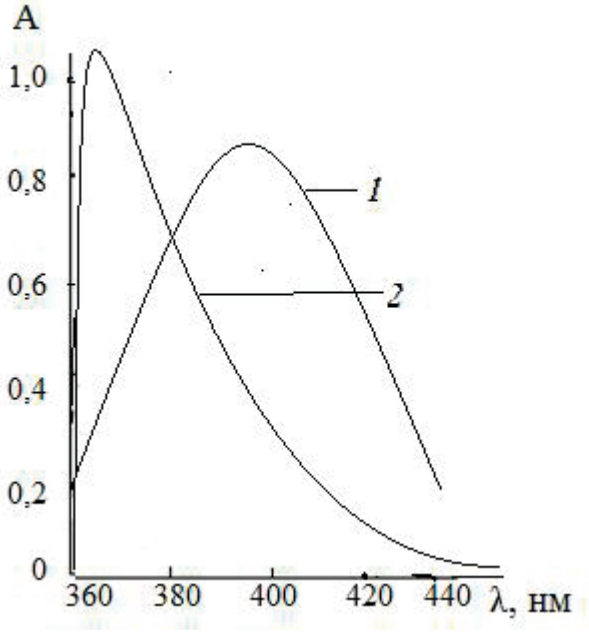


Рис. 3. **Спектр поглинання комплексу Y (III)–Rut у відсутності (*1*) та в присутності (*2*) тартрат-іонів**

На рис. 3 наведено спектри поглинання комплексу Y (III)–Rut у відсутності та в присутності тартрат-іонів, з яких видно, що в присутності тартрат-іонів смуга світлопоглинання комплексу Y (III)–Rut (λ = 405 нм) зникає, і замість неї з'являється смуга поглинання не зв'язаного (вільного) рутину (λ = 365 нм). Водночас у розчині з'являється осад тартрату ітрію (III). Комплекси Y (III) із тартрат-іонами у водних розчинах описано раніше [10, 11]. Наведені данні дають можливість зробити висновок – у присутності тартрат-онів (або платифіліну гідротартрату) відбувається руйнування комплексу Y (III)–Rut, що призводить до гасіння люмінесценції.

Зроблені нами висновки підтверджують і спектри збудження комплексу (рис. 4). В спектрі збудження комплексу у відсутності тартрат-іона спостерігається велика смуга з $\lambda_{збудж}$ = 300 нм, у той час як у спектрі збудження комплексу Y (III)–рутин у присутності тартрат-іона є широка, розмита смуга в області 290–380 нм із максимумами при $\lambda_{збудж}$ 315 нм і 355 нм. Такі зміни в спектрі збудження люмінесценції свідчать про те, що в розчині з'явилися інші форми сполук, які здатні до люмінесценції.

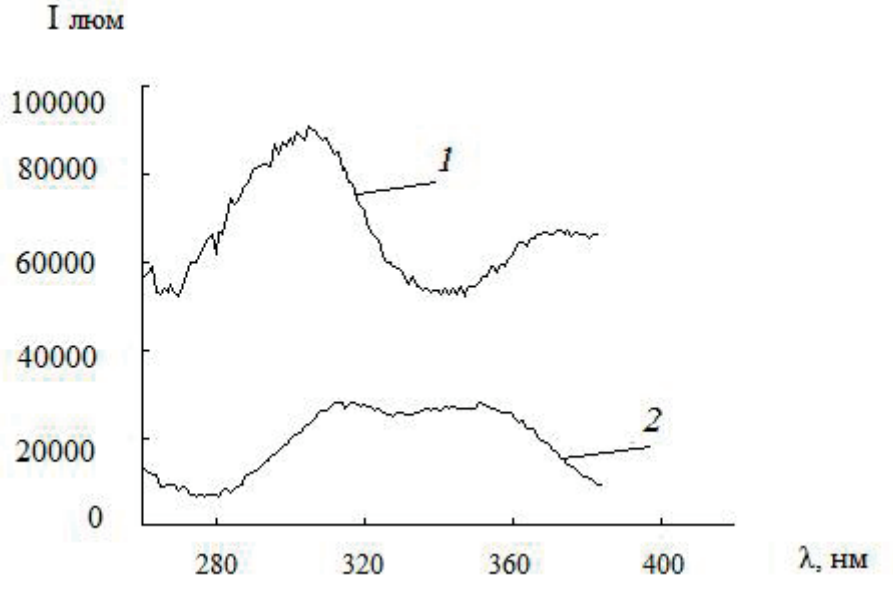


Рис. 4. **Спектр збудження комплексу Y (III)–Rut у присутності БСА, у відсутності (*1*) та в присутності (*2*) тартрат-іонів**

Максимальний ефект гасіння $I_{люм}$ комплексу Y (III)–рутин у присутності БСА спостерігається при pH 6,0–7,0, що створювали в розчині за допомогою уротропіну. Найбільше гасіння $I_{люм}$ спостерігається за концентрації Y (III) $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, рутину – $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Залежність I_0/I від концентрації тартрат-іонів визначали рівнянням Штерна–Фольмера:

$$\frac{I_0}{I} = 1 + K \cdot c,$$

де I_0 и I – интенсивність люмінесценції проби у відсутності й присутності гасника, відповідно;

K – константа гасіння Штерна–Фольмера, л/моль;

c – молярна концентрація гасника, моль/л.

Значення константи гасіння Штерна–Фольмера, розраховане з рівняння, становило 1 230 л/моль.

Ефект гасіння $I_{люм}$ комплексу Y (III)–рутин у присутності БСА тартрат-іонами використовано як аналітичний сигнал для визначення платифіліну гідротартрату у дозованих лікарських формах.

Визначення платифіліну гідротартрату у дозованих лікарських формах. Визначення здійснювали методом градуювального графіка. В мірні пробірки об'ємом 10 мл вміщували 0,2; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 мл стандартного розчину платифіліну гідротартрату (100 мкг/мл). У кожну пробірку додавали по 0,2 мл розчину хлориду ітрію ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 0,2 мл розчину рутину ($1 \cdot 10^{-2}$ моль/л), 0,2 мл розчину уротропіну з масовою часткою 40%, 0,2 мл БСА (1 мг/мл) і додавали дистильовану воду до 10 мл. Паралельно готували розчин контрольного досліду, який містить усі компоненти, окрім платифіліну гідротартрату. Інтенсивність люмінесценції розчинів вимірювали при $\lambda_{люм}$ = 570 нм ($\lambda_{зб}$ = 310 нм). За отриманими даними будували градуювальний графік.

Методика визначення. 2,5 мл ін'єкційного розчину «Платифіліну гідротартрат» переносили в мірну колбу ємністю 100 мл і розбавляли дистильованою водою до мітки. Аліквоту 5,0 мл отриманого розчину вводили в мірну пробірку ємністю 10 мл, додавали всі реактиви як у разі побудови градуювального графіка і вимірювали інтенсивність люмінесценції розчинів при $\lambda_{люм}$ = 570 нм. Вміст платифіліну гідротартрату визначали по градуювальному графіку.

У розчині для ін'єкцій «Платифіліну гідротартрат» – гідротартрату платифіліну 2,0 мг/мл (ТОВ «Здоров'я», Україна), було знайдено 1,98 ± 0,05 мг/мл відповідної субстанції за S_r = 0,03.

Правильність результатів аналізу перевіряли методом «введено–знайдено» на модельних розчинах препаратів. Результати наведено в таблиці.

Таблиця

Результати визначення платифіліну гідротартрату (мкг/мл) у модельних розчинах методом «введено–знайдено» (*n* = 5, *P* = 0,95)

Введено	Знайдено	S_r
10,00	10,3 ± 0,4	0,04
20,00	20,2 ± 0,6	0,03
30,00	30,3 ± 0,9	0,03

Як випливає з таблиці, у разі n = 5 і P = 0,95 величина відносного стандартного відхилення S_r становить не більше 4%. Розроблена методика визначення платифіліну гідротартрату вигідно відрізняється від тих, що існують, відсутністю токсичних реагентів, дорогого оснащення, нетривалим часом аналізу, дає змогу здійснювати швидкий скринінг зразків лікарських препаратів.

Висновки

1. Для визначення платифіліну гідротартрату запропоновано використати комплекс ітрій (III)–рутин у присутності бичачого сироваткового альбуміну.

2. Встановлено, що тартрат-іони, також як і платифіліну гідротартрат, зменшують інтенсивність люмінесценції комплексу Y (III)–рутин у присутності бичачого сироваткового альбуміну.

3. Вивчено спектрально-люмінесцентні характеристики (максимуми довжин хвиль люмінесценції і збудження) комплексу Y (III) із рутином в присутності бичачого сироваткового альбуміну.

4. Розглянуто механізм гасіння люмінесценції комплексу в присутності тартрат-іонів. Встановлено, що в присутності тартрат-іонів (або платифіліну гідротартрату) відбувається руйнування комплексу Y (III)–Rut, що призводить до гасіння люмінесценції. Розраховано константу гасіння Штерна–Фольмера, яка становить 1 230 л/моль.

5. Розроблено методику люмінесцентного визначення платифіліну гідротартрату у дозованій лікарській формі – розчині для ін'єкцій. Методика заснована на гасінні молекулярної люмінесценції комплексу Y (III)–рутин в присутності бичачого сироваткового альбуміну тартрат-іонами, зв'язаними з протонованою формою органічної основи – платифіліном.

