

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 77, № 3
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 Р.

ТРАВЕНЬ–ЧЕРВЕНЬ
2022 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Костюк І. А., Пелих Ю. В. Аналіз динаміки номенклатури лікарських засобів в урядовій програмі «Доступні ліки»..... 3

Даценко І. С., Кабачна А. В. Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих..... 12

Власенко І. О., Комаріда О. О., Давтян Л. Л. Вивчення потреб та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет під час воєнного стану..... 22

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Олейнікова Н. В., Корж Ю. В., Сурікова І. О., Афанасенко О. В. Результати клініко-економічного аналізу фармакотерапії хворих на епілепсію..... 33

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Красовська Н. І. Підходи до синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл) бензойних кислот як потенційних протизапальних агентів..... 44

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Луцька А. В., Дроздова А. О. Дослідження структурно-механічних властивостей для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі 55

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Kostiuk I. A., Pelykh J. V. Analysis of the dynamics of the nomenclature of medicines in the government program «Available medicines».....

Datsenko I. S., Kabachna A. V. Clinical characteristics of patients hospitalized to the Ukrainian expert-consultative center of pulmonary hypertension for adults.....

Vlasenko I. O., Komarida O. O., Davtian L. L. Study of needs and pharmaceutical provision of patients with diabetes during time of state of martial law.....

PHARMACOECONOMICS

Olieinikova N. V., Korzh Ju. V., Surikova I. O., Afanasenko O. V. Results of clinical and economic analysis of pharmacotherapy of patients epilepts.....

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Krasovska N. I. Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators.....

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Lutska A. V., Drozdova A. O. Study of structural-mechanical properties for choosing the basis of pharmaceutical composition in ointment form.....

Тарапон К. В., Тригубчак О. В. Вплив фармацевтичних факторів на профілі розчинення гранул для оральної суспензії з німесулідом..... 61

Остащенко Т. М., Дроздова А. О. Реологічні дослідження деяких модельних зразків основ для виготовлення м'яких лікарських засобів 71

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Анзіна К. М., Гудзенко А. В. Дослідження летких сполук трави самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією..... 77

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І ФАРМАКОЛОГІЯ

Городецька І. Я., Левицька О. Р., Чухрай І. Л. Дослідження асортименту та інформаційного супроводу медичних виробів і косметичних засобів..... 82

Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Сучасні підходи щодо вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових похідних 1,2,4-триазолу..... 94

Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Протизапальні властивості екстракту маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі хронічного запалення, модельованого ад'ювантом Фрейнда у щурів..... 103

Уточнення..... 113

Tarapon K. V., Tryhubchak O. V. Influence of pharmaceutical factors on the dissolution profile of granules for oral suspension with nimesulide.....

Ostashchenko T. M., Drozdova A. O. Rheological studies of some model samples of bases for manufacturing soft drugs.....

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Anzina K. M., Gudzenko A. V. Component composition of essential oils of grass *Teucrium chamaedrys* L. using gas chromatography method with mass detection.....

CLINICAL PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Horodetska I. Ya., Levytska O. R., Chukhray I. L. Research of the assortment and information support of medical products and cosmetics.....

Ogloblina M. V., Bushueva I. V., Parchenko V. V. Modern approaches to studying the antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives.....

Kyrychenko I. V., Mischenko O. Ja. Anti-inflammatory properties of the extract of maruna virgin (*Tanacetum parthenium* L.) on the model of chronic inflammation modeled by the Freund' adjuvant in rats.....

Clarification.....

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УРЯДОВІЙ ПРОГРАМІ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»**Ключові слова:** реімбурсація, урядова програма «Доступні ліки», соціально значущі захворювання, фармацевтичний ринокI. A. KOSTIUK (<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>),J. V. PELYKH (<https://orcid.org/0000-0001-6735-5605>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE NOMENCLATURE OF MEDICINES IN THE GOVERNMENT PROGRAM «AVAILABLE MEDICINES»****Key words:** reimbursement, government program «Available medicines», socially significant diseases, pharmaceutical market

На сьогодні доступність лікарських засобів (ЛЗ) для населення є однією із найгостріших проблем у системі охорони здоров'я. Актуальним є не тільки питання фізичної доступності ліків, тобто їх наявності в аптечних закладах, а ще й економічної спромоги населення придбати необхідні ЛЗ. Для подолання цієї проблеми пріоритетним напрямом у реформуванні фармацевтичної галузі Уряд визнав запровадження процесу реімбурсації [1–4].

З метою підвищення якості та тривалості життя населення за рахунок зростання фізичної та економічної доступності ЛЗ для лікування найбільш соціально значущих захворювань, 1 квітня 2017 р. Урядом було запроваджено програму реімбурсації «Доступні ліки». На початку вона розповсюджувалася на пацієнтів, що мають серцево-судинні захворювання, діабет II типу та бронхіальну астму. Країна визнала пріоритетним лікування саме цих хвороб, оскільки вони мають найбільший вплив на показники смертності, якості життя населення, а також ефективно лікуються амбулаторно. Із 1 жовтня 2021 р. кількість нозологій у програмі було розширено і в Реєстрі ЛЗ, що підлягають відшкодуванню, з'явилися препарати для лікування нецукрового діабету, розладів психіки та поведінки, а також епілепсії [1–4].

За 6 років існування ця урядова програма зазнавала змін та удосконалювалася. Так, процеси виписування і отримання ЛЗ діджиталізувалися, що також вплинуло на зростання фізичної та економічної доступності ліків. Із 2021 р., коли отримання ЛЗ за програмою «Доступні ліки» можливе за використанням електронного рецепта, забезпечення пацієнтів із відповідними нозологіями стало більш прозорішим та контрольованим.

Питання реімбурсації та аналізу ринку ЛЗ для лікування захворювань, що увійшли до програми «Доступні ліки», досліджували у своїх публікаціях такі науковці як Гетало О. В. [5], Гуз В. С. [6], Заліська О. М. [6, 7], Ковалевська І. В. [8], Косяченко К. Л. [9], Немченко А. С. [9], Шолойко Н. В. [10] та ін. [11]. Однак комплексного дослідження динаміки номенклатури ЛЗ програми «Доступні ліки» за всіма нозологіями ще не здійснювали.

Метою роботи стало дослідження динаміки номенклатури ЛЗ, що входять до урядової програми «Доступні ліки», за 2017–2022 рр.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження стала низка нормативно-правових актів, а саме Постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) та накази Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України.

Для досягнення поставленої мети було застосовано контент-аналіз нормативно-правових актів із використанням маркетингових досліджень, а також методи порівняльного та економічного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Програма «Доступні ліки» регламентована цілою низкою нормативно-правових актів України, серед яких ряд Постанов КМУ та наказів МОЗ України. Із 1 квітня 2017 р. всього було видано 13 Реєстрів ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, що було затверджено відповідними наказами [12–24].

Здебільшого дані Реєстри оновлювали двічі на рік – у січні/лютому та липні/серпні. Виключенням став 2021 р., в якому окрім стандартних двох щорічних Реєстрів (які було затверджено наказами МОЗ України № 251 від 15. 02. 2021 р. та № 1705 від 10. 08. 2021 р. відповідно), було видано ще один Реєстр ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню (затверджений наказом МОЗ України № 2077 від 27. 09. 2021 р.). Цим документом було введено в «Доступні ліки» ЛЗ для нозологій, якими розширили програму, а саме – нецукрового діабету, розладів психіки та поведінки, епілепсії.

Виконаний контент-аналіз 13 випусків Реєстрів ЛЗ, що підлягають реімбурсації, демонструє оновлення та зростання кількості міжнародних непатентованих назв (МНН) та, відповідно, торговельних назв (ТН) ЛЗ для лікування нозологій, які країна визнала пріоритетними. Загалом, номенклатура препаратів в останній редакції Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, оновилася у 2 рази за МНН та практично у 3 рази за ТН порівняно з першим випуском, що пов'язано як із розширенням найменувань для лікування хвороб, що були в програмі з 2017 р., так і з появою нових нозологій із 2018 р. (рис. 1).

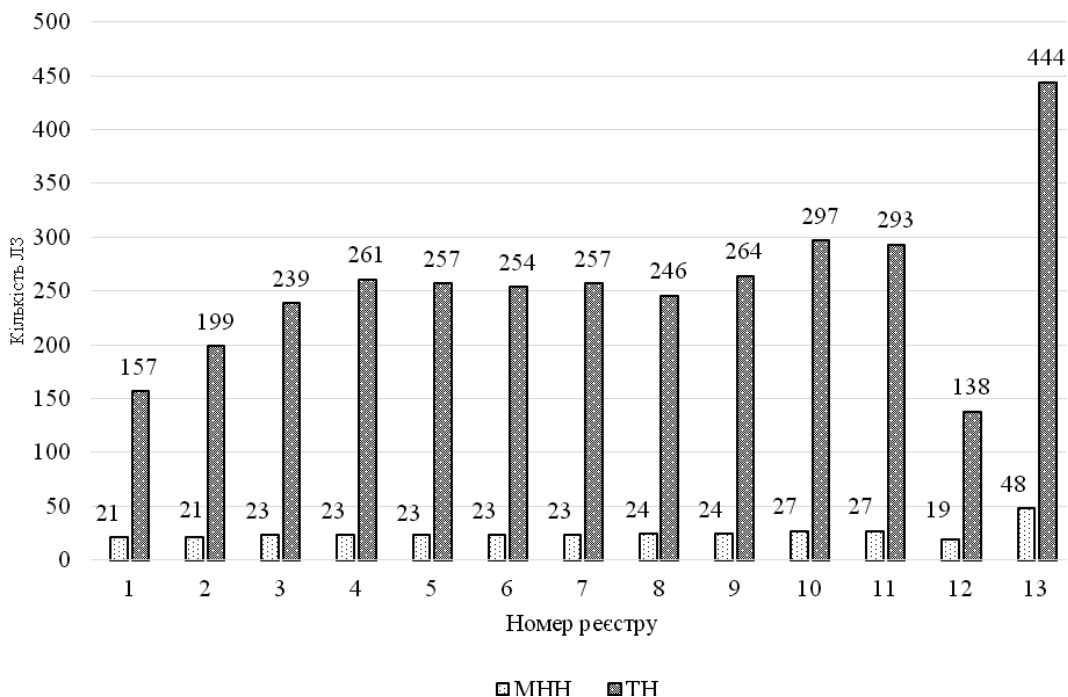


Рис. 1. Динаміка кількості торговельних назв лікарських засобів, що увійшли до 13 випусків Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню за урядовою програмою «Доступні ліки»

Загалом в останній редакції Реєстру до програми увійшло 48 МНН: 20 – для лікування серцево-судинних захворювань, 13 – цукрового діабету, 1 – нецукрового діабету, 5 – бронхіальної астми, 3 – епілепсії та 6 – розладів психіки і поведінки. Із першого реєстру сегмент ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань є найбільш представленим. До розширення програми новими нозологіями відсоток цієї групи ЛЗ становив у середньому 75% від усієї номенклатури Реєстру, а з 2022 р. він знизився, але залишився найбільшим. Так, в останньому Реєстрі ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, сегмент ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань становить 41,7% (рис. 2).

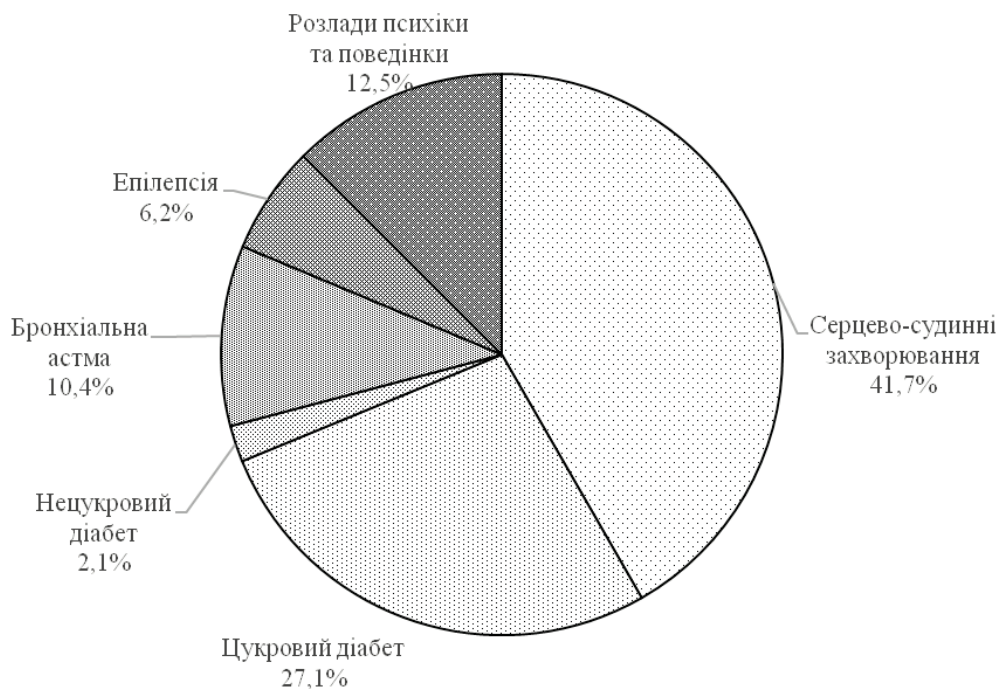


Рис. 2. Розподіл міжнародних непатентованих назв, що увійшли до останньої редакції Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, за нозологіями (2022 рік)

Провівши детальний контент-аналіз усіх випусків Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, за 2017–2022 рр., встановлено чітке зростання кількості ТН ЛЗ за 5 із 6 нозологій програми «Доступні ліки». Так, порівняно з першим випуском кількість ЛЗ для серцево-судинних захворювань зросла на 74%, для цукрового діабету – на 441,7% (пов’язане як зі значним розширенням пероральних ЛЗ, так і з появою інсулінів у програмі з 2021 р.), для бронхіальної астми – на 233,3%. Не таке значне зростання можемо спостерігати для таких хвороб як епілепсія – на 28%, та розлади психіки і поведінки – на 15,6%. Це можна обґрунтувати появою ЛЗ для цих нозологій лише в останніх 2 випусках Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Однак лише для лікування нецукрового діабету кількість ТН ЛЗ зменшилася з 5 до 4 у двох останніх випусках Реєстру урядової програми «Доступні ліки» (рис. 3).

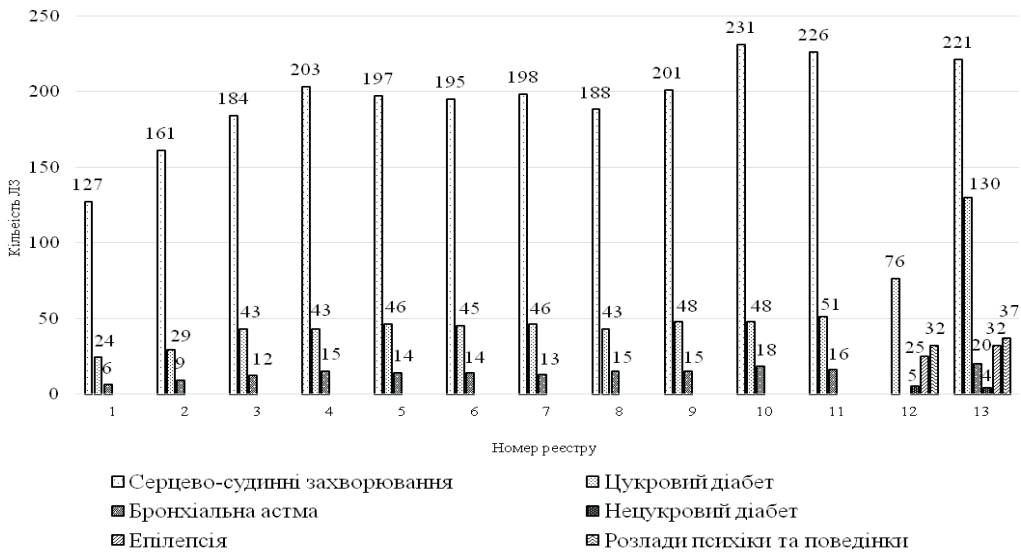


Рис. 3. Динаміка кількості торгових назв лікарських засобів, що увійшли до 13 випусків Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню за програмою «Доступні ліки», за нозологіями

Також номенклатуру ТН ЛЗ, що увійшли до 13 випусків Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, програми «Доступні ліки» було проаналізовано і за виробниками. Найбільший сегмент вітчизняного виробництва був у 2 випуску Реєстру, а саме 75,9%, а найменший – у 12 редакції. Однак загалом можемо відзначити, що в середньому доля ЛЗ вітчизняних фармацевтичних компаній становить лише 60%, що відкриває значну перспективу імпортозаміщення, дає змогу знизити ціни на ЛЗ за урядовою програмою «Доступні ліки» та, як наслідок, підвищити фізичну та економічну доступність ліків для лікування визначених країною соціально значущих нозологій (рис. 4).

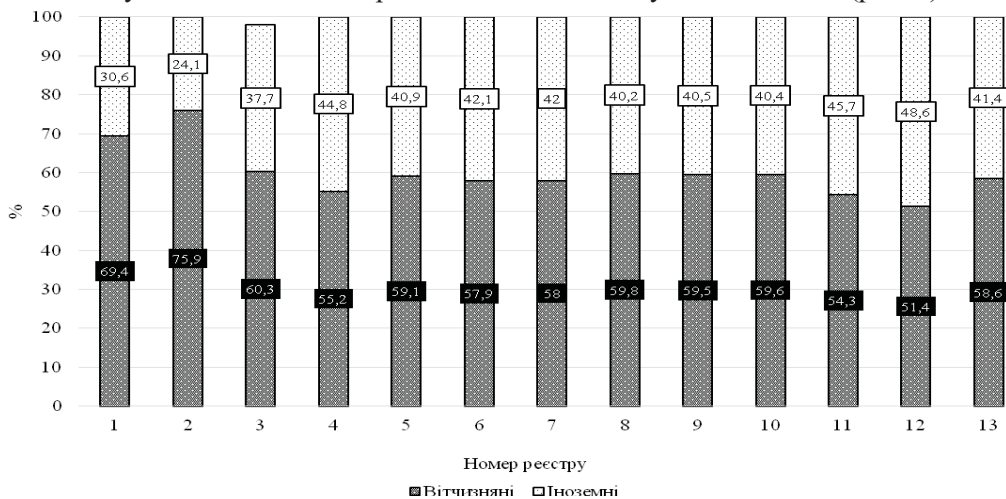


Рис. 4. Співвідношення сегментів лікарських засобів вітчизняних та іноземних виробників у 13 випусках Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню за урядовою програмою «Доступні ліки»

Проаналізовано співвідношення сегментів ЛЗ вітчизняних та іноземних виробників і за нозологіями. Найбільша доля української фармацевтичних компаній була в ЛЗ для лікування цукрового діабету, а найменша – бронхіальної астми. Саме тому фармацевтичним компаніям України доцільно переглянути визначену нами ринкову нішу. На рис. 5 продемонстровано вітчизняний сегмент номенклатури ЛЗ за нозологіями в урядовій програмі «Доступні ліки».

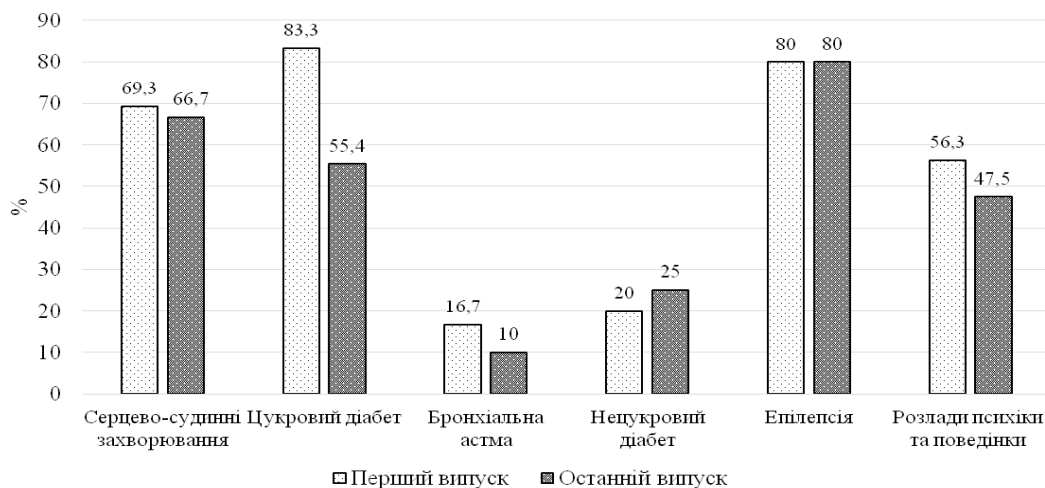


Рис. 5. Сегмент лікарських засобів вітчизняних виробників урядової програми «Доступні ліки» за нозологіями

Виконане дослідження демонструє, що з розширенням асортименту ЛЗ у програмі доля вітчизняних виробників знижується. У 5 із 6 нозологій можемо відзначити зниження сегмента українських виробників останнього випуску Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, порівняно з першою редакцією. Це знову демонструє перспективу для вітчизняного фармацевтичного ринку, який у повному обсязі не може забезпечити лікування соціально значущих захворювань препаратами власного виробництва.

Номенклатуру ТН ЛЗ, що увійшли до 13 випусків Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, за 2017–2022 рр. було проаналізовано і за фінансовим аспектом. ЛЗ за урядовою програмою «Доступні ліки» пацієнти можуть отримати безкоштовно або з доплатою. У середньому переважна більшість препаратів, близько 75%, потребує доплати від пацієнта і лише четверта частина номенклатури відпускається безкоштовно (рис. 6).

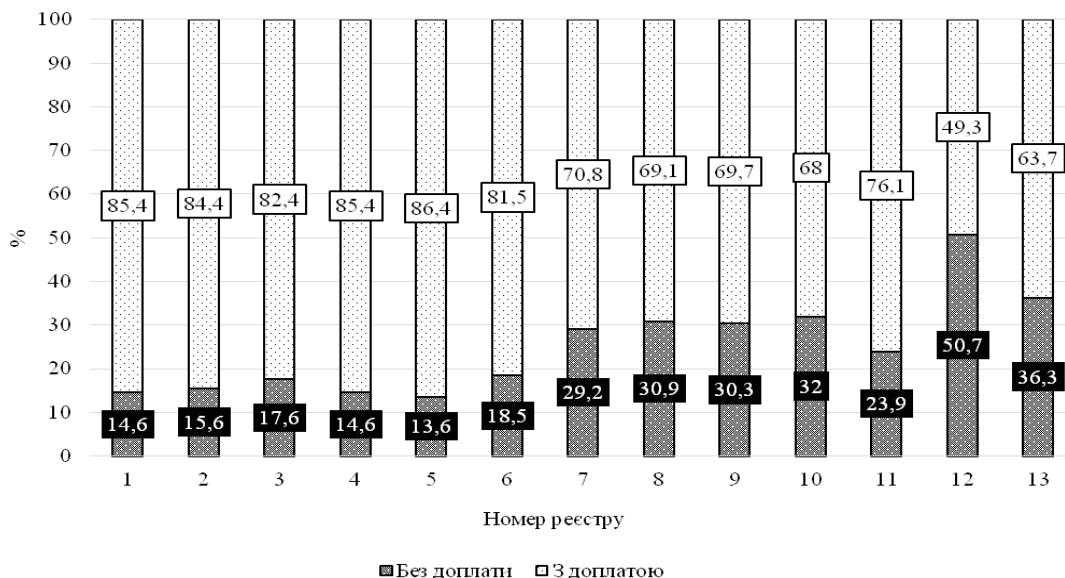


Рис. 6. Співвідношення кількості лікарських засобів, що потребують доплати, та лікарських засобів, які відпускають безкоштовно, у 13 випусках Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню за урядовою програмою «Доступні ліки»

Незважаючи на переважне зниження сегмента ЛЗ, які потребують доплати, їх кількість все рівно значна. Вважаємо за доцільне оптимізувати програму за цим аспектом за рахунок розширення номенклатури препаратами вітчизняного виробництва.

Висновки

1. Результати аналізу динаміки асортименту ЛЗ за урядовою програмою «Доступні ліки» за 2017–2022 роки дали змогу встановити оновлення номенклатури ЛЗ у 2 рази за МНН та практично у 3 рази – за ТН порівняно з першим випуском, що пов'язано як із розширенням найменувань для лікування хвороб, що були в програмі з 2017 року, так і з появою нових нозологій із 2021 року.

2. Детальний контент-аналіз усіх випусків Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, виявив, що в середньому доля ЛЗ вітчизняних фармацевтичних компаній становить лише 60%, що відкриває значну перспективу імпортозаміщення, а також зниження цін на ЛЗ за урядовою програмою «Доступні ліки» та, як наслідок, підвищення фізичної та економічної доступності ліків для визначених країною соціально значущих нозологій.

3. Незважаючи на зниження сегмента ЛЗ, які потребують доплати, із 85,4% у першому Реєстрі до 63,7% – в останньому, їх кількість все рівно значна. Вважаємо за доцільне розширювати програму ЛЗ, які відпускають пацієнтам безкоштовно, за рахунок включення нових препаратів, особливо вітчизняного виробництва.

Список використаної літератури

1. Про забезпечення доступності лікарських засобів: Постанова Кабінету Міністрів України від 17. 03. 2017 р. № 152. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/152-2017-%D0%BF#Text>
2. Деякі питання щодо договорів про реімбурсацію: Постанова Кабінету Міністрів України від 27. 02. 2019 р. № 136. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/136-2019-%D0%BF#Text>
3. Про затвердження Порядку використання коштів, передбачених у державному бюджеті на відшкодування вартості лікарських засобів для лікування окремих захворювань: Постанова Кабінету Міністрів України від 27. 02. 2019 р. № 141. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/141-2019-%D0%BF#Text>
4. Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення: Постанова Кабінету Міністрів України від 28. 07. 2021 р. № 854. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#Text>
5. *Гетало О. В., Кратенко А. О.* Аналіз соціально-економічного стану системи реімбурсації вартості лікарських засобів за кордоном // *ΛΟΓΟΣ. The art of scientific mind.* – 2019. – № 2. – Р. 62–64.
6. *Гуз В. С., Заліська О. М., Максимович Н. М.* Ретроспективний аналіз рецептів для лікування серцево-судинних захворювань у програмі «Доступні ліки» на прикладі аптеки // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 69–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.07>
7. *Блавацька О. Б., Заліська О. М., Гриньків Я. О., Сосновська Г. О.* Аналіз динаміки розвитку програми «Доступні ліки» в Україні та Львівській області // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.01>
8. *Ковалевська І. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М.* Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу на фармацевтичному ринку України // *Фармац. журн.* – 2019. – № 2. – С. 13–23. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.02>
9. *Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В., Кубарева І. В.* Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповуються за державними цільовими програмами // *Фармац. журн.* – 2011. – № 1. – С. 13–18.
10. *Шолойко Н. В., Гончар А. О.* Порівняльний аналіз асортиментного переліку лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії згідно з вітчизняними та міжнародними клінічними настановами // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 31–39. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.03>
11. *Костюк І. А.* Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів для фармакотерапії бронхіальної астми у програмі «Доступні ліки» // *Фармац. журн.* – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 12–20. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>
12. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 03 квітня 2017 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03. 04. 2017 р. № 360. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0360282-17#Text>
13. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 26 липня 2017 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26. 07. 2017 р. №856. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0856282-17#Text>

14. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 22 січня 2018 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22. 01. 2018 р. № 111. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0111282-18#Text>
15. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 23 липня 2018 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23. 07. 2018 р. № 1367. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1367282-18#Text>
16. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21. 01. 2019 р. № 148. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0148282-19#Text>
17. Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 29 липня 2019 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30. 07. 2019 р. № 1715. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1715282-19#n7>
18. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 07 лютого 2020 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13. 02. 2020 р. № 316. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0316282-20#Text>
19. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 28 травня 2020 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01. 06. 2020 р. № 1284. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1284282-20#Text>
20. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 7 серпня 2020 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11. 08. 2020 р. № 1851. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1851282-20#Text>
21. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15. 02. 2021р. № 251. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0251282-21#Text>
22. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 05 серпня 2021 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10. 08. 2021 р. № 1705. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1705282-21#Text>
23. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 01 жовтня 2021 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27. 09. 2021 р. № 2077. – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-27092021--2077-pro-zatverdzhennja-reestru-likarskih-zasobiv-jaki-pidljagajut-reimbursacii-za-programoju-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannja-naselennja-standom-na-01-zhovtnja-2021-roku>
24. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25. 02. 2022 р. № 366. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>

References

1. Pro zabezpechennia dostupnosti likarskykh zasobiv: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 17. 03. 2017 r. № 152. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/152-2017-%D0%BF#Text>
2. Deiaki pytannia shchodo dohovoriv pro reimbursatsiiu: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27. 02. 2019 r. № 136. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/136-2019-%D0%BF#Text>
3. Pro zatverdzhennia Poriadku vykorystannia koshtiv, predbachenykh u derzhavnomu biudzheti na vidshkoduvannia vartosti likarskykh zasobiv dlia likuvannia okremykh zakhvoriuvan: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27. 02. 2019 r. № 141. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/141-2019-%D0%BF#Text>
4. Deiaki pytannia reimbursatsii likarskykh zasobiv za prohramoju derzhavnykh harantii medychnoho obslugovuvannia naselennia: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28. 07. 2021 r. № 854. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#Text>
5. *Hetalo O. V., Kratenko A. O.* Analiz sotsialno-ekonomichnoho stanu systemy reimbursatsii vartosti likarskykh zasobiv za kordonom // *ΛΟΗΟΣ*. The art of scientific mind. – 2019. – № 2. – P. 62–64.
6. *Huz V. S., Zaliska O. M., Maksymovych N. M.* Retrospektyvnyi analiz retseptiv dlia likuvannia sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan u prohrami «Dostupni liky» na prykladi apteky // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 3. – S. 69–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.07>
7. *Blavatska O. B., Zaliska O. M., Hrynkiv Ya. O., Sosnovska H. O.* Analiz dynamiky rozvytku prohramy «Dostupni liky» v Ukraini ta Lvivskii oblasti // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 2. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.20.01>
8. *Kovalevska I. V., Ruban O. A., Yevtushenko O. M.* Doslidzhennia asortymentu preparativ dlia likuvannia tsukrovoho diabetu II typu na farmatsevychnomu rynku Ukrainy // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 2. – S. 13–23. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.19.02>
9. *Kosiachenko K. L., Nemchenko A. S., Kovalenko O. V., Kubarieva I. V.* Naukovo-metodychni pidkhody do provedennia monitorynhu tsin na likarski zasoby, shcho zakupovuiutsia za derzhavnymy tsilovymy prohramamy // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 1. – S. 13–18.

10. *Sholoiko N. V., Honchar A. O.* Porivnialnyi analiz asortymentnoho pereliku likarskykh zasobiv dlia likuvannia arterialnoi hipertenzii zghidno z vitchyznianymy ta mizhnarodnymy klinichnymy nastanovamy // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 1. – S. 31–39. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.03>

11. *Kostiuk I. A.* Analiz dynamiky asortymentu likarskykh zasobiv dlia farmakoterapii bronkhialnoi astmy u prohrami «Dostupni liky» // *Farmats. zhurn.* – 2019. – T. 74, № 5. – S. 12–20. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>

12. Reiestr likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 03 kvitnia 2017 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 03. 04. 2017 r. № 360. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0360282-17#Text>

13. Reiestr likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 26 lypnia 2017 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 26. 07. 2017 r. №856. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0856282-17#Text>

14. Reiestr likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 22 sichnia 2018 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22. 01. 2018 r. № 111. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0111282-18#Text>

15. Reiestr likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 23 lypnia 2018 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 23. 07. 2018 r. № 1367. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1367282-18#Text>

16. Reiestr likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 21 sichnia 2019 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 21. 01. 2019 r. № 148. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0148282-19#Text>

17. Reiestr likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 29 lypnia 2019 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 30. 07. 2019 r. № 1715. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1715282-19#n7>

18. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 07 liutoho 2020 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 13. 02. 2020 r. № 316. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0316282-20#Text>

19. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 28 travnia 2020 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 01. 06. 2020 r. № 1284. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1284282-20#Text>

20. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 7 serpnia 2020 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 11. 08. 2020 r. № 1851. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1851282-20#Text>

21. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 10 liutoho 2021 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 15. 02. 2021r. № 251. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0251282-21#Text>

22. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii, stanom na 05 serpnia 2021 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 10. 08. 2021 r. № 1705. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1705282-21#Text>

23. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia, stanom na 01 zhovtnia 2021 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 27. 09. 2021 r. № 2077. – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-27092021--2077-pro-zatverdzhennja-reiestru-likarskih-zasobiv-jaki-pidljagajut-reimbursacii-za-programoiu-derzhavnih-garantij-medichnoho-obslugovuvannja-naseleennja-standom-na-01-zhovtnja-2021-roku>

24. Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia, stanom na 18 liutoho 2022 roku: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 25. 02. 2022 r. № 366. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>

Надійшла до редакції 4 червня 2022 р.

Прийнято до друку 15 червня 2022 р.

I. A. Костюк (<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>),

Ю. В. Пелих (<https://orcid.org/0000-0001-6735-5605>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ НОМЕНКЛАТУРИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УРЯДОВІЙ ПРОГРАМІ

«ДОСТУПНІ ЛІКИ»

Ключові слова: реімбурсація, урядова програма «Доступні ліки», соціально значущі захворювання, фармацевтичний ринок

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні доступність лікарських засобів для населення є однією із найгостріших проблем у системі охорони здоров'я. Актуальним є не тільки питання фізичної доступності ліків, тобто їх наявність в аптечних закладах, а ще й економічної спромоги населення придбати необхідні лікарські засоби. Для подолання цієї проблеми пріоритетним напрямом у реформуванні фармацевтичної галузі Уряд визнав

запровадження процесу реімбурсації. З метою підвищення якості та тривалості життя населення за рахунок зростання фізичної та економічної доступності лікарських засобів для лікування найбільш соціально значущих захворювань, 1 квітня 2017 року Урядом було запроваджено програму реімбурсації «Доступні ліки». На початку вона розповсюджувалася на пацієнтів, що мають серцево-судинні захворювання, діабет II типу та бронхіальну астму, а з 1 жовтня 2021 року з'явилися препарати для лікування нецукрового діабету, розладів психіки та поведінки, а також епілепсії.

Метою роботи стало дослідження динаміки номенклатури лікарських засобів, що входять до урядової програми «Доступні ліки», за 2017–2022 роки.

Виконаний контент-аналіз 13 випусків Реєстрів лікарських засобів, що підлягають реімбурсації, демонструє оновлення та зростання кількості міжнародних непатентованих назв та, відповідно, торговельних назв лікарських засобів для лікування нозологій, які країна визнала пріоритетними. Встановлено оновлення номенклатури лікарських засобів у 2 рази за міжнародними непатентованими назвами та практично у 3 рази – за торговельними назвами порівняно з першим випуском, що пов'язано як із розширенням найменувань для лікування хвороб, що були в програмі з 2017 року, так і з появою нових нозологій із 2021 року. У середньому доля лікарських засобів вітчизняних фармацевтичних компаній становить лише 60%, що відкриває значну перспективу імпортозаміщення, дасть змогу знизити ціни на лікарські засоби за урядовою програмою «Доступні ліки» та, як наслідок, підвищить фізичну та економічну доступність ліків.

Виконані дослідження дають змогу зробити висновок про потребу удосконалення асортиментної політики урядової програми «Доступні ліки» із метою забезпечення населення України доступними лікарськими засобами відповідно до потреб населення та стандартів лікування соціально значущих хвороб.

I. A. Kostiuk (<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>),

J. V. Pelykh (<https://orcid.org/0000-0001-6735-5605>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE NOMENCLATURE OF MEDICINES IN THE GOVERNMENT PROGRAM «AVAILABLE MEDICINES»

Key words: reimbursement, government program «Available medicines», socially significant diseases, pharmaceutical market

ABSTRACT

The availability of medicines the public is a problem with the most acute health care systems. Not only the issue of physical availability of medicines, their availability in pharmacies, but also the economic assistance of the population to purchase drugs is relevant. To overcome these problems, the Government has recognized the introduction of a reimbursement process in the pharmaceutical sector. The content of improving the quality and life expectancy of the population, with increasing physical and economic accessibility of drugs for the treatment of the most socially significant diseases, April 1, 2017 the Government introduced a reimbursement program «Available medicines». In the beginning there were spreads with cardiovascular disease, type II diabetes and bronchial asthma. From October 1, 2021, the program includes drugs for the treatment of diabetes mellitus, mental and behavioral disorders, epilepsy.

The aim of the work is to study the dynamics of the range of drugs included in the government programs «Available medicines» for 2017–2022.

The content analysis of 13 issues of Registers of medicines subject to reimbursement shows the updating and growth of the number of international non-proprietary names and in accordance with the trade names of drugs for the treatment of nosologies, which countries have recognized as the best. The nomenclature of medicines has been updated twice with international non-proprietary names and in almost 3 varieties – by trade names compared to the first issue, which is associated with both the expansion of names for the treatment of the disease, which were in programs since 2017 and the emergence of new nosology from 2021. On average, the share of drugs of domestic pharmaceutical companies is only 60%, which opens a significant prospect of import substitution, reduces drug prices under the government program «Available medicines» and, for example, increase the physical and economic availability of drugs.

The conducted studies allow us to conclude that there is a need to improve the assortment policy of the government program «Available medicines» using the population of Ukraine available drugs in accordance with the needs of the population and the standards for the treatment socially significant diseases.

Електронна адреса для листування з авторами: iryua.kostuk@ukr.net

(Костюк І. А.)