Список використаної літератури

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – М: Новая волна, 2006. – 1200 с.

2. *Basavaiah K., Somashekar B.* Titrimetric and Spectrophotometric Determination of Metaprolol tartrate in Pharmaceuticals Using N-Bromosuccinimide // E-J. Chemistry. – 2007. – V. 4, N 1. – P. 117–127.

3. *Badulescu M., Balalau D., Cacovean D.* UV-VIS spectrophotometric assay of metoprolol // Farmacia. – 2008. – V. 56. – P. 4.

4. *Saadet D.* Voltammetric Behaviour of Rivastigmine Hydrogen Tartrate and its Determination in Capsule Dosage Form // Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. − 2006. − V. 26, N 1. − P. 1−12.

5. *Deshpande G. R., Rao B. M., Someswararao N.* Quantitative determination of tartaric acid in tolterodine tartrate by ion chromatography using conductivity detection // Rasayan J. Chem. − 2009. − V. 2, N 1. − P. 101−107.

6. *Зинченко А. А., Колесник А. В., Новиков О. О., Жилякова Е. Т., Писарев Д. И.* Количественное определение платифиллина гидротартрата и сопутствующих примесей в 0,2% растворе для инъекций методом ВЭЖХ // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2016. – Т. 233, № 12. – С. 194–204.

7. *Александрова Д. И., Егорова А. В., Скрипинец Ю. В., Антонович В. П., Украинец И. В.* Определение лекарственных препаратов – солей органических оснований – по влиянию их анионов на люминесценцию комплексов лантанидов // Журн. аналит. химии. – 2009. – Т. 64, № 7. – С. 724–732.

8. *Паустовська А., Сушко В., Бойко Г., Зінько Л., Запорожець О.* Методи молекулярної спектроскопії для визначення оксалатів і тартратів // Вісн. Київського нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. Хімія. – 2014. – Вип. 1. – С. 13– 17.

9. *Серебренников В. В.* Химия редкоземельных элементов. – Томск: ТГУ, 1961. – 813 с.

10. *Pastorek R.* Yttriumtartrate in neutralen und alkalischen Bereich // Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly. – 1968. – V. 99, N 4. – P. 1551–1559.

11. *Pastorek R., Březina F., Rosický J.* Yttriumtartratkomplexe in sauren Bereich // Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften. – 1966. – V. 97, N 2 – P. 452–459.

Надійшла до редакції 6 квітня 2018 року.

С. В. Бельтюкова, Е. В. Малинка
Одесская национальная академия пищевых технологий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛАТИФИЛЛИНА ГИДРОТАРТРАТА ПО ТУШЕНИЮ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КОМПЛЕКСА ИТТРИЯ (III) С РУТИНОМ

Ключевые слова: платифиллина гидротартрат, люминесценция, иттрий, рутин

А Н Н О Т А Ц И Я

Лекарственные препараты, применяемые в форме солей органических оснований, часто определяют по анионной части этих солей. Так, для определения различных препаратов по тартрат-иону предложены титриметрический, спектрофотометрический, электрохимический, хроматографический и люминесцентный методы анализа.

Целью этого исследования была разработка методики люминесцентного определения платифиллина гидротартрата в дозированных лекарственных формах с использованием люминесцентного зонда – комплекса иттрия (III) с рутином (Rut).

Для люминесцентного определения платифиллина гидротартрата предложено использовать комплекс иттрий (III)–рутин в присутствии бычьего сывороточного альбумина (БСА). Экспериментально установлено, что тартрат-ионы уменьшают интенсивность люминесценции комплекса Y (III)–Rut в присутствии БСА. Изучены спектрально-люминесцентные характеристики комплекса. Спектр люминесценции комплекса Y (III)–Rut в присутствии БСА имеет максимум при $\lambda_{люм}$ = 570 нм, в присутствии платифиллина гидротартрата интенсивность люминесценции комплекса Y (III)–Rut уменьшается и максимум люминесценции сдвигается в длинноволновую область спектра ($\lambda_{люм}$ = 590 нм). Максимальный эффект тушения интенсивности люминесценции комплекса Y (III)–рутин в присутствии БСА наблюдается при pH 6,0–7,0, которое создавали в растворе с помощью уротропина. Рассмотрен механизм тушения люминесценции комплекса в присутствии платифиллина гидротартрата. Показано, что в присутствии тартрат-ионов (или платифиллина гидротартрата) происходит разрушение комплекса Y (III)–Rut, что приводит к тушению люминесценции. Тушение люминесценции комплекса Y (III)–Rut в присутствии БСА с помощью платифиллина гидротартрата подчиняется соотношению Штерна–Фольмера. Константа Штерна–Фольмера составляет 1 230 л/моль.

Разработана методика люминесцентного определения платифиллина гидротартрата в дозированной лекарственной форме – растворе для инъекций. Полученные результаты проверены методом «введено–найдено». Методика основана на использовании тушения молекулярной люминесценции рутина в комплексе Y (III)–Rut тартрат-ионами, связанными с протонированной формой платифиллина.

S. V. Beltyukova, O. V. Malinka
Odesa National Academy of Food Technologies
DETERMINATION OF PLATYPHYLLINE HYDROTARTRATE BY LUMINESCENCE QUENCHING OF THE COMPLEX YTTRIUM (III) WITH RUTIN
Key words: platyphylline hydrotartrate, luminescence, yttrium, rutin
A B S T R A C T

Drugs used in the form of salts of organic bases are often determined by the anionic portion of these salts. Thus, titrimetric, spectrophotometric, electrochemical, chromatographic and luminescent methods of analysis are proposed for the determination of various tartrate-ion preparations.

The purpose of this study was to develop a method of luminescent determination of platyphylline hydrotartrate in dosage forms using a luminescent probe-yttrium complex (III) with rutin (Rut).

The luminescent determination of platyphylline hydrotartrate is offered to use a complex of yttrium (III)–rutin in the presence of bovine serum albumin (BSA). It has been experimentally established that tartrate ions quench of luminescence intensity of the Y (III)–Rut complex in the presence of BSA. The spectral and luminescent properties of the Y (III)–Rut complex in the presence of BSA were studied. The luminescence spectrum of the Y (III)–Rut complex in the presence of BSA has a maximum at λ = 570 nm, in the presence of platyphylline hydrotartrate of luminescence intensity of the Y (III)–Rut complex decreases and the maximum luminescence shifts to the long wavelength region of the spectrum (λ = 590 nm). It was established that the maximum quenching effect of the luminescence intensity of the Y (III)–rutin complex in the presence of BSA could be observed at the pH 6.0–7.0, which was created in solution with the help of urotropine. It is known that the luminescence quenching may be caused by various processes, including reactions in the excited state, energy transfer, formation of complexes and collisional quenching. It can be assumed that the quenching effect of Y (III)–Rut complex due to the complexation reaction of Y (III) with platyphylline hydrotartrate, that leads to the destruction of the Y (III)–Rut complex. Luminescence quenching of the Y (III)–Rut complex in the presence of BSA by platyphylline hydrotartrate follows the Stern–Volmer relationship. The Stern–Volmer constant is 1 230 l/mol.

The luminescence method of the determination of platyphylline hydrotartrate in the dosage form (solution for injection) was developed. The received results were verified by method of spiked samples. The method is based on quenching of a rutin's molecular luminescence in the complex of the Y (III)–rutin by tartrate ions associated with the protonated form of platyphylline.

Електронна адреса для листування з авторами: onahtan@ukr.net

УДК 543.544.5.068.7:543.062:615.453:615.238 DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.06
О. В. БУРМАКА
ПАТ «Фармак», м. Київ

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНІСАМІУМУ ЙОДИДУ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: ВЕРХ, валідація, профілі розчинення, енісаміуму йодид

O. V. BURMAKA
Farmak JSC, Kyiv

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD QUANTITATIVE DETERMINATION OF ENISAMIUM IODIDE FOR THE ASSESSMENT OF DISSOLUTION PROFILE OF ANTIVIRAL AGENT

Key words: HPLC, validation, dissolution profiles, enisamium iodide

Одним із важливих напрямів характеризування твердих лікарських форм є вивчення профілів розчинення, яке здійснюють як на етапі розроблення лікарського засобу, так і протягом його життєвого циклу. На ранньому етапі розроблення препарату за допомогою вивчення профілів розчинення можна визначити чинники, які впливають на швидкість вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), що надає можливість оптимізації швидкості вивільнення АФІ з готової лікарської форми (ГЛФ). Так, наприклад, можна оцінити, наскільки буде критичним застосування АФІ, що виготовлений на різних виробничих дільницях. За допомогою профілів розчинення можна оцінити вплив розміру частинок АФІ/допоміжних речовин на швидкість вивільнення АФІ. У разі внесення змін до складу лікарського засобу необхідно перевірити, чи відбулися зміни, пов'язані з вивільненням діючої речовини з лікарської форми. Зміни можуть стосуватися не тільки допоміжних речовин, а й запровадження альтернативного виробника АФІ, технології виготовлення ГЛФ тощо [1]. До того ж, за допомогою профілів розчинення можна оцінити відтворюваність продукту під час масштабування та у разі виготовлення препарату від серії до серії.