I. С. ДАЦЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

А. В. КАБАЧНА (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>), д-р фарм. наук, проф.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ДО УКРАЇНСЬКОГО ЕКСПЕРТНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ЦЕНТРУ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ДЛЯ ДОРОСЛИХ

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія у дорослих, медична картка стаціонарного хворого, фармакотерапія

I. S. DATSENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

A. V. KABACHNA (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS HOSPITALIZED TO THE UKRAINIAN EXPERT-CONSULTATIVE CENTER OF PULMONARY HYPERTENSION FOR ADULTS

Key words: pulmonary arterial hypertension in adults, medical card of an inpatient, pharmacotherapy

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це група рідкісних, злоякісних за характером захворювань, які без оптимального лікування швидко призводять до летального результату (середня виживаність хворих за відсутності специфічної терапії становить 2,8 роки з моменту встановлення діагнозу). Орієнтовно захворюваність на ЛАГ у загальній популяції оцінюють у 1%, а у віці понад 65 років трапляється близько у 10% населення [1].

Міжнародні рекомендації класифікують легеневу гіпертензію на 5 груп, але найбільшу увагу дослідників привертає так звана легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ), що характеризується первинним ураженням легеневого кровообігу. Найчастіше цю нозологію діагностують у більш ранньому віці та переважно у хворих жіночої статі [2].

Світова тенденція вказує на переважання ЛАГ у жінок над чоловіками у 2–4 рази. Зокрема, жінки демонструють більш сприятливий гемодинамічний показник, кращу відповідь на лікування антагоністами ендотелінових рецепторів та меншу смертність. Чоловіки менш схильні до розвитку ЛАГ і краще реагують на лікування інгібіторами фосфодіестерази типу 5, але частіше помирають від цього захворювання. Генетична схильність становить лише 1–5% випадків ЛАГ, тоді як аутоімунні захворювання та інфекції тісно пов'язані з ЛАГ [3].

Мета роботи – дослідження клінічного стану стаціонарних хворих для визначення стратегії медичної допомоги та визначення шляхів удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на легеневу артеріальну гіпертензію.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були результати ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих – 93-х пацієнтів, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих, що створений на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеско НАМН України». До цього медичного закладу звернулися пацієнти для планового лікування з 18 областей України. Під час виконання дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та ретроспективний методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Нами було проведено ретроспективний аналіз медичних карток стаціонарних хворих – всіх пацієнтів, які перебували на обліку та проходили лікування в Українському експертно-консультативному центрі легеневої гіпертензії для дорослих, що створений на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеско НАМН України». За період 2018–2021 рр. до цього медичного закладу звернулося 93 пацієнти з 18 областей України (рис. 1). Усім пацієнтам було встановлено діагноз ЛАГ. Аналіз медичних карт стаціонарних хворих свідчить, що середній проміжок часу від появи перших симптомів до встановлення діагнозу ЛАГ становить термін значно більший двох років.

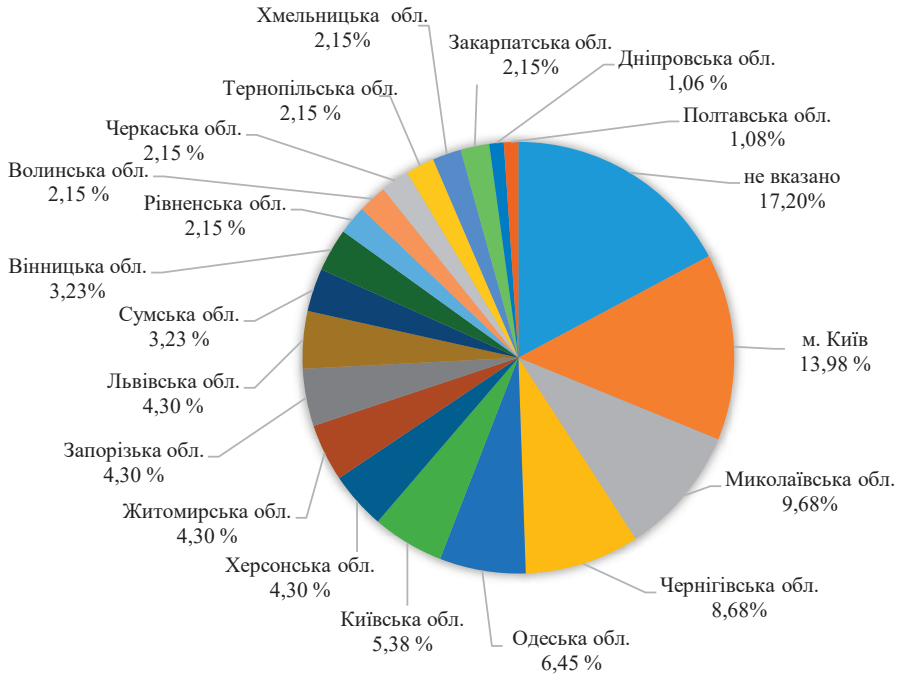


Рис. 1. Розподіл госпіталізованих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію по областях України

Співвідношення госпіталізованих хворих за гендерною ознакою становило 10,63:1 (86 жінок і 7 чоловіків). Причиною домінування жінок над чоловіками серед хворих на ЛАГ є низка факторів. У першу чергу, вважається, що головну роль у цих відмінностях відіграє порушення регуляції синтезу і метаболізму естрогенів, рівень яких значно більший у жінок [4]. Згідно з інформацією, отриманої з реєстру COMPERA [5], співвідношення хворих на ЛАГ серед жінок та чоловіків змінюється з віком разом із настанням менопаузи – серед когорти пацієнтів віком 54 роки частка жінок взагалі значно більша, ніж серед хворих у віці 75 років (2,3:1 та 1,2:1, відповідно). Окрім того, такий розподіл може бути пов'язаний з ранньою смертністю чоловіків [6].

Віковий діапазон пацієнтів, що перебували у стаціонарі, знаходився в межах від 22 до 66 років. При цьому найбільша кількість хворих припадала на вік від 37 років до 41 року. Проаналізувавши віковий розподіл окремо серед жінок та чоловіків було встановлено, що найбільша частка пацієнтів жіночої статі припадає на діапазон – 37–41 рік, тоді як серед чоловічої статі він зсувається на 10 років і знаходиться в межах 47–51 рік. Пацієнтів чоловічої статі не було у вікових групах 27–36 років, 42–46 років та 57–66 років. Середній же вік пацієнтів у проаналізованих нами РКД (рандомізованих контрольованих дослідженнях) становив від 32 до 55 років [7].

Слід зазначити, що у 1980-х роках середній вік хворих на ЛАГ знаходився в діапазоні 36 ± 15 , у наш час цей проміжок знаходиться в межах від 50 ± 17 років до 65 ± 15 років залежно від країни [5, 8].

Зміщення вікового діапазону серед хворих на ЛАГ можна пояснити тим, що в минулому цю патологію розглядали як захворювання молодих жінок, і діагноз часто не розглядали у пацієнок старшого віку та чоловіків. Така ситуація могла сприяти тому, що ця когорта хворих не діагностувалася і, отже, відомості про них були відсутні в попередніх реєстрах [9]. Окрім того існує припущення, що раніше літнім пацієнтам натомість ЛАГ могли бути помилково діагностовані інші патології, наприклад, захворювання лівої частини серця [5]. Нині рівень обізнаності лікарів про поширеність цього захворювання у пацієнтів старшого віку значно зріс, також відбулося значне поліпшення клінічної діагностики ЛАГ (рис. 2).

У свою чергу, зростання середнього віку хворих має враховуватися при фармакотерапії ЛАГ, оскільки пацієнти старшого віку потребують менш агресивного лікування, незважаючи на те, що частіше мають тяжкий перебіг захворювання.

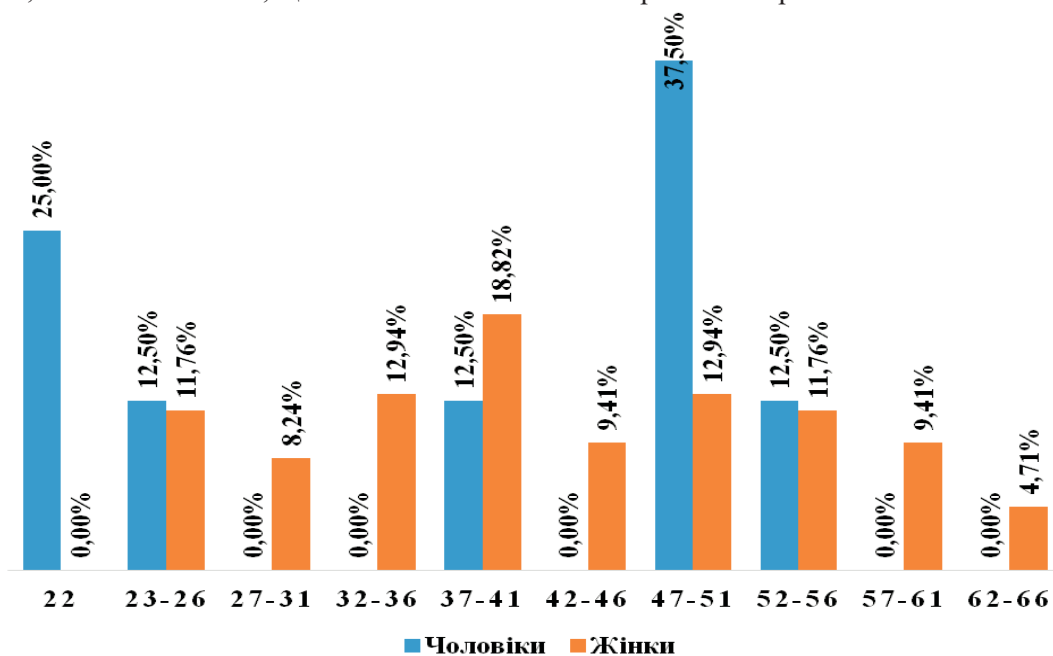


Рис. 2. Вік госпіталізованих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію серед чоловіків та жінок

У загальній кількості госпіталізованих хворих 19,35% мали обтяжену спадковість на ЛАГ, 44,09% не мали в родині хворих на цю патологію, для решти пацієнтів ця інформація не була вказана. Серед чоловіків обтяжена спадковість зустрічалася значно частіше, ніж серед жінок – 37,5% проти 17,65%, відповідно.

Нами проведено аналіз літератури щодо розповсюдження спадкових форм ЛАГ, проте пояснення такої закономірності не вдалося знайти.

За даними ВООЗ, результатом ефективності лікування пацієнтів із ЛАГ є приналежність його до певного функціонального класу (ФК).

Встановлено, що в досліджуваній нами когорті хворих на ЛАГ більшість пацієнтів (~ 66%) мали II ФК, решта – III ФК (~ 26%) та IV ФК (~ 7%). Подібний розподіл спостерігали у проаналізованих нами РКД. У дослідженнях, як правило, приймали участь пацієнти із II та III ФК [7]. Так, кількість пацієнтів із II ФК була

в межах від 5% до 52%, із III ФК – від 43% до 95%, із IV ФК – від 0% до 26%, із I ФК – від 0% до 6%.

Далі нами було проаналізовано залежність між віком пацієнтів із ЛАГ і встановленим їм ФК. Чітка залежність між віком хворих та погіршенням їх ФК була відсутня. При цьому IV ФК був встановлений лише у пацієнтів, що знаходилися у вікових групах 23–26 років та 52–56 років. Водночас, в останній віковій групі кількість хворих із IV ФК значно домінувала над II та III ФК (75% проти 8,2% та 4,55%, відповідно).

Одержані дані дещо суперечать результатам, наданим іноземними реєстрами, в яких показано, що у разі зростання віку хворого на ЛАГ частіша ймовірність встановлення більш тяжкого стану перебігу захворювання. Наприклад, у реєстрі COMPERA повідомляється, що II ФК мали 17% пацієнтів у віці 18–65 років проти 5% пацієнтів віком старше 65 років, III ФК – 72% проти 77% та IV ФК – 11% проти 18%, відповідно [5].

Наступним етапом дослідження було з'ясування скарг хворих на ЛАГ: задішка (77,42%), серцебиття (63,44%), загальна слабкість (60,22%), відчуття нестачі повітря (39,78%), біль за грудиною (32,26%), набряки (24,73%), кашель (27,96%), втрата свідомості (синкопе) (21,51%), запаморочення (58,06%), перебої в роботі серця (21,51%), дискомфорт у грудній клітині (15,05%), головний біль (13,98%), втомлюваність (12,90%), дискомфорт під час нахилів (7,53%) (рис. 3).

Нами було досліджено залежність скарг від наявності спадковості (обтяжена/необтяжена) хворих на ЛАГ. Встановлено, що незалежно від спадковості, майже всі скарги проявлялися з однаковою частотою. Виключення становили загальна слабкість та перебої в роботі серця. На ці симптоми дорікали дещо частіше пацієнти з необтяженою спадковістю.

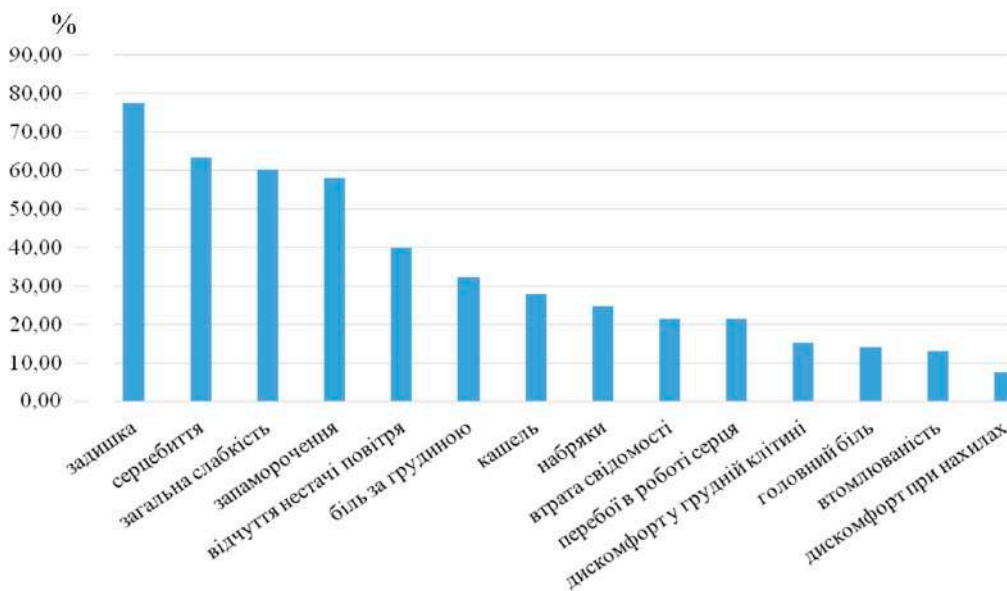


Рис. 3. Види і частота виникнення скарг у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію

Окрім ЛАГ пацієнтам, що перебували на лікуванні в Українському експертно-консультативному центрі легеневої гіпертензії для дорослих, були діагностовані інші супутні захворювання. Майже усі хворі мали порушення в роботі серця, близько 75% страждали на хвороби шлунку та порушення метаболізму, 67% – на інші супутні захворювання. Серед патологій серця, які мали частоту виникнення більш ніж 50%,

діагностовано такі вади: недостатність клапану легеневої артерії (92,31%), відносну недостатність тристулкового клапану (91,21%) та серцеву недостатність (72,53%). Захворювання шлунку та порушення метаболізму мали менший ступінь прояву – найчастіше пацієнти мали гіпербілірубінемію (43,48%). Нижчу частоту виникнення мали інші патологічні стани, серед яких: залізодефіцитний стан (38,71%), хронічні патології нирок (30,65%), тромбоцитопенія (24,19%), вазореактивність (22,58%), пієлонефрит (16,13%), синдром обструктивного апное–гіпопное сну (14,52%) та зниження базальної сатурації (11,29%).

Госпіталізація хворих на ЛАГ тривала від 2 днів до 31 дня, в середньому кількість ліжко-днів становила 8,75 на 1 пацієнта. У ~ 40% випадків термін знаходження в медичному закладі становив 9–11 днів, у ~ 24% – 12–14 днів, у ~ 13% – 15–18 днів, що свідчить про дещо тривалий час перебування хворих у стаціонарі, що, в свою чергу, збільшує загальну вартість терапії ЛАГ.

Фармакотерапію хворих на ЛАГ, яку використовували у стаціонарі для лікування хворих, проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих», розробленого на основі Адаптованої клінічної настанови «Легенева гіпертензія», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах і зареєстрованих наказом МОЗ України від 21 червня 2016 р. № 614, який потребує перегляду та доопрацювання.

Лікування хворих на ЛАГ на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеско НАМН України» полягало у проведенні підтримуючої та специфічної терапії. Як підтримуючу терапію пацієнтам призначали діуретики, антикоагулянти, серцеві глікозиди та препарати заліза. Препаратами для специфічної терапії були блокатори кальцієвих каналів (БКК), аналоги простагліцину, антагоністи рецепторів ендотеліну та інгібітори фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5). Розподіл фармацевтичних препаратів за групами відповідно до випадків їх призначення пацієнтам відображено на рис. 4.

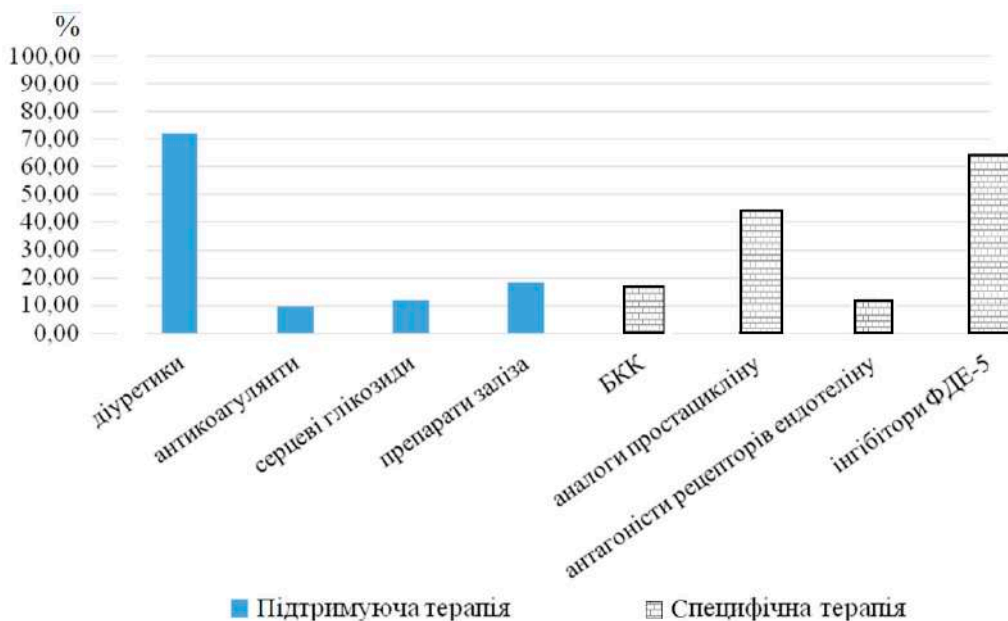


Рис. 4. Групи препаратів для фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії та випадки їх призначення

Згідно з клінічним протоколом, лікування пероральними антикоагулянтами у хворих на ЛАГ здійснювали для попередження тромбоутворення в системі легене-вих артерій. Рекомендованими препаратами є варфарин та аценокумарол [10]. Досліджуваній когорті пацієнтів як антикоагулянт призначали варфарин (активна речовина – варфарин), який блокує синтез вітамін К-залежних факторів згортання крові. Дозування становило 3,75 мг 1 раз/день.

Відповідно до клінічного протоколу ЛАГ, як серцеві глікозиди для лікування пацієнтів із ЛАГ, у яких розвивається тахісistolічна форма фібриляції передсердь або правошлуночкова серцева недостатність, призначали дигоксин [10]. Дигоксин (активна речовина – дигоксин) є високоліпофільним серцевим глікозидом середньої тривалості дії. Завдяки йому вдається досягнути сповільнення AV-провідності, подовження ефективного рефрактерного періоду та уповільнення частоти серцевих скорочень. Пацієнтам дигоксин вводили в/в у дозі 1 мг/мл, попередньо розчинений у 50 мл фізіологічного розчину, або 2 мг/мл, попередньо розчинені в 100 мл фізіологічного розчину 1 раз/день.

За наявності анемії або дефіциту заліза хворим на ЛАГ рекомендовано вживати препарати заліза. Згідно з даними, отриманими з медичних карток, пацієнтам призначали препарат мальтофер фол, який у своєму складі містить мальтодекстрин (частково гідролізований крохмаль) та неорганічну сполуку заліза (III). Хворі вживали його в дозі 100 мг 1 раз/день або 2 рази/день.

У разі парціального тиску кисню в артеріальній крові (PaO_2), що менший 8 кПа (60 мм рт. ст.), згідно з рекомендаціями клінічного протоколу, хворим на ЛАГ показано довгострокові інгаляції кисню у низькій концентрації (2 л/хв) [10]. Досліджуваній когорті пацієнтів у ході підтримуючого лікування призначали кисневу терапію в концентрації 2–3 л/хв.

Усім хворим на ЛАГ, що отримують позитивну відповідь на гострий вазореактивний тест, як специфічну терапію призначають БКК. Препаратами вибору в Україні є амлодипін, дилтіазем та ніфедипін [10]. Механізм дії цих лікарських засобів (ЛЗ) зумовлений розширенням коронарних судин і зниженням постнавантаження на міокард.

Пацієнтам, що проходили лікування на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеско НАМН України», призначали амлодипін (діюча речовина – амлодипін) у дозі 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг 1 раз/день.

У разі негативної відповіді на гострий вазореактивний тест, хворим на ЛАГ призначали інші препарати специфічної терапії – аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну та інгібітори ФДЕ-5.

Згідно з клінічним протоколом, як синтетичний аналог простацикліну рекомендовано застосовувати інгаляційний ілопрост [10]. Дія цієї речовини полягає в інгібуванні агрегації, адгезії та реакції вивільнення тромбоцитів, дилатації артеріол і вен, підвищенні щільності капілярів і зниженні підвищеної судинної проникності у системі мікроциркуляції, активізації фібринолізу, інгібуванні адгезії лейкоцитів після ушкодження ендотелію та акумуляції лейкоцитів в ушкодженій тканині, а також зниженні вивільнення вільних кисневих радикалів [11]. Для досліджуваної когорти пацієнтів препаратом вибору був вентавіс (діюча речовина ілопрост), що являє собою розчин для інгаляції. Дозування становило 5 мкг 3 рази/день, або 6 разів/день, або 8 разів/день.

Для зниження як легеневого, так і системного судинного опору, хворим на ЛАГ призначали антагоніст рецепторів ендотеліну – бозентан – у дозі 62,5 мг або 125 мг 2 рази/день. У клінічному протоколі рекомендації щодо такого призначення відсутні [10].

Іншими препаратами специфічної терапії, які використовували для лікування хворих на ЛАГ, були інгібітори ФДЕ-5: Силденафіл та Но-лаг, які є торговими назвами діючої речовини – силденафіл. Цю групу фармацевтичних засобів, як правило, використовують для лікування еректильної дисфункції. Але завдяки своєму механізму дії, який сприяє розслабленню гладкої мускулатури легеневих судин, їх широко використовують у терапії ЛАГ.

У призначеннях перевагу надавали препарату Силденафіл у таблетках, його вживали майже 92% пацієнтів. Дозування становило 20 мг 3 рази/день, або 4 рази/день, або 40 мг 4 рази/день.

Варто додати, що в Україні для фармакотерапії хворих на ЛАГ застосовують лише 16 міжнародних непатентованих назв (МНН) ЛЗ із 23-х рекомендованих [12]. Тому для детального вивчення цього сегмента ринку нами було здійснено аналіз асортименту МНН для лікування ЛАГ у дорослих хворих, включених до Адаптованої клінічної настанови, Уніфікованого клінічного протоколу та діючих в Україні нормативних документів. Одержані результати свідчать, що такі МНН як епопростенол, трепростиніл, берапрост, селексіпаг, маціцентанне зареєстровано на території України. МНН тадалафіл та варденафіл зареєстровано в Україні лише як фармацевтичні засоби для лікування еректильної дисфункції. Окрім того, не всі МНН входять до Національного переліку основних лікарських засобів (рivarоксабан, апіксабан, дабігатран, ілопрост, епопростенол, трепростиніл, берапрост, селексіпаг, маціцентан, торасемід, бозентан, амбрізентан, ріоцигуат, тадалафіл, варденафіл) та Державного формуляра лікарських засобів (рivarоксабан, апіксабан, дабігатран, епопростенол, трепростиніл, берапрост, селексіпаг, маціцентан, бозентан, амбрізентан, ріоцигуат, тадалафіл, варденафіл), що зменшує фізичну та економічну доступність цих новітніх ЛЗ для фармакотерапії хворих на ЛАГ. Препарати, які не внесено до цих реєстрів, є законодавчо обмеженими для самостійного придбання закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти – цю операцію може здійснити тільки централізовано МОЗ України [13].

Отже, результати проведених досліджень фармацевтичної складової процесу лікування ЛАГ у дорослих свідчать, що порівняно зі зарубіжними країнами на сьогодні в Україні представлено досить малий асортимент необхідних ЛЗ, що спонукає до аналізу економічної складової питання удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ЛАГ.

Висновки

1. На підставі ретроспективного аналізу 93-х медичних карток стаціонарних хворих встановлено, що всім було встановлено діагноз ЛАГ.

2. З'ясовано, що співвідношення між жінками і чоловіками серед досліджуваної когорти хворих становить 10,63:1. Віковий діапазон пацієнтів знаходиться в межах від 22 років до 66 років, при цьому найбільша кількість хворих припадає на вік від 37 років до 41 року. Більшість пацієнтів (~ 66%) мають ІІ ФК, тоді як хворі на ЛАГ із І ФК взагалі відсутні.

3. Встановлено, що майже всі хворі на ЛАГ мають порушення в роботі серця, близько 75% страждають на хвороби шлунку та порушення метаболізму, 67% – на інші патологічні стани, серед яких залізодефіцитний стан, хронічні патології нирок, тромбоцитопенія, вазореактивність, пієлонефрит, синдром обструктивного апное–гіпноное сну та зниження базальної сатурації. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні від 2 до 31 дня, в середньому кількість ліжко-днів становила 8,75 днів на 1 хворого.

4. Лікування хворих на ЛАГ полягало в проведенні підтримуючої та специфічної терапії, що відповідає міжнародним настановам. Як підтримуючу терапію пацієнтам

призначали діуретики (спіронолактон, фуросемід, трифас, торсід, торасемід), антикоагулянти (варфарин), серцеві глікозиди (дигоксин) та препарати заліза (мальтоферфол). Препаратами для специфічної терапії були БКК (амлодипін), аналоги простагліну (вентавіс), антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан) та інгібітори ФДЕ-5 (силденафіл, но-лаг).

5. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України відсутні ЛЗ на основі МНН (епопростенол, трепростиніл, берапрост, селексіпаг, мацитентан, тадалафіл та варденафіл), рекомендовані Адаптованою клінічною настановою лікування дорослих хворих на ЛАГ та Уніфікованим клінічним протоколом «Легенева гіпертензія у дорослих».

6. Одночасно МНН рівароксбан, апіксабан, дабігатрану етексилат, ілопрост, торасемід, бозентан, амбрізентан, ріоцигуат включено до Уніфікованого клінічного протоколу «Легенева гіпертензія у дорослих», є зареєстрованими на фармацевтичному ринку України, проте їх не внесено до Національного переліку основних лікарських засобів, що законодавчо обмежує можливість їх придбання закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти, а тільки централізовано МОЗ України.

Список використаної літератури

1. Hester J., Ventetulo C., Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure // *Compr. Physiol.* – 2020. – N 1. – P. 125–170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190011>

2. Bussotti M., Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2018. – N 14. – P. 349–360. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S147173>

3. Batton K., Austin K., Bruno K. et al. Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2018. – N 14. – P. 349–360. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0176-8>

4. Cheron C., McBride Ainslie S., Antigny F. et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.* – 2021. – N 30. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1183/16000617.0330-2020>

5. Hoepfer M. M., Huscher D., Ghofrani H. A. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – N 2. – P. 871–880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>

6. Shapiro S., Traiger G. L., Turner M. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management // *Chest.* – 2012. – N 2. – P. 363–373. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3114>

7. Finkelstein A., Zhou A., Taubman S., Doyle J. Health Care Hotspotting — A Randomized, Controlled Trial // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 4. – P. 152–162. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1906848>

8. Ling Y., Johnson M. K., Kiely D. G. et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – N 8. – P. 790–796. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0383OC>

9. Velvere A-B., Soares J., Viana K. et al. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2018. – N 18. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0667-8>

10. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих». – Режим доступу: <http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/11/2016614YKPMDLegGipertdor.pdf>

11. Компендіум. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>

12. «Легенева гіпертензія». Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Режим доступу: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_ukpmd_leggipert_dor.pdf

13. Кабачна А. В., Даценко І. С., Гульва В. С. Дослідження асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України // *Фарм. журн.* – 2021. – № 1. – С. 8–16. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.01>

References

1. Hester J., Ventetulo C., Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure // *Compr. Physiol.* – 2020. – N 1. – P. 125–170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190011>

2. Bussotti M., Sommaruga M. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension: impact and management challenges // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2018. – N 14. – P. 349–360. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S147173>

3. *Batton K., Austin K., Bruno K. et al.* Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2018. – N 14. – P. 349–360. <https://doi.org/10.1186/s13293-018-0176-8>
4. *Cheron C., McBride Ainslie S., Antigny F. et al.* Sex and gender in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.* – 2021. – N 30. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1183/16000617.0330-2020>
5. *Hoepfer M. M., Huscher D., Ghofrani H. A.* Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – N 2. – P. 871–880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
6. *Shapiro S., Traiger G. L., Turner M.* Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management // *Chest.* – 2012. – N 2. – P. 363–373. <https://doi.org/10.1378/chest.10-3114>
7. *Finkelstein A., Zhou A., Taubman S., Doyle J.* Health Care Hotspotting — A Randomized, Controlled Trial // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – N 4. – P. 152–162. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1906848>
8. *Ling Y., Johnson M. K., Kiely D. G. et al.* Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – N 8. – P. 790–796. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0383OC>
9. *Velvere A-B., Soares J., Viana K. et al.* Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2018. – N 18. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0667-8>
10. Уніфікований клінічний протокол екстреної, першої, другої (спеціалізованої) та третьої (вусокспеціалізованої) медичної допомоги «Legeneva гіпертензія у дорослому». – Режым доступу: <http://vnmmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/11/2016614YKPMDLegGipertdor.pdf>
11. Compendium. – Режым доступу: <https://compendium.com.ua/>
12. «Legeneva гіпертензія». Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Режым доступу: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_ukpmd_leggipert_dor.pdf
13. *Kabachna A. V., Dacenko I. S., Gul'pa V. S.* Doslidzhennya asorty mentu likars'ky'x zasobiv dlya farmakoterapiyi legenevoyi gipertenziyi u dorosly'x na farmacevty'chnomu ry'nku Ukrayiny' // *Farm. zhurn.* – 2021. – N 1. – С. 8–16. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.01>

Надійшла до редакції 5 червня 2022 р.
Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

I. С. Даценко (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),
А. В. Кабачна (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ДО УКРАЇНСЬКОГО ЕКСПЕРТНО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ЦЕНТРУ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія у дорослих, медична картка стаціонарного хворого, фармакотерапія
А Н О Т А Ц І Я

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це група рідкісних, злویкісних за характером захворювань, які без оптимального лікування швидко призводять до летального результату (середня виживаність хворих за відсутності специфічної терапії становить 2,8 роки з моменту встановлення діагнозу). Найчастіше цю нозологію діагностують в більш ранньому віці та переважно у хворих жіночої статі. Світова тенденція вказує на переважання ЛАГ у жінок над чоловіками у 2–4 рази.

Мета роботи – дослідження стану стаціонарних хворих для визначення стратегії медичної допомоги та визначення шляхів удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на легенево-артеріальну гіпертензію.

Об'єктом дослідження були результати ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих – 93-х пацієнтів, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих, що створений на базі ННЦ «Інститут кардіології ім. Н. Д. Стражеско НАМН України». Під час виконання дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та ретроспективний методи.

За результатом проведеного ретроспективного аналізу 93-х медичних карток стаціонарних хворих, які перебували на обліку та проходили лікування в Українському експертно-консультативному центрі ЛГ для дорослих за період з 2018 по 2021 рік, встановлено, що майже всі хворі на ЛАГ мають порушення в роботі серця та інші супутні патологічні стани.

Період перебування на стаціонарному лікуванні полягав у проведенні підтримуючої терапії зі застосуванням діуретиків (спіронолактон, фуросемід, трифас, торсід, торасемід), антикоагулянтів (варфарин), серцевих глікозидів (дигоксин) та препаратів заліза (мальтоферол) та специфічної терапії зі застосуванням блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін), аналогів простагліну (вентавіс), антагоністів рецепторів ендотеліну (бозентан) та інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (силденафіл, но-лаг).

Період перебування на стаціонарному лікуванні полягав у проведенні підтримуючої та специфічної терапії терміном від 2 до 31 дня, в середньому кількість ліжко-днів становила 8,75 днів на 1 хворого.

Таким чином, результати дослідження клінічної характеристики хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих, свідчать про необхідність визначення технології специфічної терапії ЛАГ із проведенням фармакоекономічного аналізу.

I. S. Datsenko (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),

A. V. Kabachna (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS HOSPITALIZED TO THE UKRAINIAN EXPERT-CONSULTATIVE CENTER OF PULMONARY HYPERTENSION FOR ADULTS

Key words: pulmonary arterial hypertension in adults, medical card of an inpatient, pharmacotherapy

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a group of rare, malignant diseases that, without optimal treatment, quickly lead to death (the average survival of patients in the absence of specific therapy is 2.8 years from diagnosis). This nosology is most often diagnosed at an earlier age and mainly in female patients. The global trend indicates a predominance of PAH in women over men in 2–4 times greater.

The objective of the paper to study the condition of inpatients to determine the strategy of medical care and identify ways to improve the pharmaceutical supply of patients with pulmonary arterial hypertension.

The object of the study were the results of a retrospective analysis of medical records of inpatients 93 patients hospitalized at the Ukrainian Expert-Consultative Center for Pulmonary Hypertension for Adults, established on the basis of NSC «Strazhesko Institute of Cardiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Analytical, documentary, informational, graphic and retrospective research methods were used during the research.

According to the results of a retrospective analysis of 93 medical records of inpatients who were registered and treated at the Ukrainian Expert Advisory Center for Adults for the period from 2018 to 2021, it was found that almost all patients with PAH have heart problems and other concomitant pathological conditions.

The period of inpatient treatment consisted of maintenance therapy with diuretics (spironolactone, furosemide, triphas, torside, torasemide), anticoagulants (warfarin), cardiac glycosides (digoxin) and iron supplements (maltoferfol) and specific therapies using calcium channel blockers (amlodipine), prostacyclin analogues (ventavis), endothelin receptor antagonists (bosentan) and phosphodiesterase type 5 inhibitors (sildenafil, no-lag).

Patients with PAH were hospitalized for 2 days to 31 days, the average number of bed-days was 8.75 days per 1 patient.

Thus, the results of the study of the clinical characteristics of patients hospitalized at the Ukrainian Expert Advisory Center of Pulmonary Hypertension for Adults, indicate the need to determine the technology of specific therapy of PAH with pharmacoeconomic analysis.

Електронна адреса для листування з авторами: 2840870@gmail.com

(Даценко І. С.)

I. O. VLASENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент, здобувач,

О. О. КОМАРИДА ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

Л. Л. ДАВТЯН ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>) д-р фарм. наук, проф.

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

ВИВЧЕННЯ ПОТРЕБ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ

Ключові слова: цукровий діабет, фармацевтичне забезпечення, інсулін, потреби, пацієнт із цукровим діабетом, воєнний стан

I. O. VLASENKO ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>,

O. O. KOMARIDA ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

L. L. DAVTIAN ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

STUDY OF THE NEEDS AND PHARMACEUTICAL PROVISION OF PATIENTS WITH DIABETES DURING TIME OF STATE OF MARTIAL LAW

Key words: diabetes, pharmaceutical provision, insulin, needs, patient with diabetes, state of martial law

Світ все частіше стикається з гуманітарними кризами. Більша частина людей, які страждають від цих гуманітарних криз, живуть у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. В останні роки зростає інтенсивність збройних конфліктів різного рівня. Політична нестабільність та воєнні дії становлять глобальну проблему для охорони здоров'я [1]. Порушення надання медичних послуг та недостатнє фармацевтичне забезпечення можуть призвести до серйозних ускладнень і навіть до смерті пацієнтів, що робить населення особливо вразливим. Охорона здоров'я під час реагування на надзвичайні ситуації завжди зосереджена на травмах, інфекційних захворюваннях та інших гострих станах, а хронічні захворювання історично мають низький пріоритет. Однак саме неінфекційні захворювання (НІЗ), такі як цукровий діабет (ЦД), гіпертонічна хвороба, серцево-судинні захворювання, рак і хронічні захворювання легенів, є провідними причинами інвалідизації та смертності в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [2]. Тому саме ці країни стикаються з найбільшою проблемою щодо НІЗ, включно ЦД, під час гуманітарних криз (збройні конфлікти, техногенні катастрофи, стихійні лиха) [3].

Є численні публікації про природні катаклізми та їх наслідки для життя хворих на ЦД [4, 5]. Проте існують обмежені дані щодо ЦД під час техногенних катастроф та воєнних дій. Збройний конфлікт становить серйозні виклики як для пацієнтів, так і для працівників охорони здоров'я та інших професій. Як зазначено вище, ці кризи часто виникають у країнах, що розвиваються, де національні плани ліквідації наслідків катастроф не розроблено, а ресурси для охорони здоров'я недостатні або вже вичерпані [6].