Метою цієї роботи було розроблення та валідація методики кількісного визначення енісаміуму йодиду методом ВЕРХ, придатної для дослідження профілів розчинення таблеток противірусного засобу [2, 3] енісаміуму йодиду.

Матеріали та методи дослідження

Визначення було виконано відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (ЄФ) за пунктами 2.9.3 та 2.2.29. Як середовища розчинення використовували буферні розчини з pH 1,2; 4,5; 6,8, що приготовані відповідно до ДФУ та ЄФ.

Об'єктом дослідження був препарат «Амізон, таблетки, вкриті оболонкою, 0,25 г» виробництва ПАТ «Фармак».

Об'єм середовища розчинення становив 900 мл, швидкість обертання лопаті – 50 об/хв, час розчинення – 45 хв з точками відбору: 5, 10, 15, 20, 30, 45 хв.

Використано прилад для вивчення розчинення ERWEKA DT 820 (Німеччина).

Випробовуваний розчин. Для випробування застосовували таблетки (1 таблетка містила 0,25 г енісаміуму йодиду).

Через 5, 10, 15, 20, 30, 45 хв відбирали по 2 мл із центральної частини посудини для розчинення, фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка» або застосовува-

© О. В. Бурмака, 2018

ли автоматичний відбірник проб (із застосуванням фільтрів «Poroplast», QLA (США) із розміром пор 20 мкм).

Розчин порівняння. 0,028 г стандартного зразка (СЗ) або робочого стандартного зразка (РСЗ) енісаміуму йодиду розчиняли у 80 мл відповідного буферного розчину і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

Буферний розчин pH 2,5. Суміш 1,085 г натрію октансульфонату і 1,000 г динатрію гідрофосфату безводного розчиняли в 900 мл води, доводили pH розчину фосфорною кислотою до 2,5 ± 0,05 і доводили об'єм розчину водою до 1 000,0 мл.

Хроматографування здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 (США) зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

– хроматографічна колонка Zorbax Eclipse XDB – C18 розміром 150 × 4,6 мм, заповнена сорбентом із розміром частинок 5 мкм;
– рухома фаза – буферний розчин pH 2,5–вода–ацетонітрил (30:35:35);
– термін придатності рухомої фази 1 місяць;
– швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв;
– час хроматографування 5 хв;
– детектування за довжини хвилі 225 нм;
– температура термостату колонки 30 ºС.

Хроматографували 5 мкл розчину порівняння.

Час утримування першого піка енісаміуму йодиду (йодид-іон) близько 2,6 хв, другого піка енісаміуму йодиду (енісаміум) – близько 3,8 хв.

Хроматографічну систему вважали придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння:

– відносне стандартне відхилення, розраховане для піків енісаміуму з трьох паралельних хроматограм, не перевищувало 0,5%;

– ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком енісаміуму, становила не менше 2 500 теоретичних тарілок;

– коефіцієнт симетрії, розрахований для піка енісаміуму, становив не більше 1,5.

Хроматографували 5 мкл випробовуваного розчину.

Кількість енісаміуму йодиду, що перейшла у розчин із таблеток, у відсотках (X_1), обчислювали за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 900 \cdot P \cdot (100 - W_0) \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot n \cdot a \cdot 100 \cdot 100},$$

де S_1 – площа піка енісаміуму, отримана на хроматограмі випробовуваного розчину;

S_0 – площа піка енісаміуму, отримана на хроматограмі розчину порівняння;

m_0 – наважка СЗ або РСЗ енісаміуму йодиду, взята для приготування розчину порівняння, мг;

a – заявлений вміст енісаміуму йодиду в одній таблетці, мг;

n – кількість таблеток, взятих для випробування;

P – вміст основної речовини у СЗ або РСЗ енісаміуму йодиду, взятого для приготування розчину порівняння, в перерахуванні на суху речовину, %;

W_0 – втрата в масі під час висушування у СЗ або РСЗ енісаміуму йодиду, взятого для приготування розчину порівняння, %.

За основу описаної методики було взято методику, що застосовують для визначення супровідних домішок енісаміуму йодиду [4].

Дослідження було здійснено в Центральній лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак».

Результати дослідження та обговорення

Підтверджено, що запропоновані умови хроматографування забезпечують селективність та достатньо короткий час хроматографування. При хроматографуванні розчину порівняння та випробовуваного розчину час утримування першого піка енісаміум йодид (йодид-іон) становить близько 2,6 хв, другого піка енісаміуму йодиду (енісаміум) – близько 3,8 хв. Типову хроматограму розчину порівняння наведено на рисунку.

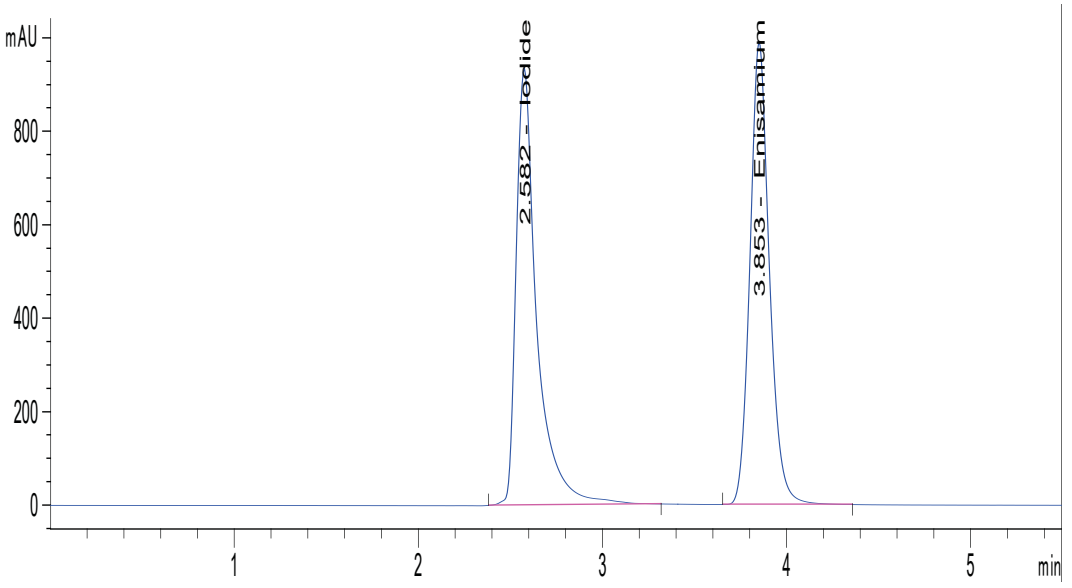


Рис. 1. **Типова хроматограма розчину порівняння**

Валідацію аналітичної методики було виконано відповідно до рекомендацій Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (ICH) [5].

Для підтвердження специфічності методики було приготовано розчин допоміжних речовин, що входять до складу препарату, в результаті чого була підтверджена відсутність співпадіння часу утримування визначуваного піка з піками допоміжних речовин.

Вивчення лінійності робили на модельних сумішах, в яких концентрація енісаміуму йодиду лінійно змінювалася в діапазоні від 5% до 130% відносно номінальної концентрації (0,28 мг/мл) енісаміуму йодиду у випробовуваному розчині.

Розрахунок параметрів лінійної залежності здійснювали методом найменших квадратів [6].

Метрологічні характеристики лінійної залежності відповідають вимогам прийнятності, що рекомендовані ДФУ [7], дані наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Показники і метрологічні характеристики лінійності методики визначення енісаміуму методом ВЕРХ

Величина	Критерії прийнятності параметрів лінійної залежності	Отримані значення		
		середовище pH 1,2	середовище pH 4,5	середовище pH 6,8
b	–	1,0002	0,9964	0,9953
s_b	–	0,00346	0,00162	0,00177
$\|a\|$	≤ 5,0	0,27531	0,07551	0,21467
s_a	–	0,2727	0,1280	0,13297
s_0	–	0,35605	0,16707	0,18183
s_0/b	–	0,35598	0,16767	0,18269
$\|r\|$	≥ 0,995	0,99998	0,99999	0,99999

П р и м і т к а: b – кутовий коефіцієнт для розрахованої регресійної прямої; s_b – тангенс кута нахилу для розрахованої регресійної прямої; $|a|$ – вільний член лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої; s_a – стандартне відхилення вільного члена лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої; s_0 – залишкове стандартне відхилення; $|r|$ – коефіцієнт кореляції між введеним та знайденим значенням для енісаміуму.

Точність вивчено на рівні збіжності та внутрішньолабораторній прецизійності.

Для оцінки збіжності готували та аналізували розчини порівняння та 6 випробовуваних розчинів із концентраціями діючої речовини на рівні 100% вивільнення АФІ. Розчини було приготовано з однієї і тієї самої серії ГЛФ.

Внутрішньолабораторну прецизійність підтверджували порівняно з результатами другого аналітика, який наступного дня аналізував додаткові розчини порівняння та випробовувані розчини.

Результати перевірки точності аналітичної методики наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати вивчення точності методики визначення енісаміуму методом ВЕРХ

Аналітик	Знайдений вміст, %			
	№ зразка	середовище pH 1,2	середовище pH 4,5	середовище pH 6,8
Перший	1	99,7	99,3	98,8
	2	100,0	98,8	99,9
	3	103,2	99,3	99,2
	4	99,9	99,8	99,2
	5	99,9	99,6	99,1
	6	100,8	99,4	99,9
	Середнє значення	100,6	99,4	99,4
	RSD_X, %	1,3	0,3	0,5
Другий	1	100,1	98,5	99,0
	2	100,0	98,3	99,6
	3	99,9	98,7	99,7
	4	100,3	98,4	100,1
	5	100,0	97,6	100,5
	6	99,9	98,8	101,6
	Середнє значення	100,0	98,4	100,1
	RSD_X, %	0,2	0,4	0,9
–	*RSD* внутрішньо-лабораторної прецизійності, %	0,9	0,6	0,8
–	Відносна різниця середніх значень	0,6	1,0	0,7

Як випливає з табл. 2, відносне стандартне відхилення (*RSD*) отриманих результатів аналізу першого та другого аналітика, а також відносна різниця середніх значень результатів не перевищує 2,0%, що свідчить про належну повторюваність результатів.

Для оцінки правильності готували 3 групи модельних розчинів із концентрацією енісаміуму йодиду 5%, 100% та 130% відносно концентрації енісаміуму йодиду у розчині порівняння в трьох паралельних дослідах для кожного концентраційного рівня (в кожному середовищі розчинення). Отримані результати наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати вивчення правильності методики визначення енісаміуму методом ВЕРХ

Концентрація енісаміуму йодиду						
У модельній суміші відносно концентрації у розчині порівняння, % $X_i = \frac{C_i}{C_{st}} \times 100$	**знайдена на підставі площ піків відносно концентрації у розчині порівняння, %** $Y_i = \frac{S_i}{S_{st}} \times 100$			**розрахована щодо введеної кількості, %** $Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100$		
	середовище pH 1,2	**середовище pH 4,5**	**середовище pH 6,8**	**середовище pH 1,2**	**середовище pH 4,5**	**середовище pH 6,8**
5	4,88	5,08	5,02	97,60	101,60	100,40
5	4,91	5,05	4,99	98,20	101,00	99,80
5	4,90	5,10	5,03	98,00	102,00	100,60
100	100,56	99,47	99,74	100,56	99,47	99,74
100	100,46	100,40	99,60	100,46	100,40	99,60
100	100,69	99,81	100,01	100,69	99,81	100,01
130	129,95	129,44	129,39	99,96	99,57	99,53
130	129,77	129,38	129,33	99,82	99,52	99,48
130	130,04	129,68	129,44	100,03	99,75	99,57
RSD (Z_i), % (для рівня 5%)				0,3	0,5	0,4
RSD (Z_i), % (для рівня 100%)				0,1	0,5	0,2
RSD (Z_i), % (для рівня 130%)				0,1	0,1	0
RSD між значеннями всіх концентраційних рівнів (Z_i), %				1,2	1,0	0,4

Примітка: X_i та Y_i – нормалізовані значення «знайдено/введено»; Z_i – відношення «знайдено/введено» енісаміуму йодиду, %; C_i – концентрація енісаміуму йодиду в *i*-ому аналізованому розчині; C_{st} – концентрація енісаміуму йодиду в розчині порівняння; S_i – площа піка енісаміуму для *i*-того аналізованого розчину; S_{st} – площа піка енісаміуму для розчину порівняння.

Відносне стандартне відхилення між результатами для одного концентраційного рівня для енісаміуму становить не більше 2,0%.

Правильність аналітичної методики знаходиться в межах критерію 98,0–102,0%.

Робасність вивчали за стабільністю досліджуваних розчинів та надійністю хроматографічної процедури.

Стабільність випробовуваних розчинів вивчали за зміною площ піків під час зберігання розчинів за температури 25 °С. Було встановлено, що розчини порівняння та випробовувані розчини стабільні щонайменше протягом 24 год.

Надійність хроматографічної процедури перевіряли за варіабельністю швидкості потоку рухомої фази (0,45 мл/хв, 0,50 мл/хв, 0,55 мл/хв), температури термостату колонки (30 °С, 25 °С, 35 °С), складу рухомої фази (буферний розчин pH 2,5–вода–ацетонітрил (30:35:35), (31:35:34), (29:35:36)), pH буферного розчину (pH 2,5, pH 2,4, pH 2,6) та застосуванням альтернативної хроматографічної колонки (колонки з іншим серійним номером). Відповідно до цього виконували хроматографування розчинів порівняння та випробовуваних розчинів.

Варіабельність площ піків енісаміуму для кожної із умов порівняно з початковими умовами становить не більше 2,0%. Таким чином, аналітичну методику можна вважати робасною.

Розрахунок сумарної невизначеності операції пробопідготовки було здійснено, виходячи з даних, наведених в табл. 4.

Таблиця 4

Вихідні дані для розрахунку невизначеності пробопідготовки

Операція	Дані для розрахунку	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
Зважування стандартного зразка	З точністю до ± 0,0002 г	При наважці 28 мг становить 0,71
Доведення об'єму розчину до 100,0 мл	Колба на 100,0 мл	0,12
Випробовуваний розчин		
Відмірювання об'єму середовища розчинення	Мірний циліндр на 1 000 мл	1,0

Розрахунок сумарної невизначеності ΔSp для розчину порівняння наведено нижче.

$$\Delta Sp = \sqrt{0{,}71^2 + 0{,}12^2} = 0{,}72\% .$$

Сумарна прогнозована невизначеність пробопідготовки становить:

$$\sqrt{1{,}0^2 + 0{,}72^2} = 1{,}23\% .$$

Примітка: невизначеність пробопідготовки перевищує допустимий рівень, оскільки прийнятний рівень становить $0{,}32 \cdot \Delta_{As} = 0{,}32 \cdot 3{,}0 = 0{,}96\%$ (1,23 > 0,96).

Відповідно до вимог ДФУ, у разі, коли не виконується наведене вище співвідношення, то використовують критерій незначущості цієї систематичної похибки порівняно з максимально припустимою невизначеністю аналізу [7].

Прогноз загальної невизначеності аналізу Δ_{As} робили за таким співвідношенням:

$$\Delta_{As} = \Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2 ,$$

де Δ_{SP} – невизначеність пробопідготовки;

Δ_{FAO} – невизначеність кінцевої аналітичної операції (у цьому разі – ВЕРХ).

Δ_{FAO} розраховується зі співвідношення:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{2} \times \frac{RSD_{\max} \times t_{95\%,n-1}}{\sqrt{n}} ,$$

де $\sqrt{2}$ – враховує наявність розчину порівняння та випробовуваного розчину;

$RSD_{\max}$ – відносне стандартне відхилення (%), що описане у вимогах до придатності хроматографічної системи;

$t_{95\%,n-1}$ – односторонній коефіцієнт Стьюдента для імовірності 95%;

n – число паралельних хроматограм.

Таким чином, виходячи із даних *RSD*, Δ_{FAO} становить:

$$\Delta_{FAO} = \sqrt{2} \times \frac{0{,}5 \times 2{,}92}{\sqrt{3}} = 1{,}18\%.$$

Тоді Δ_{As} становить = $\sqrt{1{,}23^2 + 1{,}18^2} = 1{,}70\% < 3{,}0\%$.

Оскільки прогноз загальної невизначеності аналізу Δ_{As} не перевищує критичного значення (3,0%), то методику вважають коректною, її можна відтворювати в інших лабораторіях із необхідною точністю.

Висновки

1. Розроблено методику кількісного визначення енісаміуму методом ВЕРХ, придатну для дослідження профілів розчинення таблеток енісаміуму йодиду. Підтверджено специфічність аналітичної методики. Коефіцієнти кореляції лінійної залежності (r) між введеним та знайденими значеннями для енісаміуму йодиду становлять > 0,995. Підтверджено правильність, прецизійність та робасність аналітичної методики.

2. Підтверджено стабільність випробовуваних розчинів та розчинів порівняння у разі їх зберігання за кімнатної температури щонайменше протягом 24 год.

3. Розроблена методика ВЕРХ кількісного визначення енісаміуму йодиду може бути використана для вивчення профілів розчинення таблеток енісаміуму йодиду.

Подяка

Автор висловлює подяку В. Д. Корзуненку та М. Г. Наливайченко за плідну дискусію та цінні поради до статті.

Конфлікт інтересів. Автор даної статті є працівником фармацевтичної компанії ПАТ «Фармак».

Список використаної літератури

1. Guideline on the investigation of bioequivalence /CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 of European Medicines Agency. – London, 2010. – P. 18–19.

2. *Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al.* Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells / The 3rd Antivirals Congress, 12–14 October 2014. – Amsterdam, 2014. – P. 46.

3. *Boltz D., Cocking D., Cinatl J. et al.* Antiviral Effect of a Derivative of Isonicotinic Acid Enisamium Iodide (FAV00A) Against Influenza Virus / The 5th ISIRV AVG Conference, 14–16 June 2017. – Shanghai, 2017. – P. 56.

4. *Бурмака А. В., Гуреева С. Н., Маргитич В. М.* Разработка методики контроля сопутствующих примесей субстанции энисамиума йодида // Фармаком. – 2017. – № 3. – С. 17–25.

5. Validation of analytical procedures: text and methodology / ICH Expert Working Group. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q2 (R1). Step 4 version. – Guideline of European Medicines Agency. – London, 1995. – 13 p.