Про важливість лікування НІЗ в умовах кризи зазначається в Політичній декларації Генеральної Асамблеї ООН 2018 р. «Про попередження та боротьбу з НІЗ» [7] та у Глобальному плані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо профілактики та контролю НІЗ 2013–2020» (Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020) [8], а «Декларація Мертвого моря та Заклик до дій щодо біженців і діабету» (Dead Sea Declaration and Call to Action on Refugees and Diabetes) (2017) звертає увагу на лікування ЦД серед біженців [9].

Незважаючи на ці початкові зусилля щодо реагування на виклики та досягнення сучасної діабетології, все ще значною мірою нехтують потребами пацієнтів із ЦД в умовах кризи. Це пов'язано зі складністю вибору надання медичної допомоги, з яким стикаються медичні працівники, та зменшенням доступного кадрового медичного/фармацевтичного потенціалу, розподілом ресурсів із пріоритетом інфекційних захворювань. Дослідження підкреслюють, що тягар ЦД у гуманітарних кризах не враховують, клінічні вказівки є недостатніми, а проблеми ЦД не вирішують належним чином. Популяції з ЦД, які постраждали від кризи, стикаються з величезними труднощами в доступі до медичної допомоги, зокрема через високі медичні витрати [10].

24 лютого 2022 р. розпочалась широкомасштабна збройна агресія Російської Федерації проти України після ескалації конфлікту у 2014 р., та в країні введено воєнний стан [11].

В умовах воєнного конфлікту більшість людей мають вкрай обмежений доступ до ресурсів, включно медичну та фармацевтичну допомогу. Доступ до основних послуг охорони здоров'я ускладнюється, що можна було неодноразово спостерігати на прикладі непідконтрольних частин Донецької та Луганських областей [12].

В Україні саме НІЗ (серцево-судинні захворювання, ЦД, рак, хронічні респіраторні захворювання та психічні розлади) є основною причиною смертності (84% випадків усієї смертності) [13]. Причому поширеність ЦД становить 7,1%, а ускладнення ЦД (втрата зору, ампутації, ниркова недостатність або серцево-судинні захворювання) є важким тягарем як для людей, так і для системи охорони здоров'я [14].

Метою роботи було вивчення потреб та проблем хворих на ЦД, що виникли під час воєнного стану, в динаміці та окреслення основних аспектів рекомендацій для поліпшення лікування хворих на ЦД в умовах надзвичайних ситуацій.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз потреб та проблем хворих на ЦД, які виникли з 24. 02. 2022 р., вивчали методом анкетного опитування (лютий–травень 2022 р.). Для забезпечення адекватної репрезентативності опитування виконано за допомогою електронної пошти, телефону, онлайн інтерактивної форми. Формування сукупності здійснювали за способом сніжної лавини [15, 16]. У дослідженні взяли участь люди із ЦД та члени їх родин. Частину питань було сформульовано на підставі рекомендацій Integration of NCD care in emergency response and preparedness (WHO) [17]. Для встановлення динаміки медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД проаналізовано відповідні офіційні документи Уряду України протягом перших 3 місяців після введення воєнного стану. Додатково вивчали міжнародні рекомендації щодо надання діабетологічної допомоги населенню під час кризових ситуацій за допомогою Medline, Embase і Global Health. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнюючий аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Здійснено аналіз та узагальнення результатів опитування за всіма питаннями анкети на предмет встановлення стану надання фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД.

Репрезентативна вибірка налічувала 289 респондентів з усіх областей України. У ході аналізу одержаних матеріалів респондентів було розподілено на дві групи: 1-а група – пацієнти, які використовують інсулін та їх родичі – 157 осіб; 2-а група – пацієнти, які застосовують пероральні цукрознижувальні препарати (ЦЗП) та їх родичі – 131 особа. В опитуванні взяли участь 59,3% жінок і 40,7% чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 16 до 82 років. Переважну більшість (68,5%) опитаних становили осо-

би до 55 років. Статистична обробка результатів опитування показала, що статистичні показники вибірки з імовірністю 0,95 знаходяться в допустимих межах своїх граничних значень, що підтверджує репрезентативність вибірки.

У результаті опитування виявлено потреби та проблеми хворих на ЦД в умовах воєнного стану. Причому спостерігали різні тенденції на початку активної воєнної фази конфлікту та впродовж трьох місяців.

Встановлено, що в перші три тижні для хворих на ЦД виникли проблеми, які описують стан забезпечення:

- був обмежений доступ до медичної допомоги – частина амбулаторій не функціонувала або штат медичного персоналу був недостатній;

- медичні установи в основному надавали ургентну допомогу, причому обласні діабетичні стаціонари (центри) продовжували функціонувати і надавали допомогу пацієнтам;

- отримання консультації лікаря щодо зміни терапії хворого було вкрай обмежено – стресова ситуація та зміна звичайного способу життя змінює перебіг ЦД та потребує коригування терапії, також була необхідність переведення на інший інсулін з урахуванням його наявності;

- був обмежений доступ до фармацевтичного забезпечення – близько 50% аптек закрилися; через паніку та масове звернення до аптек виникли довгі черги; були відсутні необхідні ЛЗ; відсутнє законодавче регулювання діяльності аптечних закладів під час воєнного стану;

- загострилися проблеми з наявністю асортименту ЦЗП та деяких видів інсулінів;

- потреба в короткому інсуліні збільшувалася у багатьох пацієнтів (ймовірно через стрес), що вимагало реагування з боку МОЗ щодо збільшення потреби у цьому виді інсуліну, що було виявлено та враховано під час розподілу ресурсів;

- в деяких аптеках, які беруть участь у програмі «Доступні ліки», відпускали інсуліни та ЦЗП за повну вартість, незважаючи на те, що Уряд не припиняв функціонування системи реімбурсації. Такі поодинокі випадки відбулись, вірогідно, тому, що аптеки не були впевнені у відшкодуванні вартості препаратів на початку введення воєнного стану. Але така ситуація була швидко припинена після роз'яснення аптечним закладам;

- глюкометри та тест-смужки були доступні для продажу як на онлайн-сервісах, так і в аптеках. Був частковий дефіцит глюкометрів та тест-смужок у західних регіонах України внаслідок переміщення людей;

- міграція населення до західних регіонів України вимагала збільшення поставок інсулінів та ЦЗП у ці регіони під час розподілу ЛЗ, що враховували на практиці.

Виникнення неочікуваних проблем потребувало швидкого реагування в системі охорони здоров'я, яка не була готова до кризової ситуації, тому проаналізовано дії Уряду по забезпеченню хворих на ЦД.

У перші тижні МОЗ України організував Crises text line – гарячу лінію для збору інформації про персональні потреби пацієнтів, але персональна доставка була часто проблематичною, тому не було забезпечено повною мірою всі заявлені потреби адресно.

З метою забезпечення доступності отримання інсулінів запровадили новий наказ щодо виписування та відпуску інсулінів замість торгової назви препаратів інсуліну, лікарям дозволяється вказувати дані, виходячи з наступної класифікації: 1) інсулін людський генно-інженерний – короткої дії; середньої дії; 2) аналог інсуліну ультракороткої дії; 3) аналог інсуліну тривалої дії; 4) комбіновані інсуліни (людський генно-інженерний 30/70, аналоговий інсулін 30/70). Наказ спростив отримання інсуліну, який є в наявності, та дозволив виписувати рецепти на інсуліни із розрахунку



Рис. Основні дії Уряду щодо медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет

на місячний строк лікування [18]. Цим наказом передбачено, що при виписуванні та відпуску препаратів інсуліну лікарі та працівники аптек мають надавати пацієнтам консультативну медичну та фармацевтичну допомогу (зокрема інформацію щодо торгових назв препаратів інсуліну, які пацієнту можуть відпустити в аптечному закладі (у разі наявності), згідно з виписаним рецептом.

Забезпечено законодавчо безкоштовний відпуск препаратів інсуліну хворим на ЦД (суб'єктам господарювання за договорами про реімбурсацію здійснюється повне відшкодування вартості препаратів інсуліну; доплата з пацієнтів – не стягується) [19].

Було дозволено відпуск інсулінів за паперовим рецептом поряд з електронним рецептом, який вже запроваджено в Україні [20].

На сайті МОЗ України оновлювали перелік функціонуючих аптек та надавали інформацію про наявність в аптеках препаратів інсуліну. Деякі громадські організації створили на підставі цих офіційних даних інтерактивну карту наявності інсулінів в аптеках.

Було можливо онлайн/телефон заказ ЛЗ та виробів медичного призначення в аптеках із доставкою, але доставкою займалися в основному волонтери та поштові служби.

Враховуючи необхідність забезпечення контролю за перебігом ЦД у хворих, яке передбачено клінічним протоколом, було закуплено витратні матеріали для визначення рівня глюкози в крові, глікованого гемоглобіну [21].

Лікарі різних спеціальностей, включно ендокринологи, пропонували онлайн консультації. Доступність такого виду допомоги обмежена з різних причин (технічні, відсутність навичок у старшого населення) та результативність таких консультацій недостатньо вивчена, особливо в кризових умовах.

Гуманітарна допомога значних обсягів надходила від урядових і громадських організацій багатьох країн у координації з МОЗ України (включно від Міжнародної діабетичної федерації та її партнерів) [22]. Гуманітарну допомогу МОЗ України отримує, розподіляє та забезпечує доставку відповідно до потреб областей в обласні лікарні або склади для подальшого розподілення в межах області. Виявлено проблеми з ло-

гістикою (відсутність логістичних ланцюжків, що пов'язано з військовими діями, проблеми з паливом, проблеми з доставкою з обласних центрів до селищ). Міжнародна діабетична федерація IDF через свого партнера Direct Relief надає значну гуманітарну допомогу не тільки на державному рівні, а й громадським пацієнтським організаціям в Україні [23]. Паралельно гуманітарна допомога надходила від приватних ініціатив, пацієнтських організацій на національному, локальному та індивідуальному рівнях. Волонтерські та пацієнтські організації займаються гуманітарною допомогою більш адресно, що дає можливість персоніфікувати допомогу хворим на ЦД.

Для забезпечення надання медичної допомоги хворим на ЦД із тяжкими супутніми станами (діаліз із приводу хронічної хвороби нирок) мали місце екстрені евакуації пацієнтів в інші країни.

Протягом наступних двох місяців у тих районах, де не було активних бойових дій, робота амбулаторій, лабораторій та аптек почала налагоджуватися – багато аптек було відкрито та асортимент препаратів розширився.

На підставі опитування визначили нові проблеми:

- за період дослідження ціни на ЛЗ переважно підвищилися на 20% (не стосувалося інсулінів);

- проблема із придбанням глюкометрів і тест-смужок (відсутність смужок до певних видів глюкометрів);

- дефіцит реагентів для проведення аналізів клінічних показників у стаціонарах;

- медичні заклади надавали переважно ургентну допомогу;

- відсутня можливість постачання необхідних ЛЗ, зокрема інсулінів, чистої води, їжі на окуповані території навіть міжнародними організаціями, що передбачає розвиток критичної ситуації для населення, в тому числі і для хворих на ЦД у цих регіонах.

На підставі опрацювання міжнародних документів та наукової літератури [3, 8, 17, 24–34] з урахуванням виконаного дослідження окреслено твердження для розроблення рекомендацій щодо поліпшення медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД під час надзвичайних ситуацій (таблиця).

Т а б л и ц я

Твердження щодо поліпшення забезпечення хворих на цукровий діабет під час надзвичайних ситуацій

№ з/п	Твердження
1	Невідкладна допомога у разі ЦД має бути пріоритетною під час гуманітарних криз
2	Для людей із ЦД, які отримують інсулінотерапію, постійний доступ до інсуліну є життєво необхідним (без інсуліну загроза життю хворого протягом кількох днів), тому вкрай важливо мати постійні запаси інсуліну під час та після кризи. Доцільно виписувати інсуліни мінімум на 3 місяці
3	Важливо безперервне постачання пероральних ЦЗП (передбачити використання аналогів)
4	Необхідно постачання діагностичних приладів/обладнання (глюкометрів і лабораторних аналізаторів) для постійного моніторингу стану пацієнта та попередження його критичних станів (гіпер/гіпоглікемія)
5	Доступ до медичних працівників (офлайн/онлайн) для корекції лікування ЦД та його ускладнень має бути постійно, особливо на початку кризи (зміни стану хворого відбуваються на початку через стрес та зміну стилю життя, їжі, доступних ЦЗП)
6	Для управління хворобою та запобігання розвитку ускладнень ЦД при навчанні пацієнтів самоконтролю ЦД включити питання дій у кризових умовах, заміни інсулінів та їх зберігання, комплектування індивідуальної «кризисної» валізи тощо
7	Доступ до чистої води (реагентів для знезараження води) та їжі, включно вуглеводи, є життєво необхідним, так як вуглеводи (цукор) необхідні для допомоги у разі гіпоглікемії
8	Необхідно враховувати інші супутні стани у разі ЦД. Лікування діалізом та інших тяжких станів може бути неможливим (відключення електроенергії, неможливість транспортних перевезень, неможливість застосування спеціальної дієти тощо). Необхідно передбачити екстрену допомогу таким хворим для забезпечення життєво необхідної терапії

№ з/п	Твердження
9	Катастрофи та надзвичайні ситуації можуть вплинути на психічне здоров'я. Доцільно звернути увагу пацієнтів на необхідність піклуватися про емоційне здоров'я під час надзвичайної ситуації
10	Мають бути розроблено та поширено професійні рекомендації для медичних, фармацевтичних, соціальних працівників щодо реагування у разі надзвичайної ситуації з урахуванням потреб хворих на ЦД
11	Доцільно провести короткострокові тренінги щодо відповідних дій у надзвичайних ситуаціях для медичних та фармацевтичних працівників. У перспективі тему «ЦД у кризових ситуаціях» має бути включено у програми медичної/фармацевтичної освіти на додипломному та післядипломному рівні
12	Налагодження сталої міждисциплінарної комунікації між усіма працівниками охорони здоров'я, спеціалістами з урахуванням специфіки кризових ситуацій має стати запорукою своєчасного реагування на виклики

Розроблення комплексних заходів та їх впровадження має здійснюватися в короткі терміни. Дані заходи мають бути в контексті Бостонської декларації, яку підписали у 2019 р. понад 40 міжнародних організацій. Декларація поставила основні цілі для запобігання катастрофічних наслідків гуманітарних катастроф для пацієнтів із ЦД: а) єдиний та посилений захист інтересів пацієнтів; б) універсальний доступ до інсуліну, інших основних препаратів та діагностики для контролю глікемії та артеріального тиску в умовах гуманітарних криз; в) створення уніфікованого комплексу клінічних та операційних рекомендацій щодо ЦД в умовах гуманітарних криз та покращення і скоординованість збору даних та їх спостереження [34].

Під час розроблення заходів доцільно врахувати рекомендації «Декларації Мертвого моря» (Dead Sea Declaration and Call to Action on Refugees and Diabetes) [6]: 1) включати лікування ЦД в усі гуманітарні заходи, як під час гострої, так і затяжної фази надзвичайної ситуації; 2) встановити допоміжні механізми, включаючи базовий пакет для лікування ЦД та інших поширених НІЗ у пакеті невідкладної допомоги; 3) зміцнити системи охорони здоров'я для надання допомоги при поширених НІЗ на рівні первинної медичної допомоги.

Необхідно врахувати зростаючу проблему кадрового дефіциту. Багато кваліфікованих медичних працівників переміщено або залишили Україну через небезпеку воєнних дій. Проблема перенавантаження медичних працівників первинної ланки посилюється, і вони стикаються з необхідністю надавати послуги більшій кількості людей, з обмеженими ресурсами, нестачею базового обладнання, погіршенням інфраструктури охорони здоров'я, браком можливостей для підвищення професійних знань [12].

В умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтичних працівників, в деяких випадках для пацієнтів фармацевт залишається єдиним доступним працівником охорони здоров'я. Тому, під час розроблення документів потрібно передбачити мультидисциплінарну взаємодію всіх працівників системи охорони здоров'я з конкретним визначенням повноважень та відповідальності згідно з Положенням Міжнародної федерації фармацевтів (FIP) «Роль фармацевта в надзвичайній ситуації» (FIP Statement of policy Role of the pharmacist in disaster management) [35]. А документ FIP «Реагування на катастрофи: рекомендації для фармацевта» (Responding to disasters: Guidelines for pharmacy) пропонує, щоб на робочих місцях фармацевтів був розроблений план оцінки ризиків та управління, щоб у разі катастрофи вплив на аптечні послуги був мінімізований та оптимізований у разі такої кризи. Фармацевти мають взяти на себе відповідальність за надання допомоги пацієнтам у надзвичайних ситуаціях. Уряд

має законодавчо забезпечити належний рівень допомоги під час воєнного стану з урахуванням потенційної ролі фармацевта під час кризових ситуацій [36].

Потрібні подальші дослідження, щоб охарактеризувати епідеміологію ЦД в умовах воєнного стану та розробити спрощені, економічно ефективні моделі допомоги для поліпшення надання допомоги хворим на ЦД під час гуманітарних криз.

Висновки

1. Методом опитування встановлено потреби та проблеми хворих на ЦД у період воєнного стану та їх динаміку залежно від часу надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим цієї нозології. Встановлено обмеження медичної допомоги та швидкого відновлення роботи аптечної ланки, в якій, зокрема, відпускали інсулін.

2. У динаміці проаналізовано дії для медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД, які показали, що при неготовності системи охорони здоров'я до воєнного стану було здійснено термінові відповідні дії Уряду по медичному та фармацевтичному забезпеченню хворих на ЦД, які дали змогу забезпечити безперервне лікування хворих на ЦД.

3. Гостра проблема відсутності можливості постачання необхідних ЛЗ, в тому числі інсулінів, на окуповані території створює критичну ситуацію для населення у цих регіонах, зокрема і для хворих на ЦД, що може призвести до летальних наслідків.

4. На підставі опрацювання міжнародних документів окреслено попередні твердження для рекомендацій щодо поліпшення медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД у надзвичайних ситуаціях. В умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтичних працівників, тому мультидисциплінарна взаємодія всіх працівників охорони здоров'я з конкретним визначенням повноважень та відповідальності буде сприяти сталій системі охорони здоров'я під час надання допомоги хворим у період гуманітарної кризи.