6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Друге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 891–893.

7. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Друге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 924–925.

Надійшла до редакції 17 травня 2018 року.

А. В. Бурмака
ПАО «Фармак», г. Киев
РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНИСАМИУМА ЙОДИДА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ РАСТВОРЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО СРЕДСТВА
Ключевые слова: ВЭЖХ, валидация, профили растворения, энисамиума йодид
А Н Н О Т А Ц И Я

Одним из важных направлений характеристики твердых лекарственных средств является изучение профилей растворения как на этапе фармацевтической разработки, так и на протяжении жизненного цикла лекарственного средства. При внесении изменений в состав лекарственного средства или технологию производства необходим контроль, касающийся изменений, которые связаны с высвобождением действующего вещества из лекарственной формы.

Целью этой работы была разработка и валидация методики изучения профилей растворения противовирусного средства энисамиума йодида в виде таблеток.

Использовали жидкостный хроматограф Agilent 1260 (США), оснащенный дегазатором, четырехканальным насосом, автоматическим вводом пробы, термостатом хроматографической колонки и диодноматричным детектором; а также хроматографическую колонку Zorbax Eclipse XDB – C18 размером 150 × 4,6 мм, заполненную октадецилсилильным сорбентом с размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза представляла собой смесь буферного раствора pH 2,5, который содержал натрия октан-1-сульфоната в количестве 0,1%, воду и ацетонитрил (30:35:35 об/об/об). Также использован прибор для изучения растворения ERWEKA DT 820 (Германия).

При проведении валидации методики подтверждены такие характеристики как специфичность, правильность, прецизионность, робастность. Коэффициент корреляции линейной зависимости сигнала от концентрации (r) между введенными и найденными значениями для энисамиума йодида в каждой среде растворения составляет более 0,995.

Подтверждена стабильность растворов сравнения и испытуемых растворов при их хранении при комнатной температуре на протяжении 24 часов.

Разработанная методика ВЭЖХ количественного определения энисамиума йодида может быть использована для изучения профилей растворения таблеток энисамиума йодида.

O. V. Burmaka
Farmak JSC, Kiev
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD QUANTITATIVE DETERMINATION OF ENISAMIUM IODIDE FOR THE ASSESSMENT OF DISSOLUTION PROFILE OF ANTIVIRAL AGENT
Key words: HPLC, validation, dissolution profiles, enisamium iodide
A B S T R A C T

Assessment of the dissolution profiles is an important tool for characterization of solid drug products which need to be examined both at the stage of pharmaceutical development, and throughout their life cycle. It is necessary to control the release of the

active substance from the dosage form after changes which are related to variation of drug product composition or technology used.

The aim of this work was to develop and validate a method for the study of dissolution profiles of the antiviral agent enisamium iodide, tablets.

The liquid chromatograph Agilent 1260 (USA) equipped with degasser, four-channel pump, autosampler, chromatographic column thermostat and diode area detector was used. The chromatographic column Zorbax Eclipse XDB-C18, with dimensions 150 × 4.6 mm, filled by octadecylsilane sorbent, with a particles size of 5 μm, was used. The mobile phase is a mixture of a buffer solution of pH 2.5 containing sodium octane-1-sulfonate in an amount of 0.1%, water, acetonitrile (30:35:35 v/v/v). The flow rate of the mobile phase was 0.5 ml/min, and the temperature of the column was 30 °C. The detection wavelength was 225 nm, and 5 μL of sample solution was injected to the sampler. The retention times of the first and second peaks of enisamium iodide were 2.6 and 3.8 min, respectively. The dissolution tester ERWEKA DT 820 (Germany) was also used.

During the validation such parameters as specificity, accuracy, precision and robustness were confirmed. The correlation coefficients of linear regression (r) between the entered and found values for enisamium iodide is greater than 0.995.

Stability of the reference solutions and test solutions at storage at room temperature for 24 hours has been confirmed.

The developed HPLC method of the quantitative determination of enisamium iodide can be used for study of the dissolution profiles of enisamium iodide tablets.

Електронна адреса для листування з автором: o.burmaka@farmak.ua

ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 579.262:579.861.2:615.33:615.276 DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.07

Н. І. ГРИНЧУК [1, 2], Н. О. ВРИНЧАНУ [2], д-р мед. наук,
Л. Г. СТЕПУРА [1], канд. тех. наук
[1] Київський національний університет імені Тараса Шевченка
[2] ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

МОДУЛЮЮЧА ДІЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ НА АНТИБІОПЛІВКОВУ АКТИВНІСТЬ АЗИТРОМІЦИНУ

Ключові слова: біоплівки, *Staphylococcus*, антибіотики, диклофенак натрію

N. I. HRYNCHUK [1, 2], N.O. VRYNCHANU [2], L. G. STEPURA [1]
[1] Taras Shevchenko National University of Kyiv
[2] SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

INFLUENCE OF DICLOFENAC SODIUM ON ANTIBIOFILM ACTIVITY OF AZITHROMYCIN

Key words: biofilms, *Staphylococcus*, antibiotics, diclofenac sodium

Протягом останніх років у всьому світі спостерігають значне зростання стійкості збудників позалікарняних і нозокоміальних інфекцій до дії антимікробних препаратів. Одним із мікроорганізмів, здатних зумовити інфекційні процеси, є *Staphylococcus epidermidis.* Епідермальний стафілокок - непатогенний мікроорганізм, який у людей з імунодефіцитними станами здатен зумовити як гострі, так і хронічні запальні процеси, останні – завдяки можливості плівкоутворення. *S. epidermidis* зумовлює ендокардити, інфекції серцевих клапанів та видільної системи, інфекції у новонароджених тощо. Найчастіше цей збудник виявляють у пацієнтів із протезами клапанів серця, суглобів, у осіб, яким тривалий час застосовують венозні та сечовивідні катетери, а також ендотрахеальні трубки. Для лікування пацієнтів із запальними процесами, зумовленими епідермальним стафілококом, застосовують препарати різних груп, серед яких і β-лактамні антибіотики. При визначенні чутливості *S. epidermidis* до β-лактамів отримано дані, які свідчать про поширення резистентності серед цих мікроорганізмів. Так, встановлено, що серед виділених штамів лише 40% виявилися чутливими до цих препаратів, а кількість метицилінрезистентних штамів у 2 рази перевищує таку *Staphylococcus aureus* [1].

Одним із проявів резистентності є формування мікроорганізмами біоплівок – структурованих мікробних спільнот, оточених біополімерним матриксом, які утворюються внаслідок адгезії мікроорганізмів до біотичного чи абіотичного субстрату. Існування бактерій у біоплівці забезпечує їм чисельні переваги порівняно з ізольованими клітинами. Особливо важливо, що бактерії в біоплівках характеризуються підвищеною стійкістю до дії агресивних речовин, факторів імунного захисту та антимікробних препаратів. Мікроорганізми у складі біоплівки здатні виживати при таких високих концентраціях, які не можуть бути досягнуті в організмі людини при стандартних терапевтичних дозах [2]. Протидію антимікробним засобам забезпечує мікробній спільноті структура, а саме кластерна будова та наявність персистуючих клітин. Значна роль у формуванні резистентності належить також і механізмам міжклітинної комунікації *quorum sensing* (QS). Використовуючи QS, мікроорганізми здійснюють внутрішньовидову, міжвидову комунікацію, взаємодіють із вищими еукаріотами. Завдяки системі QS мікроорганізми корегують щільність популяції біо-

© Колектив авторів, 2018

плівки та забезпечують вивільнення поверхневих клітин, які колонізують нові біотичні та абіотичні поверхні, призводять до хронізації інфекційного процесу.

У зв'язку з цим, нині виникає потреба у нових підходах до лікування хронічних гнійно-запальних процесів, зумовлених біоплівковими формами бактерій. Одним із шляхів вирішення проблеми є сумісне застосування антимікробних засобів із препаратами різних фармакотерапевтичних груп. У цьому плані на увагу заслуговують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які широко використовують у клінічній практиці. НПЗЗ застосовують більше тридцяти мільйонів людей у світі [3]. Окрім первинного фармакологічного ефекту, деякі нестероїдні протизапальні засоби виявляють і вторинну дію – інгібують ріст та розмноження мікроорганізмів [4, 5]. Так, до дії НПЗЗ виявляє чутливість *S. aureus,* МІК диклофенаку натрію відносно золотистого стафілокока – 1 465 мкг/мл, ібупрофену – 952 мкг/мл, кетопрофену – 1 607,5 мкг/мл [6]. Однак зазначені концентрації значно перевищують терапевтичні і не можуть застосовуватися за новим призначенням як антибактеріальні засоби. Разом з тим, у літературі є дані щодо позитивного їх впливу на специфічну активність антибіотиків, застосування препаратів у терапевтичних концентраціях або нижче змінює чутливість мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів. Так, згідно з [7], диклофенак натрію здатен як підвищувати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, так і знижувати, зумовлюючи виникнення фенотипової резистентності до антимікробних препаратів.

Мета роботи – встановити антибіоплівкову дію азитроміцину у разі сумісного застосування з нестероїдним протизапальним засобом – диклофенаком натрію відносно біоплівки *Staphylococcus epidermidis*.