Список використаної літератури

1. Garry S., Checchi F. Armed conflict and public health: Into the 21st century // J. Public Health. – 2020. – V. 42 (3). – P. e287–e298. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdz095>
2. Slama S., Kim H., Roglic G. et al. Care of non-communicable diseases in emergencies // Lancet. – 2017. – V. 389. – P. 326–330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31404-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31404-0)
3. Kehlenbrinkoh S. Diabetes in humanitarian crises: it's time to act. – URL: <https://ideas4development.org/en/diabetes-humanitarian-crises-act/>
4. Fonseca V., Smith H., Kuhadiya N. et al. Impact of a natural disaster on diabetes: exacerbation of disparities and long-term consequences // Diabetes Care. – 2009. – V. 32. – P. 1632–1638. <https://doi.org/10.2337/dc09-0670>
5. Kishimoto M., Noda M. Diabetes care: after the great east Japan earthquake // J. Diabetes Investig. – 2013. – V. 4. – P. 97–102. <https://doi.org/10.1111/jdi.12025>
6. Khan Y., Albache N., Almasri I., Gabbay R. The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis // Diabetes Spectr. – 2019. – V. 32 (3). – P. 264–269. <https://doi.org/10.2337/ds18-0070>
7. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. [(A/73/L.2)] 73/2. – 2018. – URL: <https://digitallibrary.un.org/record/1645265>
8. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. World Health Organization, Geneva. – 2013. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
9. Dead Sea Declaration and Call to Action on Refugees and Diabetes. – URL: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/files/dead-sea-declaration-and-call-action-refugees-and-diabetes-english>
10. Kehlenbrink S., Smith J., Ansbro E. et al. The burden of diabetes and use of diabetes care in humanitarian crises in low-income and middle-income countries // Lancet. Diabetes and endocrinology. Series. Diabetes in humanitarian crises. – 2019. – V. 7, N 8. – P. 638–647. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30082-8)
11. Указ Президента України від 24. 02. 2022 р. № 64/2022 «Про введення воєнного стану в Україні», затверджений Законом України від 24. 02. 2022 р. № 2102-IX (зі змінами). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/341/2022#n2>
12. Вплив небезпечних екологічних і техногенних факторів на здоров'я населення Східної України. – 2022. – URL: <https://r2p.org.ua/wp-content/uploads/2022/05/analitichnij-zvit-shhodo-vplivu-nebezpechnih-ekologichnih-i-tehnogennih-faktoriv-na-zdorov%E2%80%99ya-naselennya-shidno%D1%97-ukra%D1%97ni-povna-versiya.pdf>

13. WHO emergency appeal: Ukraine & refugeereceiving and hosting countries. – 2022. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/who_emergency_response_appeal_ukraine_update_may_2022.pdf?sfvrsn=c6097bb5_35&download=true
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium, 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org>
15. Бхаттачерджи А., Ситник Н. І. Методологія і організація наукових досліджень: дослідження в соціально-економічних науках: навч. посіб. – Київ: Ун-т Південної Флориди, вид-во НТУ України «Київський політехнічний інститут», 2016. – 159 с.
16. Ліпич Л. Г., Бортник С. М., Волинець І. Г. та ін. Методологія та організація наукових досліджень (галузі знань: 05 – соціальні та поведінкові науки, 07 – управління та адміністрування): навч. посіб. / За заг. ред. Л. Г. Ліпич. – Луцьк: Вежа-Друк, 2018. – 220 с.
17. WHO. Regional Office for South-East Asia. Integration of NCD care in emergency response and preparedness. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. – 2018. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272964>
18. Наказ МОЗ України від 07. 03. 2022 р. № 421 (зі змінами) «Деякі питання надання медичної допомоги хворим з діабетом в умовах воєнного стану». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>
19. Постанова КМУ від 12. 03. 2022 р. № 260 «Про внесення зміни до Порядку реімбурсації лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2022-%D0%BF#Text>
20. Наказ МОЗ України від 03. 05. 2022 р. № 727 «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо забезпечення функціонування сфери охорони здоров'я у період воєнного стану» (зі змінами). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
21. Постанова КМУ від 07. 03. 2022 р. № 216 «Деякі питання закупівлі лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них (зі змінами)». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n9>
22. IDF and Direct Relief join forces to provide diabetes resources in emergency and crisis situations. – URL: <https://www.idf.org/news/179:collaboration-to-provide-diabetes-resources-in-emergency-and-crisis-situations-around-the-world.html>
23. Direct Relief. Ukraine Relief. – URL: <https://www.directrelief.org/emergency/ukraine-crisis/>
24. Diabetes Disaster Response Coalition (DDRC). Patient preparedness plan. – 2022. – URL: <http://main.diabetes.org/dorg/PDFs/emergency-preparedness/DDRCPatientPreparednessPlan2018Short.pdf>
25. The Association of Diabetes Care & Education Specialists (ADCES) Diabetes Emergency Preparedness. – URL: <https://www.diabeteseducator.org/living-with-diabetes/disaster-preparedness>
26. Noncommunicable diseases in emergencies WHO/NMH/NVI/16.2. – URL: file:///C:/Users/Geir/Downloads/WHO_NMH_NVI_16.2_eng.pdf
27. Create a Diabetes Care Kit. – URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-care-during-emergencies.html>
28. Preparing for Disaster for People with Disabilities and other Special Needs. – URL: https://www.redcross.org/content/dam/redcross/atg/PDF_s/Preparedness___Disaster_Recovery/General_Preparedness___Recovery/Home/A4497.pdf
29. Emergency Care Institute Guidelines for insulin management for adult diabetics with unrelated ED presentations. American Red Cross. – 2014. – URL: https://aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/273673/insulin-management-guidelines.pdf
30. Guide approved by the American Diabetes Association, the Endocrine Society and JDRF – Updated 2022. – URL: <https://diabetes.org/sites/default/files/2022-03/Switching-Between-Insulin-Products-in-Humanitarian-Response-2022-Easter-Europe-3-18-2022-DDRC-English-v3.pdf>
31. Krämer L., Vlasenko I., Zayani A. Storage of insulin idf europe awareness paper. – 2019. – URL: https://idf.org/images/IDF_Europe/Storage_of_Insulin_-_IDF_Europe_Awareness_Paper_-_FINAL.pdf
32. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну // Фармац. журн. – 2019. – № 5. – С. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
33. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Фармацевтичне забезпечення препаратами інсуліну в Україні за 2016–2021 рр. // Фармац. часопис. – 2021. – № 2. – С. 55–64. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>
34. Kehlenbrink S., Jaacks L. Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration // Lancet. Diabetes and Endocrinology. – 2019. – V. 7 (8). – P. 590–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30197-40](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30197-40)
35. FIP Statement of policy. Role of the pharmacist in disaster management. – URL: <https://www.fip.org/file/1593>
36. International Pharmaceutical Federation (FIP). Responding to disasters: Guidelines for pharmacy 2016. The Hague: International Pharmaceutical Federation. – 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/content/pharmacy-practice/military-emergency-pharmacy/emergency-activities/2016-07-responding-to-disasters-guideline.pdf>

Reference

1. Garry S., Checchi F. Armed conflict and public health: Into the 21st century // *J. Public Health*. – 2020. – V. 42 (3). – P. e287–e298. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdz095>
2. Slama S., Kim H., Roglic G. et al. Care of non-communicable diseases in emergencies // *Lancet*. – 2017. – V. 389. – P. 326–330. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31404-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31404-0)
3. Kehlenbrinkoh S. Diabetes in humanitarian crises: it's time to act. – URL: <https://ideas4development.org/en/diabetes-humanitarian-crises-act/>
4. Fonseca V., Smith H., Kuhadiya N. et al. Impact of a natural disaster on diabetes: exacerbation of disparities and long-term consequences // *Diabetes Care*. – 2009. – V. 32. – P. 1632–1638. <https://doi.org/10.2337/dc09-0670>
5. Kishimoto M., Noda M. Diabetes care: after the great east Japan earthquake // *J. Diabetes Investig.* – 2013. – V. 4. – P. 97–102. <https://doi.org/10.1111/jdi.12025>
6. Khan Y., Albache N., Almasri I., Gabbay R. The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis // *Diabetes Spectr.* – 2019. – V. 32 (3). – P. 264–269. <https://doi.org/10.2337/ds18-0070>
7. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. [(A/73/L.2)] 73/2. – 2018. – URL: <https://digitallibrary.un.org/record/1645265>
8. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. World Health Organization, Geneva. – 2013. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
9. Dead Sea Declaration and Call to Action on Refugees and Diabetes. – URL: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/files/dead-sea-declaration-and-call-action-refugees-and-diabetes-english>
10. Kehlenbrink S., Smith J., Ansbro É. et al. The burden of diabetes and use of diabetes care in humanitarian crises in low-income and middle-income countries // *Lancet. Diabetes and endocrinology. Series. Diabetes in humanitarian crises*. – 2019. – V. 7, N 8. – P. 638–647. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30082-8)
11. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 64/2022 «Pro vvedennia voiennoho stanu v Ukraini», zatverdzenoho Zakonom Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 2102-IX (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/341/2022#n2>
12. Vplyv nebezpechnykh ekolohichnykh i tekhnohennykh faktoriv na zdorovia naselennia Skhidnoi Ukrainy. – 2022. – URL: <https://r2p.org.ua/wp-content/uploads/2022/05/analitichnij-zvit-shhodo-vplivu-nebezpechnih-ekologichnih-i-tehnogennih-faktoriv-na-zdorov%E2%80%99ya-naselennya-shidno%D1%97-ukra%D1%97ni-povna-versiya.pdf>
13. WHO emergency appeal: Ukraine & refugeereceiving and hosting countries. – 2022. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/who_emergency_response_appeal_ukraine_update_may_2022.pdf?sfvrsn=c6097bb5_35&download=true
14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium, 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org>
15. Bkhattacherdzhy A., Sytnyk N. I. Metodolohiia i orhanizatsiia naukovykh doslidzhen: doslidzhennia v sotsialno-ekonomichnykh naukakh: navch. posib. – Kyiv: Un-t Pivdennoi Florydy, vyd-vo NTU Ukrainy «Kyivskiy politekhnichnyi instytut», 2016. – 159 s.
16. Lypych L. H., Bortnik S. M., Volynets I. H. ta in. Metodolohiia ta orhanizatsiia naukovykh doslidzhen (haluzi znan: 05 – sotsialni ta povedinkovi nauky, 07 – upravlinnia ta administruvannia): navch. posib. / *Za zah. red. L. H. Lypych*. – Lutsk: Vezha-Druk, 2018. – 220 s.
17. WHO. Regional Office for South-East Asia. Integration of NCD care in emergency response and preparedness. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. – 2018. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272964>
18. Nakaz MOZ Ukrainy vid 07. 03. 2022 r. № 421 (zi zminamy) «Deiaki pytannia nadannia medychnoi dopomohy khvorym z diabetom v umovakh voiennoho stanu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>
19. Postanova KMU vid 12. 03. 2022 r. № 260 «Pro vnesennia zminy do Poriadku reimburatsii likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2022-%D0%BF#Text>
20. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03. 05. 2022 r. № 727 «Pro zatverdzhennia Zmin do deiakykh normatyvno-pravovykh aktiv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy shhodo zabezpechennia funktsionuvannia sfery okhorony zdorovia u period voiennoho stanu» (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
21. Postanova KMU vid 07. 03. 2022 r. № 216. «Deiaki pytannia zakupivli likarskykh zasobiv, medychnykh vyrobiv ta dopomizhnykh zasobiv do nykh» (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#n93>
22. IDF and Direct Relief join forces to provide diabetes resources in emergency and crisis situations. – URL: <https://www.idf.org/news/179:collaboration-to-provide-diabetes-resources-in-emergency-and-crisis-situations-around-the-world.html>
23. Direct Relief. Ukraine Relief. – URL: <https://www.directrelief.org/emergency/ukraine-crisis/>
24. Diabetes Disaster Response Coalition (DDRC). Patient preparedness plan. – 2022. – URL: <http://main.diabetes.org/dorg/PDFs/emergency-preparedness/DDRCPatientPreparednessPlan2018Short.pdf>
25. The Association of Diabetes Care & Education Specialists (ADCES) Diabetes Emergency Preparedness. – URL: <https://www.diabeteseducator.org/living-with-diabetes/disaster-preparedness>

- 26 Noncommunicable diseases in emergencies WHO/NMH/NVI/16.2. – URL: file:///C:/Users/Geir/Downloads/WHO_NMH_NVI_16.2_eng.pdf
27. Create a Diabetes Care Kit. – URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-care-during-emergencies.html>
28. Preparing for Disaster for People with Disabilities and other Special Needs. – URL: https://www.redcross.org/content/dam/redcross/atg/PDF_s/Preparedness___Disaster_Recovery/General_Preparedness___Recovery/Home/A4497.pdf
29. Emergency Care Institute Guidelines for insulin management for adult diabetics with unrelated ED presentations. American Red Cross. – 2014. – URL: https://aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/273673/insulin-management-guidelines.pdf
30. Guide approved by the American Diabetes Association, the Endocrine Society and JDRF – Updated 2022. – URL: <https://diabetes.org/sites/default/files/2022-03/Switching-Between-Insulin-Products-in-Humanitarian-Response-2022-Easter-Europe-3-18-2022-DDRC-English-v3.pdf>
31. Krämer L., Vlasenko I., Zayani A. Storage of insulin idf europe awareness paper. – 2019. – URL: https://idf.org/images/IDF_Europe/Storage_of_Insulin_-_IDF_Europe_Awareness_Paper_-_FINAL.pdf
32. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Farmatsevychna dopomoha khvorym na tsukrovyy diabet shchodo zberihannya preparativ insulynu // Farmats. zhurn. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
33. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Farmatsevychne zabezpechennia preparatamy insulynu v Ukraini za 2016–2021 rr. // Farmats. chasopys. – 2021. – № 2. – С. 55–64. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>
34. Kehlenbrink S., Jaacks L. Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration // Lancet. Diabetes and Endocrinology. – 2019. – V. 7 (8). – P. 590–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30197-40](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30197-40)
35. FIP Statement of policy. Role of the pharmacist in disaster management. – URL: <https://www.fip.org/file/1593>
36. International Pharmaceutical Federation (FIP). Responding to disasters: Guidelines for pharmacy 2016. The Hague: International Pharmaceutical Federation. – 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/content/pharmacy-practice/military-emergency-pharmacy/emergency-activities/2016-07-responding-to-disasters-guideline.pdf>

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

I. О. Власенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),
О. О. Комаріда ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),
Л. Л. Давтян ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

ВИВЧЕННЯ ПОТРЕБ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ

Ключові слова: цукровий діабет, фармацевтичне забезпечення, інсулін, потреби, пацієнт із цукровим діабетом, воєнний стан

АНОТАЦІЯ

Воєнні дії становлять глобальну проблему для охорони здоров'я. Порушення надання медичних послуг та недостатнє фармацевтичне забезпечення можуть призвести до серйозних ускладнень і навіть смерті пацієнта, що робить населення особливо вразливим. Охорона здоров'я під час реагування на надзвичайні ситуації завжди зосереджена на травмах, інфекційних захворюваннях та інших гострих станах, а хронічні захворювання, включаючи цукровий діабет, історично мають низький пріоритет.

Метою роботи було вивчення потреб та проблем хворих на цукровий діабет, що виникли під час воєнного стану, в динаміці та окреслення основних аспектів рекомендацій для поліпшення лікування цієї категорії хворих в умовах надзвичайних ситуацій.

Аналіз потреб та проблем хворих на цукровий діабет вивчали методом анкетного опитування (лютий–травень 2022 р.). У дослідженні взяли участь люди з цукровим діабетом та члени їх родин. Проаналізовано відповідні офіційні документи Уряду та міжнародні рекомендації щодо надання діабетологічної допомоги населенню під час кризових ситуацій. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнюючий аналіз.

Вивчено потреби та проблеми хворих на цукровий діабет у період воєнного стану та їх динаміку залежно від часу. Встановлено обмеження медичної допомоги та швидкого відновлення роботи аптечної ланки, в якій відпускали, зокрема, інсулін. У динаміці проаналізовано дії щодо медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет, які показали, що при неготовності системи охорони здоров'я до воєнного стану було здійснено термінові відповідні дії Уряду по медичному та фармацевтичному забезпеченню хворих на цукровий діабет, які дали змогу забезпечити безперервне лікування. Гостра проблема відсутності можливості постачання необхідних лікарських засобів, зокрема інсулінів, чистої води, їжі на окуповані території створює критичну ситуацію для населення у цих регіонах, в тому числі і для хворих на цукровий діабет, що може призвести до летальних наслідків.

На підставі опрацювання міжнародних документів окреслено основні аспекти рекомендацій для поліпшення медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет у надзвичайних ситуаціях.

I. O. Vlasenko ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>,
O. O. Komarida ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),
L. L. Davtian ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

² *Ministry of Health of Ukraine, Kyiv*

STUDY OF THE NEEDS AND PHARMACEUTICAL PROVISION OF PATIENTS WITH DIABETES DURING TIME OF STATE OF MARTIAL LAW

Key words: diabetes, pharmaceutical provision, insulin, needs, patient with diabetes, state of martial law
ABSTRACT

Military action is a global health problem. Disruption of health care and inadequate pharmaceutical provision can lead to serious complications and even death of the patient, making the population particularly vulnerable. Emergency care always focuses on injuries, infectious diseases and other acute conditions, and chronic diseases, including diabetes, have historically been a low priority.

The aim of the work was to study the needs and problems of patients with diabetes, which arose during the martial law in the dynamics and to outline the main aspects of recommendations for improving the treatment of patients with diabetes in humanitarian crisis.

Materials and methods. The analysis of the needs and problems of patients with diabetes was studied by a questionnaire (February–May 2022). People with diabetes and members of their families took part in the study. Relevant official documents and international recommendations about providing diabetic care to the population during crisis situations are analyzed. Content analysis, bibliosemantic, analytical, generalizing analyzes were used.

The studied needs and problems of patients with diabetes during martial law and their dynamics depending on time. Restrictions on medical care and rapid resumption of the pharmacy, which released, including insulin, have been established. The dynamics of actions on medical and pharmaceutical provision of patients with diabetes were analyzed, which showed that the health care system was not ready for martial law, but the Government took urgent appropriate actions on medical and pharmaceutical provision of patients with diabetes, which allowed to provide continuous treatment of patients with diabetes. The acute problem of not being able to supply the necessary drugs, including insulin, clean water, food to the occupied territories, creates a critical situation for the population in these regions, including those with diabetes, which can be fatal.

Based on the elaboration of international documents, the main aspects of recommendations for improving the medical and pharmaceutical provision of patients with diabetes in emergencies are outlined.

*Електронна адреса для листування з авторами: vlasenkoiryna5@gmail.com
(Власенко І. О.)*

Н. В. ОЛЄЙНИКОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8619-6689>),
Ю. В. КОРЖ ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>), канд. фарм. наук, доцент,
І. О. СУРІКОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5028-2112>), канд. фарм. наук,
О. В. АФАНАСЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>), канд. фарм. наук,
доцент

¹ *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

² *Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ*

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Ключові слова: епілепсія, клініко-економічний аналіз, лікарські препарати, витрати, фармакотерапія

N. V. OLIEINIKOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8619-6689>),

I. V. KORZH ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>),

I. O. SURIKOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5028-2112>),

O. V. AFANASENKO ² (<https://orcid.org/0000-0003-0056-0668>)

¹ *National University of Pharmacy, Kharkiv*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

RESULTS OF CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS EPILEPTIC

Key words: epilepsy, clinical and economic analysis, drugs, costs, pharmacotherapy

Епілепсія є одним із найпоширеніших тяжких захворювань центральної нервової системи. На епілепсію припадає 0,6% глобального тягаря хвороб, показника, що об'єднує роки життя, втрачені внаслідок передчасної смерті, і роки, проведені в станах нижче рівня повноцінного здоров'я [1].

Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла в 2015 р. резолюцію WHA68.20 «Глобальний тягар епілепсії і необхідність координованих заходів на рівні країн із метою впливу на його наслідки у галузі охорони здоров'я, в соціальній сфері та галузі інформування громадськості». Ця резолюція закликає уряди розробити, посилити і ввести в дію національні заходи політики і законодавство з метою розширення доступу до медичної та фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію і захисту їхніх прав [1].

Відповідно до офіційних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на епілепсію у світі хворіють близько 50 млн. осіб. За оцінками фахівців, показники поширеності активної форми епілепсії становлять 4–10 на 1 000 населення. Одночасно фахівці зазначають, що у країнах із низьким і середнім рівнем доходу ці значення можуть бути суттєво вищими – від 7 до 14 на 1 000 населення. Показники поширеності епілепсії в розвинутих країнах становлять 5–10 випадків на 1 000 населення [2, 3].

На початку 2018 р., відповідно до даних офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, було зареєстровано 52 947 хворих на епілепсію, що становить 0,12% від загальної кількості населення [4, 5].

Вищезазначена проблема зростання показників поширеності епілепсії серед населення, обмежене державне фінансування сфери охорони здоров'я (ОЗ) багатьох країн та стрімкий розвиток світового фармацевтичного ринку вказують на необхідність раціонального вибору лікарських препаратів (ЛП) [6].

Організація ефективної системи надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію потребує залучення значних фінансових ресурсів [7]. В Україні для безоплатного забезпечення хворих на епілепсію ЛП у стаціонарних умовах здійснюють

публічні закупівлі. З метою визначення фактичного стану надання фармацевтичної допомоги населенню використовують клініко-економічні дослідження, результати яких дають змогу раціонально використовувати наявні кошти і поліпшувати фармакотерапію без додаткового фінансування та, як наслідок, забезпечувати реалізацію конституційних прав громадян України на медичну й фармацевтичну допомогу [8, 9].

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження обрано 118 медичних карток (МК) пацієнтів із діагнозом епілепсія (код G40 за Міжнародною класифікацією хвороб десятого перегляду), які проходили курс лікування на базі спеціалізованих закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Харківської та Чернівецької областей упродовж 2019–2021 рр.

Оцінку ступеня раціональності використання витрат на фармакотерапію епілепсії виконували за допомогою частотного, VEN-, ABC-аналізів.

Частотний аналіз – це оцінка частоти застосування того чи іншого ЛП у лікуванні пацієнтів із певним захворюванням у ЗОЗ [10]. Частотний аналіз ЛП дає змогу зробити відносну оцінку доцільності лікарських призначень із позиції організації доступної та раціональної фармацевтичної допомоги хворим. У роботі частотний аналіз здійснювали за 2 рівнем АТС-класифікації та за міжнародними непатентованими назвами (МНН).

З метою оцінки рівня раціонального використання ЛП у конкретному ЗОЗ відповідно до галузевих стандартів ОЗ було виконано формальний VEN-аналіз за модифікованою методикою, яка передбачає розподіл ЛП на життєво-необхідні (V), важливі (E), другорядні (N) [11]. Індекс «життєво-необхідні – V» надавали ЛП, що входять до Національного переліку основних ЛЗ (Постанова КМ України від 13. 12. 2017 р. № 1081), Державного формуляра ЛЗ діючої редакції на момент споживання ЛП, Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги за епілепсії у дорослих (Наказ МОЗ України від 17. 04. 2014 р. № 276). Індекс «важливі – E» надавали ЛП, які зазначено лише у Національному переліку основних ЛП або у клінічному протоколі медичної допомоги хворим на епілепсію або у Державному формулярі ЛЗ, іншим ЛП надавали індекс «другорядні – N» [12, 13, 14].

Оцінку раціональності фінансових витрат на фармакотерапію хворих на епілепсію виконували за допомогою ABC- та інтегрованого ABC/VEN-аналізу. ABC-аналіз – метод оцінки раціональності використання коштів, який базується на принципі Парето, відповідно до якого 80% від загального обсягу продажу досягається за рахунок не більше, ніж 20% продукції (ЛП), і, навпаки, 80% продукції (ЛП) забезпечують не більше 20% обігу. ABC-аналіз передбачає ранжування ЛП залежно від частки витрат на кожний із них у загальній структурі витрат із виділенням трьох груп: А – група ЛП, на які припадає 80% витрат, В – група ЛП, витрати на які становлять 15%, С – група ЛП, витрати на які становлять 5% [15, 16].

Під час розрахунків споживання було розраховано необхідну кількість препарату на курс лікування (в мг) відповідно до листа призначень з урахуванням середніх закупівельних цін, які обчислювали, виходячи з даних держаних закупівель ЛП.

Результати дослідження та обговорення

Результати статистичного аналізу МК свідчать, що у загальній сукупності хворих із діагнозом епілепсія чоловіки становили 94 пацієнта (79,66% від загальної кількості хворих), а жінки – 24 (20,34%). За віковою приналежністю пацієнтів було розподілено за такими інтервалами: 20–30 років (14 хворих – 11,86% від усієї сукупності пацієнтів),

31–40 років (36 – 30,51% відповідно), 41–50 років (28 – 23,73%), 51–60 років (32 – 27,12%), 61–70 років (8 – 6,78%). Середній вік хворих – $43 \pm 8,6$ років. Встановлено, що основна кількість пацієнтів з епілепсією (93,22%) припадає на осіб працездатного віку. Необхідно зазначити, що отримані дані можуть свідчити про відсутність чіткої залежності захворюваності населення на епілепсію від віку.

Аналіз соціальної структури пацієнтів переконливо свідчить, що епілепсія призводить до інвалідності. Так, найбільшу групу хворих становили інваліди III групи (60 хворих або 50,85% від загальної кількості пацієнтів) (рис. 1).



Рис. 1. Результати розподілу пацієнтів з епілепсією за соціальною структурою

На наш погляд, значна частка хворих, які тимчасово не працюють (27,12%), пов'язана з проявами соціальної стигматизації пацієнтів з епілепсією. Загалом встановлено, що частка соціально вразливих верств населення (інваліди II–III групи, тимчасово безробітні, пенсіонери, інваліди дитинства) становила 96,61% від загальної кількості пацієнтів.

Враховуючи результати аналізу МК можна стверджувати, що хворі на епілепсію потребують соціального захисту з боки держави. Одночасно доведено, що епілепсія спричиняє суттєве навантаження на бюджет через непрямі витрати, які передбачають збільшення соціальних виплат по тимчасовій непрацездатності, пенсій по інвалідності, виплат по безробіттю.

Структурний аналіз МК за супутніми захворюваннями свідчить, що 90,92% пацієнтів окрім основного діагнозу мали супутні захворювання. Найпоширенішими супутніми захворюваннями у пацієнтів з епілепсією були гіпертонічна хвороба та кардіосклероз (рис. 2).

Для оцінки частоти застосування того чи іншого ЛПІ у лікуванні пацієнтів з епілепсією у ЗОЗ було проведено частотний аналіз лікарських призначень. Усього хворим на епілепсію було призначено 87 торгівельних назв (ТН) ЛПІ (76 МНН). Серед призначених ТН частка ЛПІ вітчизняного виробництва становила 87,36%, а ЛПІ іноземного виробництва – 12,64%. На одну ТН іноземного ЛПІ припадало 7 найменувань ЛПІ вітчизняного виробництва. На наш погляд, цей факт слід оцінити як позитивну тенденцію лікарських призначень. Загальна кількість призначень – 918. Середня кількість призначень на одного хворого – 7, що свідчить про поліпрагмацію. Середня вартість курсу лікування одного хворого становила 1 076,70 грн. Середній термін перебування хворого в стаціонарі становив 32 доби.

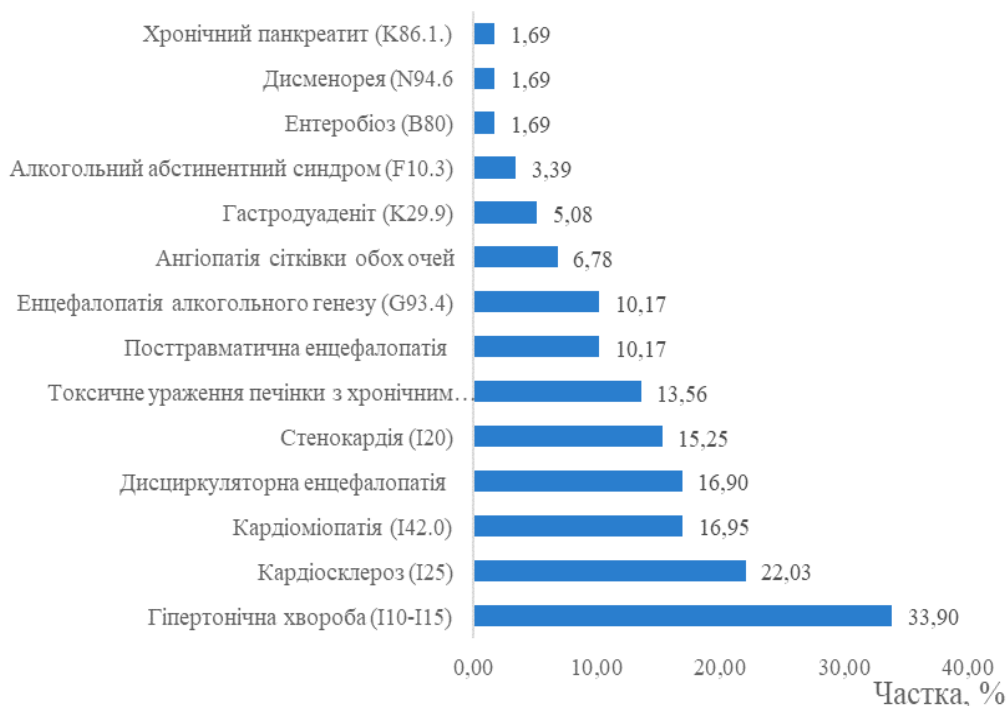


Рис. 2. Аналіз супутніх захворювань пацієнтів з епілепсією

Далі нами було складено рейтинг частоти призначень ЛПІ відповідно до 2 рівня АТС-класифікації. Результати аналізу наведено у табл. 1. Встановлено, що найбільшу частоту призначень мали саме ЛПІ групи N03 – протиепілептичні засоби (156 призначень або 16,99%), A11 – вітаміни (126 призначень або 13,49%) та ЛПІ групи B05 – кровозамінники та перфузійні розчини (118 призначень або 12,63%).

Т а б л и ц я 1

Аналіз частоти призначення лікарських препаратів відповідно до 2 рівня АТС-класифікації

АТС	Частота призначення		АТС	Частота призначення	
	од.	%		од.	%
A02 Засоби для лікування кислотозалежних захворювань	4	0,43	C09 Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему	16	1,74
A03 Засоби, що застосовуються у разі функціональних шлунково-кишкових розладів	4	0,43	J01 Антибактеріальні засоби для системного застосування	6	0,65
A04 Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту	2	0,21	J05 Противірусні засоби для системного застосування	4	0,44
A05 Засоби, що застосовуються для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів	76	8,14	N01 Анестетики	2	0,22
A07 Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника	2	0,21	N02 Аналгетики	12	1,31
A09 Засоби замісної терапії, що застосовуються у разі розладів травлення, включаючи ферменти	2	0,21	N03 Протиепілептичні засоби	156	16,99

АТС	Частота призначення		АТС	Частота призначення	
	од.	%		од.	%
A11 Вітаміни	126	13,49	N05 Психолептичні засоби	52	5,66
A12 Мінеральні добавки	20	2,14	N06 Психоаналептики	54	5,88
A16 Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси	32	3,43	N07 Інші засоби, що діють на нервову систему	12	1,31
B01 Антитромботичні засоби	6	0,64	R01 Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа	2	0,22
B03 Антианемічні засоби	50	5,35	R02 Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла	6	0,65
B05 Кровозамінники та перфузійні розчини	118	12,63	R05 Засоби, що застосовуються у разі кашлю та застудних захворювань	4	0,44
C01 Кардіологічні препарати	82	8,78	R07 Інші засоби, що діють на респіраторну систему	14	1,53
C03 Сечогінні препарати	18	1,93	S01 Засоби, що застосовуються в офтальмології	2	0,22
C04 Периферичні вазодилататори	2	0,21	V03 Всі інші лікарські засоби	4	0,44
C05 Ангіопротектори	24	2,57			
C07 Блокатори бета-адренорецепторів	2	0,21	Усього	918	100
C08 Антагоністи кальцію	2	0,21			

З метою визначення підходів до фармакотерапії хворих на епілепсію нами було здійснено структурний аналіз групи N03 – протиепілептичні засоби. Встановлено, що лікарі призначали 6 ЛП за МНН, які рекомендовано застосовувати для лікування епілепсії відповідно до положень вітчизняних та міжнародних клінічних протоколів надання медичної допомоги.

За результатами частотного аналізу встановлено, що лідером за кількістю призначень були ЛП групи N03AF01 (карбамазепін) – 102 призначення (11,11% від загальної кількості призначень) та N03AG01 (кислота вальпроєва) – 32 призначення (3,49%). На наш погляд, стан призначень і відповідно застосування інших «нових» протиепілептичних препаратів слід визначити як незадовільний. Так, в Україні спостерігається тенденція неадекватного частого призначення карбамазепіну порівняно з іншими країнами Європи. Натомість у разі лікування хворих на епілепсію у країнах західної Європи лікарі частіше призначають саме сучасні ЛП (наприклад леветирацетам, лакосамід та ін.), які мають широкий терапевтичний ефект [17, 18].

Наступним етапом наших досліджень стало проведення VEN-аналізу лікарських призначень. Встановлено, що у структурі лікарських призначень пацієнтам з епілепсією частка препаратів з індексом V становила 7,89% (6 найменувань ЛП за МНН), а на групу E (важливі) припадало 39,47% (30 найменувань МНН) від усіх асортиментних позицій, що були використані лікарями. Одночасно, на групу N (другорядні) припадає 52,63% від усього асортименту (40 найменувань МНН). Цей факт свідчить про достатньо невисокий ступінь відповідності лікарських призначень галузевим стандартам. Одночасно, на нашу думку, одним із перших кроків до удосконалення процесу надання допомоги хворим на епілепсію має стати перегляд та оновлення існуючого протоколу та внесення до нього сучасних методів лікування епілепсії, оскільки на сьогодні нормою вважають перегляд клінічних протоколів щонайменше кожні 5 років.

За результатами АВС-аналізу витрат на ЛП у лікуванні хворих на епілепсію, фрагмент яких наведено в табл. 2, встановлено наступне. До складу групи А увійшло 12 найменувань ЛП за МНН, зокрема 3 протиепілептичні препарати (25% від усіх ЛП за групою). Частка витрат на зазначені препарати становила 38,26% від загального обсягу витрат на ЛП у лікуванні хворих на епілепсію. Окрім цього, у складі групи А були присутні також розчини для внутрішньовенного введення (2 ЛП за МНН), анестетики, психолептичні засоби, кардіологічні препарати, ангіопротектори, препарати, що застосовуються у разі лікування захворювань печінки, антидіарейні мікробні препарати (усі представлені 1 МНН).

Безумовним лідером за сумою витрат (25 061,60 грн.) став карбамазепін, частка витрат якого дорівнювала 19,73% від загального обсягу витрат. На другому місці була представлена вальпроєва кислота (10,58% відповідно), а третю позицію зайняли препарати тіазотної кислоти (9,95%). Цікавим є те, що ці препарати було представлено різними ТН. При цьому препарати тіазотної кислоти не входять до схеми фармакотерапії хворих на епілепсію. На наш погляд, збільшення витрат на закупівлю вальпроєвої кислоти безумовно є раціональним рішенням з боку призначення лікарів.

Т а б л и ц я 2

**Результати АВС-аналізу витрат на лікування хворих на епілепсію
(фрагмент досліджень)**

МНН ЛП	АТС-код	Споживання		Групи А, В, С
		грн.	%	
Карбамазепін	N03A F01	25 061,6	19,726	А
Вальпроєва кислота	N03A G01	21 162,3	16,657	А
Тіазотна кислота	C01E B23	12 640,44	9,949	А
Силімарин	A05B A03	8 396,6	6,609	А
Всього по групі А (13 найменувань ЛП)		102 372,10		
Ціанокобаламін	B03B A01	1 855,44	1,460	В
Піридоксин	A11H A02	1 751,8	1,379	В
Натрію хлорид	B05X A03	1 563,7	1,231	В
*Магне-В6	A11E C	1 510,02	1,189	В
Гамма-аміномасляна кислота	N06B X	1 475,02	1,161	В
Гопантенова кислота	N06B X23**	1 011,14	0,796	В
Всього по групі В (22 найменування ЛП)		19 238,92		
Кларитроміцин	J01F A09	450,24	0,354%	С
Енісаміума йодид	J05A X17	433,04	0,341%	С
Клозапін	N05A H02	408,04	0,321%	С
Кокарбоксілаза	A11D A04**	331	0,261%	С
Ламотриджин	N03A X09	319,46	0,251%	С
Дифенгідрамін	R06A A02	290,48	0,229%	С
*Вітаміни групи В	A11D B	281,98	0,222%	С
Всього по групі С (41 найменування ЛП)		5 439,92		

Групу В (15,14% витрат) сформували 22 найменування ЛП за МНН, з яких всього 1 ЛП за МНН (4,55% від загальної їх кількості за групою) представляли схеми фармакотерапії, а саме магнію сульфат, який використовують для надання невідкладної допомоги пацієнтам з епілепсією. Викликає зацікавлення той факт, що у

групі В домінуючі позиції займають препарати вітамінів та мінералів: ціанокобаламін (сума витрати 1 855,44 грн., частка 1,46%), піридоксин (1 751,8 грн., 1,38%), тіамін (665,34 грн., 0,52%), препарати цинку (521,70 грн., 0,41%), аскорбінова кислота (477,80 грн., 0,38%), глютамінова кислота (453,86 грн., 0,36%).

Найчисленнішою за кількістю представлених асортиментних позицій була група С. Так, за кількістю асортиментних позицій на групу С припадало 53,95% від загального асортименту ЛП, що були використані лікарями під час стаціонарного лікування хворих на епілепсію. За даними структурного аналізу групи С встановлено, що до неї увійшли 2 найменування МНН протиепілептичних препаратів – ламотриджин (0,25% від загального споживання) та фенобарбітал (0,16%); 4 найменування ЛП за МНН психолептичних препаратів – клозапін (0,32%), діазепам (0,16%), галоперидол (0,03%), доксиламін (0,006%); 2 найменування психоаналептиків – міансерин (0,16%), амітриптилін (0,002%).

У цілому слід зазначити, що до складу групи С увійшли ті найменування ЛП, що характеризувалися найнижчими ціновими характеристиками або показниками інтенсивності призначень та використовувалися для лікування ускладнень проведення фармакотерапії або супутніх захворювань у конкретного хворого.