Матеріали та методи дослідження

Антимікробні властивості азитроміцину (Азитроміцин (*Azithromycin*), субстанція, серія 1502000319, отримано від ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) і диклофенаку (Диклофенак-Дарниця (*Diclofenac*), розчин для ін'єкцій, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», Україна) та вплив останнього на специфічну дію макролідного антибіотика відносно біоплівок клінічного штаму *Staphylococcus epidermidis* 2265 оцінювали за здатністю порушувати плівкоутворення та руйнувати сформовані (12-годинні, 1- та 2-добові) біоплівки.

На першому етапі за загальноприйнятою методикою [8] визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) азитроміцину відносно планктонних клітин *S. epidermidis* 2265. Діапазон концентрацій становив 0,007–4 мкг/мл. В експериментах використовували 1-добову культуру мікроорганізмів із кінцевою щільністю інокуляту 10^6 КУО/мл. Термін інкубації становив 24 год за 37 ºС. Отримані результати показали, що МІК азитроміцину відносно *S. epidermidis* 2265 – 0,25 мкг/мл, що свідчить про його чутливість до дії макролідного антибіотика.

Антибіоплівкову активність азитроміцину вивчали у концентраціях 0,5 та 5,0 МІК, що становило 0,125 мкг/мл та 1,25 мкг/мл відповідно. За концентрацію диклофенаку брали значення, що відповідає максимальній концентрації препарату у крові за умови внутрішньом'язового введення (C_{max} = 2,5 мкг/мл) [9].

Під час дослідження впливу диклофенаку натрію на специфічну антибіоплівкову активність азитроміцину препарати вносили в інкубаційне середовище одночасно, відносно сформованих біоплівок – на 12-ту годину, 1-шу та 2-гу добу експерименту. Термін інкубації становив 24 год за 37 °С. Дослідження виконували за стандартною методикою [10]. Кількість повторів експериментів – не менше трьох. Статистичну обробку даних здійснювали з використанням критерію Ньюмена–Кейлса (програма «StatSoft «Statistica 6.0»).

Результати дослідження та обговорення

Отримані дані щодо впливу азитроміцину на плівкоутворення свідчать, що азитроміцин порушує формування біоплівки клінічним штамом *S. epidermidis* 2265, інгібування становить за концентрації 0,5 МІК – 80,6%, за 5,0 МІК – 86,4% (рис. 1). Антибіоплівкову активність виявляє і диклофенак натрію, за терапевтичної концентрації (2,5 мкг/мл) пригнічення становить 67,0%. У разі сумісного застосування азитроміцину та диклофенаку натрію антибіоплівкова активність макроліду знижувалася до 69,5% (за 0,5 МІК) та 65,2% (за 5,0 МІК).

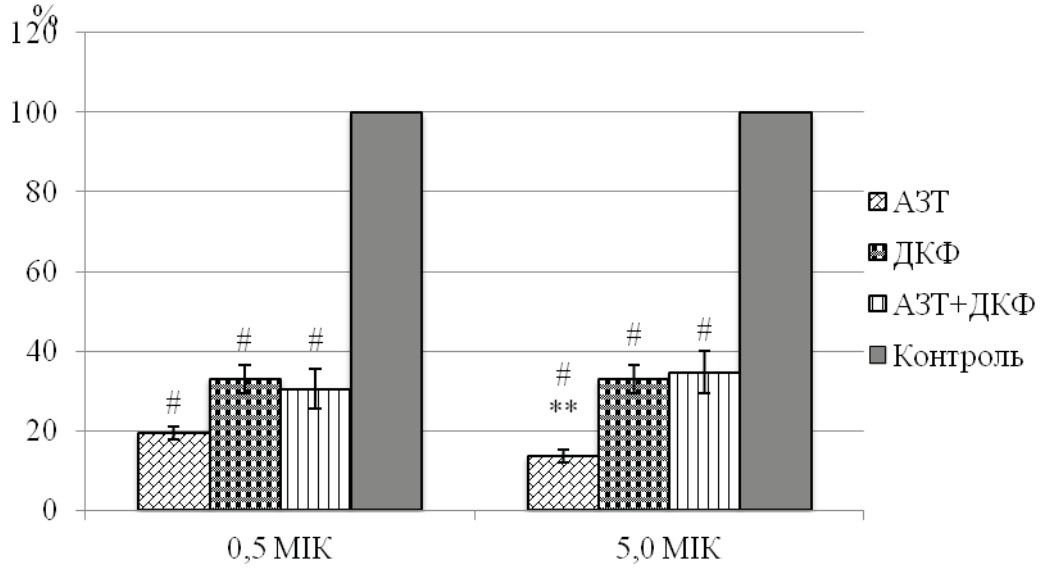


Рис. 1. **Вплив диклофенаку на антибіоплівкову активність азитроміцину відносно *S. epidermidis* 2265 (% утвореної біоплівки)**

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ; ** – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ+ДКФ; # – $p < 0,05$ відносно контролю; ## – $p < 0,05$ відносно 0,5 МІК АЗТ+ДКФ; АЗТ – азитроміцин; ДКФ – диклофенак.

Вплив азитроміцину та диклофенаку натрію на сформовані біоплівки досліджували відносно 12-годинних, 1- та 2-добових біоплівок *S. epidermidis* 2265. Отримані результати наведено на рис. 2–4.

Під час дослідження впливу на 12-годинну «молоду» біоплівку отримано дані, які свідчать, що антимікробний препарат азитроміцин у субінгібуючій концентрації не виявляв інгібуючого ефекту, біомаса сформованої біоплівки практично не відрізнялась від такої у контролі (рис. 2).

У разі збільшення концентрації антибіотика до 5,0 МІК деструкція біоплівки становить 28,9%. Наявність в інкубаційному середовищі диклофенаку натрію не тільки не підвищує антибіоплівкову активність азитроміцину, але й стимулює її формування (збільшення біомаси біоплівки на 12,4% порівняно з контролем).

Результати дослідження впливу азитроміцину та диклофенаку натрію на сформовану *S. epidermidis* 2265 1-добову біоплівку відображено на рис. 3.

Згідно з отриманими даними, азитроміцин не виявляє виразного впливу відносно 1-добової біоплівки за обох досліджуваних концентрацій (інгібуюча дія до 10,2%).

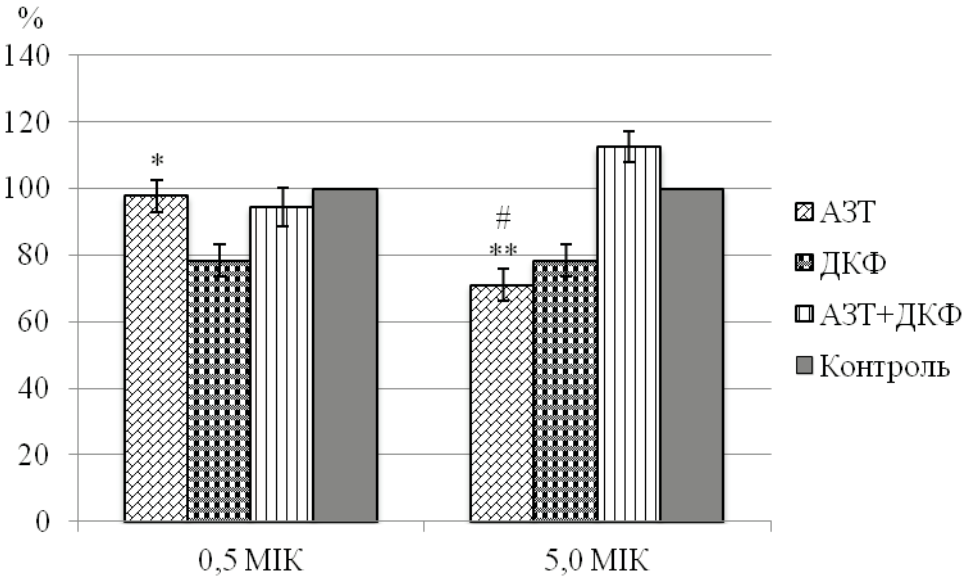


Рис. 2. **Вплив диклофенаку на активність азитроміцину при дії на сформовані 12-годинні біоплівки *S. epidermidis* 2265 (% біомаси біоплівки)**

П р и м і т к и: * – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ; ** – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ+ДКФ; # – $p < 0,05$ відносно контролю; ## – $p < 0,05$ відносно 0,5 МІК АЗТ+ДКФ; АЗТ – азитроміцин; ДКФ – диклофенак.

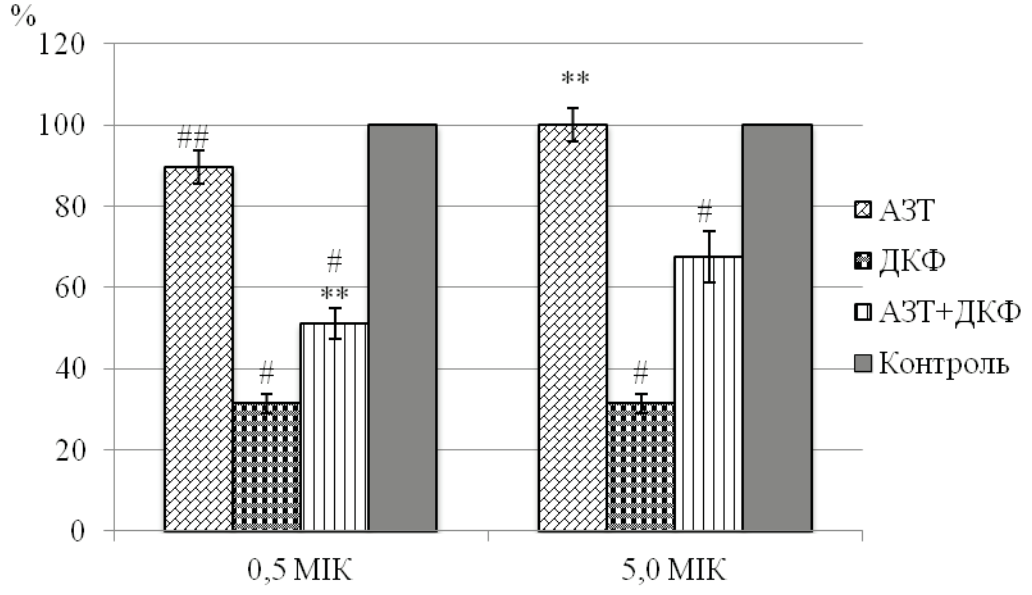


Рис. 3. **Вплив диклофенаку на активність азитроміцину при дії на сформовані 1-добові біоплівки *S. epidermidis* 2265 (% біомаси біоплівки)**

П р и м і т к и: * – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ; ** – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ+ДКФ; # – $p < 0,05$ відносно контролю; ## – $p < 0,05$ відносно 0,5 МІК АЗТ+ДКФ; АЗТ – азитроміцин; ДКФ – диклофенак.

Значну антибіоплівкову активність виявляє диклофенак натрію, деструкція біоплівки у концентрації $C_{мах}$ – 68,5%. Дослідженнями встановлено позитивний вплив нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію на специфічну актив-

ність макролідного антибіотика, антибіоплівова активність останнього зростає, про що свідчить біомаса біоплівки. Так, за 0,5 МІК азитроміцину біомаса біоплівки зменшується на 51%, за 5,0 МІК – на 67,5% (рис. 3).

Дослідження антибіоплівкової активності азитроміцину, диклофенаку натрію та вплив останнього на специфічну дію макроліду відносно 2-добових біоплівок *S. epidermidis* 2265 свідчать, що інгібуючий ефект антибіотика спостерігається лише за концентрації 5,0 МІК (інгібіція 14,8%) (рис. 4). Диклофенак натрію не виявив значної інгібуючої активності (зменшення біомаси на 8,6%) і практично не змінював антибіоплівкову дію азитроміцину (за 0,5 МІК). Слід відзначити, що сумісне використання азитроміцину у терапевтичних концентраціях (5,0 МІК) та диклофенаку натрію призвело до стимуляції плівкоутворення, про що свідчить біомаса біоплівки (збільшення на 10,6% порівняно з контролем).

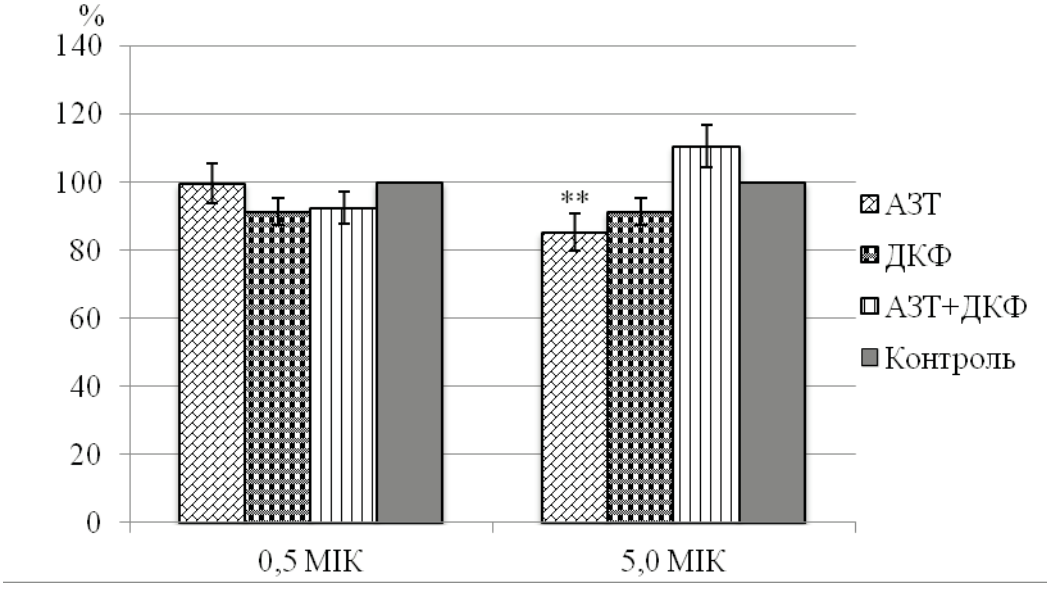


Рис. 4. **Вплив диклофенаку на активність азитроміцину при дії на сформовані 2-добові біоплівки *S. epidermidis* 2265 (% біомаси біоплівки)**

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ; ** – $p < 0,05$ відносно 5,0 МІК АЗТ+ДКФ; # – $p < 0,05$ відносно контролю; ## – $p < 0,05$ відносно 0,5 МІК АЗТ+ДКФ; АЗТ – азитроміцин; ДКФ – диклофенак.

Отже, мікроорганізми у складі 2-добової біоплівки виявляють стійкість до дії азитроміцину та диклофенаку натрію, позитивного впливу останнього на специфічну дію азитроміцину не встановлено.

Висновки

1. Встановлено, що азитроміцин в концентрації 0,5 МІК та 5,0 МІК порушує плівкоутворення *S. epidermidis* до абіотичної поверхні, інгібіція становить за 0,5 МІК – 80,6%, за 5,0 МІК – 86,4% (порівняно з контролем). Виразна антибіоплівкова дія притаманна диклофенаку натрію – інгібіція 67,0%. У разі сумісного застосування азитроміцину та диклофенаку натрію антибіоплівкова активність макроліду знижувалася до 65,2–69,5% залежно від концентрації.

2. Встановлено, що азитроміцин у досліджених концентраціях 0,5 та 5,0 МІК не виявляє виразного антибіоплівкового ефекту відносно 12-годинної біо-

плівки. Наявність в інкубаційному середовищі диклофенаку натрію та азитроміцину стимулює формування біоплівки, спостерігається збільшення біомаси біоплівки на 12,4%.

3. Отримані в експериментах дані свідчать, що азитроміцин не здійснює виразної антибіоплівкової активності відносно сформованої *S. epidermidis* 2265 1-добової біоплівки. Диклофенак натрію виявляє значну антибіоплівкову активність (деструкція у концентрації C_{max} сягає 68,5%) та сприяє підвищенню активності азитроміцину (за 0,5 МІК біомаса біоплівки зменшується на 51%, за 5,0 МІК – на 67,5%)

4. Дослідженнями встановлено, що найстійкішими до дії азитроміцину є 2-добові біоплівки. Сумісне застосування диклофенаку натрію та азитроміцину (у концентрації 5,0 МІК) супроводжується стимуляцією плівкоутворення (збільшення біомаси на 10,6% порівняно з контролем), що може призвести до хронізації запального процесу і потребує подальших поглиблених досліджень.

5. Отримані результати дослідження свідчать про перспективність сумісного застосування азитроміцину з диклофенаком натрію лише на початкових стадіях (упродовж 1-ї доби) розвитку запальних процесів, зумовлених мікроорганізмами, оскільки він здатен порушувати утворення біоплівки, і, як наслідок, – запобігати хронізації процесу.

Список використаної літератури

1. *Божкова С. А., Краснова М. В., Полякова Е. М. та ін.* Способность к формированию биопленок у клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – ведучих возбудителей ортопедической имплант-ассоциированной инфекции // Клин. микробиология антимикробной химиотерапии. – 2014. – № 2. – С. 149–156.

2. *Чеботарь И. В.* Биопленки *Staphylococcus aureus*: структурно-функциональные характеристики и взаимоотношения с нейтрофилами: Дис. ... д-ра мед. наук: 03.02.03. – Нижний Новгород, 2014. – 239 с.

3. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Нестероидные противовоспалительные средства [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/npvs/npvs.shtml.

4. *Rehab Mahmoud AbdEl-Baky, Sherein G. El-Gendy*. Effectofnon-steroidalanti-inflammatory drugs and dexamethazone on the biofilm formation and expression of some adhesion-related genes of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* // African J. Microbiol. Res. – 2016. – P. 694–707.

5. *Res´lin´ski A., Da¸browiecki S., Głowacka K.* The impact of diclofenac and ibuprofen on biofilm formation on the surface of polypropylenemesh // Hernia. – 2015. – N 19. – P. 179–185.

6. *Ahmed Mohsen, Alyaa Gomaa, Fatma Mohamed et al.* Antibacterial, Anti-biofilm Activity of Some Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugsand N-acetyl Cysteine against Some Biofilm Producing Uropathogens // American J. Epidemiol. Infectious Disease. – 2015. – P. 1–9.

7. *James T. Riordan Emailauthor, Jo Anne M. Dupre, Stephanie A. Cantore-Matyi et al.* Alterations in the transcriptomeand antibiotics usceptibility of Staphylococcus aureus grown in the presence of diclofenac // Annals of Clinical Microbiology and

Antimicrobials. – 2011 [Електронний ресурс] – Режим доступу: https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/ 10.1186/1476-0711-10-30.

8. *Некрасова Л. С., Свита В. М., Глушкевич Т. Г. та ін.* Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Метод. вказівки МВ 9.9.5-143-2007. – К.: Офіц. вид., 2007. – 73 с.

9. Диклофенак-Дарниця. Інструкція для медичного застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://mozdocs.kiev.ua/ likiview.php?id=39063.

10. *O'Toole G. A.* Microtiter dish biofilm formation assay // J. Vis. Exp. – 2011. – N 47. – pii: 2437.

Надійшла до редакції 17 травня 2018 року.

Н. И. Грынчук [1, 2], Н. О. Врынчану [2], Л. Г. Степура [1]
[1] Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
[2] ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г.Киев

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ НА АНТИБИОПЛЕНОЧНУЮ АКТИВНОСТЬ АЗИТРОМИЦИНА

Ключевые слова: биопленки, *Staphylococcus,* антибиотики, диклофенак натрия

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время распространение биопленочных форм микроорганизмов создает большие трудности в медицинской практике, приводит к хронизации инфекционного процесса вследствие неэффективности антимикробной химиотерапии. Поэтому возникает потребность в новых подходах к лечению биопленочных инфекций, в частности в применении комбинаций препаратов различных фармакотерапевтических групп. Данные литературы свидетельствуют о перспективности нестероидных противовоспалительных средств, которые кроме первичного фармакологического действия способны проявлять антимикробные свойства, оказывать синергический эффект при совместном применении с антибиотиками.

Цель работы – установить специфическую антибиопленочною активность азитромицина при совместном применении с диклофенаком натрия.

Чувствительность клинического штамма *S. epidermidis* 2265 к действию азитромицина определяли методом серийных микроразведений и оценивали по показателю минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Способность азитромицина, диклофенака натрия нарушать пленкообразование и влиять на сформированные стафилококком биопленки исследовали методом сорбции генцианвиолета на их структурах с последующей десорбцией в органический растворитель.

Результаты исследования показали, что азитромицин и диклофенак натрия способны нарушать формирование биопленок на абиотической поверхности. При исследовании влияния макролидного антибиотика на сформированные биопленки получены данные, свидетельствующие о невыразительной активности или ее отсутствии в зависимости от концентрации антибиотика. Значительную активность в отношении сформированных 1-суточных биопленок проявил диклофенак натрия (уменьшение биомассы до 68,5%). Вместе с тем установлено, что диклофенак натрия способен стимулировать образование биопленки, способствовать увеличению

ее биомассы, как 12-часовой так и 2-суточной (до 12,4%). Экспериментально доказано, что при совместном применении азитромицина и диклофенака натрия антибиопленочная активность макролида снижалась до 69,5% на этапе пленкообразования. Зарегистрировано также снижение активности макролида относительно сформированной 2-суточной биопленки *S. epidermidis* при применении в терапевтических концентрациях (увеличение биомассы на 10,6% по сравнению с контролем). Антибиопленочная активность макролидного антибиотика усиливается только относительно 1-суточной биопленки.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о перспективности применения азитромицина с диклофенаком натрия при острых гнойно-воспалительных процессах, поскольку последний способен нарушать пленкообразование и повышать специфическое действие антибиотика, и, как следствие, предотвращать хронизацию процесса. Вместе с тем вопрос о применении диклофенака натрия и азитромицина при хронических инфекционных процессах остается открытым и требует дальнейших углубленных исследований.

N. I. Hrynchuk [1, 2], N. O. Vrynchanu [2], L. G. Stepura [1]
[1] Taras Shevchenko National University of Kyiv
[2] SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

INFLUENCE OF DICLOFENAC SODIUM ON ANTIBIOFILM ACTIVITY OF AZITHROMYCIN

Key words: biofilms, *Staphylococcus,* antibiotics, diclofenac sodium

A B S T R A C T

Nowadays bacterial biofilms are the major problem in the medical practice, that can lead to chronic infections and decline of antimicrobial therapy efficacy. Therefore, combined use of drugs of various pharmacotherapeutic groups may offer significant benefits in the research of new ways of treatment infections associated with biofilms. The data of the literature shows that non-steroidal anti-inflammatory drugs have antimicrobial activity and they can be improved antimicrobial action of antibiotics.

The aim of the study was to establish specific antibiofilm activity of azithromycin in the combined treatment with diclofenac sodium.

Strain *S. epidermidis* 2265 susceptibility to azithromycin was evaluated by microdilution method and assessed by minimum inhibitory concentration (MIC). Action of azithromycin and diclofenac sodium on biofilm formation and preformed biofilms of *S. epidermidis* was determined by the crystal violet assay.

Our results of study have shown that azithromycin and diclofenac sodium reduced of biofilm formation to abiotic surface. Dose-depending low antibiofilm effect was found under treatment preformed *S. epidermidis* biofilms with macrolide antibiotic. Diclofenac sodium possessed antibiofilm activity against the preformed 1-day staphylococcal biofilms (reducing biomass 68.5%). Also diclofenac sodium stimulated biofilms formation and increased biomass accumulation of preformed 12-hour and

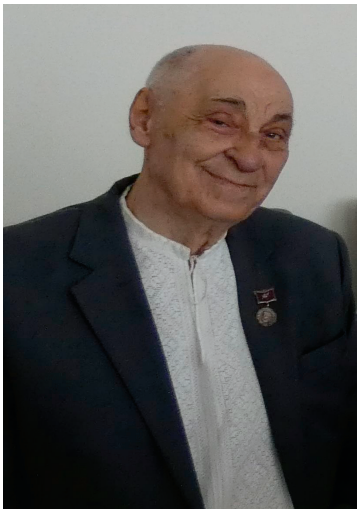
2-day staphylococcal biofilms to 12.4%. The data obtained of experiments have shown that combined treatment with both azithromycin and diclofenac sodium lead to reduce activity of macrolide against biofilm formation (to 69.5%) and *S. epidermidis* mature biofilms (2-day) at therapeutic concentrations (increasing biomass accumulation on 10.4% in comparison with controls). Antibiofilm activity of macrolide antibiotic become higher only against preformed 1-day biofilms.

The data obtained suggest the possibility of using of azithromycin with diclofenac sodium for treatment of acute purulent-inflammatory processes. Because of diclofenac sodium exhibited antibiofilm activity and increased the antibiotic specific activity, that lead to prevention of development of chronic infections. The issue of combined treatment of azithromycin with diclofenac sodium of chronic infections remains open and requires in-depth research.

Електронна адреса для листування з авторами: natali72grynchuk@gmail.com

DOI: 10.32352/0367-3057.3-4.18.08

СЕМЕНЮК ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ



Сини мої – опора і надія.
Я вас благаю: з стежки не зверніть,
Й, наперекір негодам-буревіям,
Ви твердою ходою по життю ідіть.

29 червня 2018 року на 84-му році життя відійшов у Вічність колишній завідувач аптеки № 27 КП «Фармація» Володимир Васильович Семенюк – Заслужений працівник охорони здоров'я України, Відмінник охорони здоров'я, лауреат найвищої нагороди мера Києва «Знак пошани», член правління «Київського фармацевтичного товариства», який понад 50 років свого життя віддав служінню фармацевтичній професії на благо народу України.

Народився Володимир Васильович у 1935 р. у мальовничому селі Яблунівка Березdівського району Хмельницької області у сім'ї вчителя. Після школи у 1953 р. вступив до фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту.

Отримавши диплом, Володимир Васильович працював рецептарем у аптеці № 2 смт. Перечин, потім – керівником Центральної районної аптеки № 7 смт. Великий Березний Закарпатської області.

У грудні 1962 р. Володимир Семенюк переїхав із родиною до смт. Коцюбинське Київської області, де очолив аптеку № 259. А вже влітку 1964 р. Володимир Васильович став завідувачем київської аптеки № 27 – нині це аптека комунального підприємства «Фармація», і очолював її Володимир Семенюк довгих і плідних 47 років. Свого часу його було обрано депутатом Радянської (тепер Шевченківської) районної ради м. Києва, очолював комісію з питань медичного обслуговування та соціального захисту населення.

Колеги завжди пам'ятатимуть Володимира Васильовича Семенюка як висококваліфікованого провізора, виваженого, вдумливого керівника аптеки, а також – дуже романтичного поета, проникливого прозаїка та вмілого майстра народних ремесел. Він писав надзвичайно милозвучні вірші, власноруч плів на в'язальній машині, малював та вишивав, його роботи були окрасою різних виставок та творчих конкурсів. І на цій ниві він також отримав ряд нагород – у 1989 р. панові Володимиру присвоєно почесне звання «Майстер декоративно-прикладного мистецтва», а у 2008 р. він став лауреатом Всеукраїнської програми «Золоті руки країни».

Світла пам'ять.

Керівництво та колектив
комунального підприємства «Фармація», м. Київ
Редакція «Фармацевтичного журналу»
Фармацевтична спільнота України