Далі було здійснено інтегрований АВС/VEN-аналіз показників лікарських призначень та споживання ЛП, які застосовують у лікуванні хворих на епілепсію. Результати досліджень подано у вигляді матриці (табл. 3).

Необхідно зазначити, що у групі А/В всього лише 2 ЛП за МНН, але саме вони становлять основу схем фармакотерапії епілепсії – карбамазепін та вальпроєва кислота. Також у групу А увійшли 5 ЛП з індексом Е та 6 з індексом N.

До складу групи В увійшли 1 найменування ЛП за МНН з індексом V, 7 МНН з індексом Е та 14 МНН з індексом N. У групі С були присутні всього 3 найменування ЛП за МНН з індексом V, 8 МНН з індексом Е та 20 МНН – з індексом N.

Т а б л и ц я 3

Результати інтегрованого АВС/VEN-аналізу лікарських призначень та споживання лікарських препаратів хворими на епілепсію

Група за АВС-аналізом	V (життєво необхідні) ЛП			E (важливі) ЛП			N (другорядні) ЛП		
	Кількість ЛП	Споживання, грн.	Питома вага у витратах, %	Кількість ЛП	Споживання, грн.	Питома вага у витратах, %	Кількість ЛП	Споживання, грн.	Питома вага у витратах, %
А	2	46 223,92	36,38	5	15 808,5	12,44	6	40 339,72	31,75
В	1	732,4	0,58	7	7 941,24	6,25	14	10 565,28	8,32
С	3	724,62	0,57	8	2 291,04	1,80	20	2 424,24	1,91
Всього	6	47 680,94	37,53	30	26 040,78	20,50	40	53 329,24	41,97

Встановлено, серед груп А/В, А/Е, А/Н саме на групу А/В припадає найбільша сума витрат (46 223,92 грн. або 36,38% від загального споживання). Одночасно, на групу А/Н припадає всього лише на 5 884,20 грн. менше, ніж на групу А/В. Наступними за обсягами витрат була група В/Н – 10 565,28 грн. або 8,32%. У цілому на групу N припадає 41,97% від усього споживання, що може говорити про нерациональне використання ЛП під час надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію. На наш погляд, це надає можливість подальшої оптимізації як наявної тактики застосування ЛП у лікуванні хворих на епілепсію, так і витрат на них.

Результати клініко-економічного аналізу даних МК хворих на епілепсію дали змогу визначити особливості в організації надання фармацевтичної допомоги, а також обґрунтувати основні напрями удосконалення фармакотерапії хворих на епілепсію за умов обмеженого бюджетного фінансування системи ОЗ.

Висновки

1. За результатами статистичного аналізу МК встановлено, що у загальній сукупності хворих із діагнозом епілепсія превають чоловіки – 79,66%. Середній вік хворих становив $43 \pm 8,6$ років. Також доведено, що основна кількість пацієнтів з епілепсією (93,22%) припадає на осіб працездатного віку. Аналіз соціальної структури свідчить, що частка соціально вразливих верств населення становила 96,61% від загальної кількості пацієнтів.

2. Результати частотного аналізу свідчать, що всього хворим на епілепсію було призначено 87 ТН ЛПІ (76 МНН). Загальна кількість призначень – 918, середня кількість призначень на одного хворого – 7, що свідчить про поліпрагмазію. Лідером за кількістю призначень були ЛПІ групи N03AF01 (карбамазепін) – 102 призначення (11,11% від загальної кількості призначень), та N03A G01 (кислота вальпроєва) – 32 призначення (3,49%).

3. За результатами VEN-аналізу встановлено, що у структурі лікарських призначень пацієнтам з епілепсією питома вага препаратів з індексом V становила 7,89% від усього асортименту, групи E – 39,47%, групи N – 52,63%.

4. За результатами ABC-аналізу споживання ЛПІ хворими на епілепсію встановлено, що до складу групи А увійшло 12 найменувань ЛПІ за МНН, у тому числі 3 протиепілептичних препарати (25% від усіх ЛПІ за групою). Слід зазначити, що 30% споживання групи В займають препарати вітамінів та мінералів. За даними структурного аналізу групи С встановлено, що до неї увійшли 2 найменування МНН протиепілептичних препаратів (ламотриджин, фенобарбітал).

5. Доведено, що серед груп A/V, A/E, A/N саме на групу A/V припадає найбільша сума витрат (46 223,92 грн. або 36,38% від загального споживання). Наступними за обсягами витрат є групи A/N – 31,75% та B/N – 8,32%, що вказує про нераціональне застосування ЛПІ у разі надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію.

Список використаної літератури

1. Sixty-eighth world health assembly. Resolutions and decisions annexes, Geneva, 18–26 may 2015 / World Health Organization. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_R1_REC1-en.pdf
2. WHO Epilepsy. 2019. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
3. WHO Epilepsy. A public health imperative. 2019. – URL: http://https://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/
4. Волкова А. В., Корж Ю. В., Олейнікова Н. В. та ін. Дослідження показників захворюваності населення на епілепсію в Україні на державному та регіональному рівнях // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 14–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.173>
5. Захворюваність та поширеність розладів психіки та поведінки. Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
6. Faught E., Li X., Choi J. et al. Real-world analysis of hospitalizations in patients with epilepsy and treated with perampanel // *Epilepsia Open*. – 2021. – V. 6, N 4. – P. 645–652. <https://doi.org/10.1002/epi4.125157>
7. Mehta D., Davis M., Epstein A. J. et al. Comparative Economic Outcomes in Patients with Focal Seizure Initiating First-Line Eslicarbazepine Acetate Monotherapy versus Generic Antiseizure Drugs // *Clinicoecon. Outcomes. Res.* – 2021. – V. 13. – P. 251–261. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S3030798>
8. Котвіцька, А. А., Прокопенко О. С. Клініко-економічне обґрунтування сучасних напрямків удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на хворобу Паркінсона: метод. рек. – Харків: НФаУ, 2020. – 30 с.

9. *Nemchenko A. S., Nazarkina V. N., Kurylenko Yu. Ye.* The study of the state of pharmaceutical provision for patients with cardiovascular diseases using ABC and VEN analyses // Вісн. фармації. – 2018. – № 3 (95). – С. 44–48. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2218>

10. *Яковлева Л. В., Баглай Т. О.* Клініко-економічний аналіз фармакотерапії хворих з токсичними ураженнями печінки в ЗОЗ м. Харкова // Укр. біофармац. журн. – 2020. – № 2 (63). – С. 36–43. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.266>

11. *Матушчак М. Р. та ін.* Результати аналізу лікарських призначень та структури споживання препаратів хворими на лімфогранулематоз в Україні // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 24–35. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.213>

12. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги епілепсії у дорослих. Наказ МОЗ України від 17. 04. 2014 р. № 276 [Електронний ресурс]. – URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_YKPMd_epilepsiya_dorosli.pdf

13. Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів. Постанова КМУ від 23. 12. 2021 р. № 1431 [Електронний ресурс]. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1081-2017-%D0%BF#n8>

14. Про затвердження дванадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності. Наказ МОЗ України від 06. 05. 2020 р. № 1075 [Електронний ресурс]. – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06052020--1075-pro-zatverdzhennjadvanadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

15. *Федяк І. О., Купновицька І. Г., Гриник Н. Р.* Клініко-економічна оцінка фармакотерапії хворих на туберкульоз у відділеннях інтенсивної терапії протитуберкульозних диспансерів // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 19–28. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.114>

16. *Немченко А. С., Балінська М. В.* Результати клініко-економічного аналізу споживання лікарських препаратів хворими дитячого віку на вірусну діарею // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 3. – С. 60–67.

17. *Perucca E.* The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives // Acta Epileptologica. – 2021. – N 3. <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00055-z>

18. *Tharavichitkun J., Yadee T., Angkaow P., Suansanae T.* Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study // Neurol. Int. – 2022. – V. 14, N 1. – P. 271–283. <https://doi.org/10.3390/neurolint14010022>

References

1. World Health Organization. Sixty-eighth world health assembly. Resolutions and decisions annexes. Geneva. 2015. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_R1_REC1-en.pdf

2. WHO Epilepsy. 2019. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

3. WHO Epilepsy. 2019. A public health imperative. – URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en_171.pdf

4. *Volkova A. V., Korzh Yu. V., Oleinikova N. V. та ін.* Doslidzhennia pokaznykiv zakhvoriuvanosti naselennia na epilepsiiu v Ukraini na derzhavnomu ta rehionalnomu rivniakh // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 14–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.173>

5. Zakhvoriuvanist ta poshyrenist rozladiv psykhyky ta povedinky. Derzhavnyi zaklad «Tsentр medychnoi statystyky MOZ Ukrainy» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>

6. *Faught E., Li X., Choi J. et al.* Real-world analysis of hospitalizations in patients with epilepsy and treated with perampanel // Epilepsia Open. – 2021. – V. 6, N 4. – P. 645–652. <https://doi.org/10.1002/epi4.125157>

7. *Mehta D., Davis M., Epstein A. J. et al.* Comparative Economic Outcomes in Patients with Focal Seizure Initiating First-Line Eslicarbazepine Acetate Monotherapy versus Generic Antiseizure Drugs // Clinicoecon. Outcomes. Res. – 2021. – V. 13. – P. 251–261. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S3030798>

8. *Kotviiska A. A., Prokopenko O. S.* Kliniko-ekonomichne obgruntuvannia suchasnykh napriamkiv udoskonalennia farmatsevtichnoi dopomohy khvorym na khvorobu Parkinsona. – Kharkiv: NfaU, 2020. – 30 s.

9. *Nemchenko A. S., Nazarkina V. N., Kurylenko Y.* The study of the state of pharmaceutical provision for patients with cardiovascular diseases using ABC-and VEN-analyses // Visnyk farmatsii. – 2018. – № 3 (95). – С. 44–48. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2218>

10. *Iakovlieva L. V., Bahlai T. O.* Kliniko-ekonomichnyi analiz farmakoterapii khvorykh z toksychnymy urazhenniamy pechinky v ZOZ m. Kharkova // Ukr. biofarmats. zhurn. – 2020. – N 2 (63). – С. 36–43. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.266>

11. *Matushchak M. R. et al.* Rezultaty analizu likarskykh pryznachen ta struktury spozhyvannia preparativ khvorymy na limfohranulematoz v Ukraini // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2021. – Т. 7, № 1. – С. 24–35. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.213>

12. MOZ Ukrainy. Nakaz № 276 vid 17. 04. 2014 r. «Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, ekstrenoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy epilepsii u doroslykh». – URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_276_Epilepsii/2014_276_YKPMd_epilepsiya_dorosli.pdf

13. KMU. Postanova vid 23. 12. 2021 r. № 1431. «Pro vnesennia zmin do Natsionalnogo pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1081-2017-%D0%BF#n8>

14. MOZ Ukrainy. Nakaz vid 06. 05. 2020 r. № 1075 «Pro zatverdzhennia dvanadtsiatoho vypusku Derzhavnogo formuljara likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06052020--1075-pro-zatverdzhennja-dvanadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

15. Fediak I. O., Kupnovytska I. H., Hrynyk N. R. Kliniko-ekonomichna otsinka farmakoterapii khvorykh na tuberkuloz u viddilenniakh intensyvnoi terapii protytuberkuloznykh dyspanseriv // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 19–28. <https://doi.org/10.24959/sphhej.18.114>

16. Nemchenko A. S., Balynska M. V. Rezultaty kliniko-ekonomichnoho analizu spozhyvannia likarskykh preparativ khvorymy dytiachoho viku na virusnu diareiu // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2016. – № 3. – С. 60–67.

17. Perucca E. The pharmacological treatment of epilepsy: recent advances and future perspectives // Acta Epileptologica. – 2021. – N 3. <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00055-z>

18. Tharavichitkun J., Yadee T., Angkaow P., Suansanae T. Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study // Neurol. Int. – 2022. – V. 14, N 1. – P. 271–283. <https://doi.org/10.3390/neurolint14010022>

Надійшла до редакції 10 травня 2022 р.

Прийнято до друку 25 травня 2022 р.

Н. В. Олейнікова ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8619-6689>),

Ю. В. Корж ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>),

І. О. Сурикова ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5028-2112>),

О. В. Афанасенко ² (<https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>)

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Ключові слова: епілепсія, клініко-економічний аналіз, лікарські препарати, витрати, фармакоterapia А Н О Т А Ц І Я

Епілепсія є одним із найпоширеніших тяжких захворювань центральної нервової системи у світі. Організація ефективної системи надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію потребує залучення значних бюджетних фінансових ресурсів. З метою визначення фактичного стану надання фармацевтичної допомоги населенню використовують клініко-економічні дослідження, результати яких дають змогу оптимізувати витрати на фармакотерапію та забезпечити реалізацію конституційних прав громадян України на доступну медичну й фармацевтичну допомогу.

Метою дослідження стало проведення клініко-економічного аналізу фармакотерапії епілепсії.

Об'єктом дослідження стали дані 118 медичних карток пацієнтів із діагнозом епілепсія, які проходили курс лікування на базі спеціалізованих закладів охорони здоров'я. Оцінку ступеня раціональності фармакотерапії у хворих на епілепсію здійснювали за допомогою частотного, VEN-, ABC-аналізів.

Результати дослідження медичних карток пацієнтів свідчать, що хворим на епілепсію було призначено 87 торгівельних назв лікарських препаратів (76 міжнародних непатентованих назв). Загальна кількість призначень – 918. Середня кількість призначень на одного хворого – 7, що свідчить про поліпрагмацію. Встановлено, що лідером за кількістю призначень були карбамазепін та кислота вальпроєва – 11,11% та 3,49% від загальної кількості призначень відповідно. Доведено, що у структурі призначень частка препаратів з індексом V становила 7,89%, що свідчить про невисокий ступінь відповідності лікарських призначень галузевим стандартам. За результатами інтегрованого ABC- та VEN-аналізу доведено, що серед груп A/V, A/E, A/N саме на групу A/V припадає найбільша сума витрат – 36,38% від загального споживання. У цілому на групу N припадає 41,97% від усього споживання, що може свідчити про нераціональне застосування лікарських препаратів у разі надання фармацевтичної допомоги хворим на епілепсію.

Результати клініко-економічного аналізу даних медичних карток хворих на епілепсію дали змогу визначити особливості в організації надання фармацевтичної допомоги, а також обґрунтувати основні напрями удосконалення фармакотерапії хворих на епілепсію за умов обмеженого бюджетного фінансування системи охорони здоров'я.

N. V. Olieinikova ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8619-6689>),
I. V. Korzh ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>),
I. O. Surikova ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5028-2112>),
O. V. Afanasenko ² (<https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>)

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

RESULTS OF CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPY OF EPILEPTIC PATIENTS

Key words: epilepsy, clinical and economic analysis, mediations, costs, pharmacotherapy

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common serious diseases of the central nervous system in the world. The effective system of pharmaceutical care for epileptic patients requires the involvement of appreciable budgetary financial resources. In order to determine the actual state of pharmaceutical care to the population, clinical and economic studies are used, the results of which allow to optimize the cost of pharmacotherapy and ensure the implementation of the constitutional rights of Ukrainian citizens to available medical and pharmaceutical care.

The aim of the study was to conduct a clinical and economic analysis of pharmacotherapy of epilepsy.

The object of the study was the data of 118 medical records of patients diagnosed with epilepsy, who were treating at specialized healthcare facilities. Evaluation of the degree of pharmacotherapy rationality in epileptic patients was taken using frequency, VEN, ABC analysis.

The results of the investigation of patients' medical records showed that 87 trade names of medications (76 international non-proprietary names of medications) were prescribed for epileptic patients. The total number of prescriptions is 918. The average number of prescriptions per patient is 7, which indicates polypragmasy. It was found that the leader in the number of appointments were carbamazepine – 11.11% of the total number of prescriptions and valproic acid – 3.49%. It is proved that in the structure of prescriptions for epileptic patients the part of medication with index V was 7.89%, which indicates a low degree of prescriptions compliance with healthcare standards. According to the results of the integrated ABC and VEN analysis, it was proved that among the groups A/V, A/E, A/N, the group A/V has the largest amount of expenditures – 36.38% of total cost. In general, group N accounts for 41.97% of total costs, which may indicate the irrational use of drugs in the provision of pharmaceutical care to epileptic patients.

The results of clinical and economic analysis of medical records of epileptic patients allowed to identify features in the organization of pharmaceutical care, as well as to substantiate the main directions of improving pharmacotherapy of epileptic patients with limited budget funding for healthcare.

*Електронна адреса для листування з авторами: korzh2001@gmail.com
(Корж Ю. В.)*

APPROACHES TO SYNTHESIS OF ([1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*c*]QUINAZOLIN-2-YL)BENZOIC ACIDS AS POTENTIAL ANTI-INFLAMMATORS**Key words:** heterocyclization, oxidative cyclization, ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids, Dimroth rearrangement, spectral characteristics, anti-inflammatory activityН. І. КРАСОВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-5902-6596>)*Запорізький державний медичний університет***ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ([1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ****Ключові слова:** гетероциклізація, окиснювальна циклізація, ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойна кислота, перегрупування Дімрота, спектральні характеристики, протизапальна активність

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a common and diverse group of compounds that are mainly used to treat patients suffering from pain and inflammation (chronic pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, postoperative surgical conditions, etc.) [1, 2]. In addition, this group of drugs is used as analgesics and antipyretics. Aryl carboxylic acids and their derivatives, which were among the first to be introduced into medical practice, are still important among NSAIDs [3]. In addition to the well-known salicylic and acetylsalicylic acids, this group of anti-inflammatory agents includes salts of salicylic acid, salsalate and diflunisal. Recently, representatives of anthranilic (2-aminobenzoic) acid derivatives have also been widely used, namely fenamates (mefenamic, meclofenamic, flufenamic and tolfenamic acids).

Despite the interclass chemical diversity of NSAIDs, their pharmacological action is based on the inhibition of cyclooxygenase (COX)/prostaglandin-endoperoxide synthase (PGHS-1 and PGHS-2), of regulatory enzymes involved in the biosynthesis of prostaglandins (PG) – mediators of inflammation. However, due to non-selective inhibition of COX-1 and COX-2, the group of NSAIDs, despite its high efficiency, has significant side effects (complications of the gastrointestinal tract, cardiovascular system, liver, kidneys, etc.) [4]. With this in mind, medical chemists still pay considerable attention to the design and synthesis of NSAIDs [5]. Undoubtedly, these studies are devoted firstly to the modification of the carboxyl group to esters; secondly, its «bioisosteric» replacement by other structural fragments; thirdly, the search for new compounds with anti-inflammatory activity among heterocyclic compounds. These modifications among NSAIDs are carried out to increase their selectivity for biological targets, search for compounds that would affect other biological targets (phospholipase, lipoxygenase), solubility, redox processes, etc. [5]. Given the above facts, the creation of hybrid molecules that would combine in one structure a fragment with anti-inflammatory activity (phenylcarboxyl group) and a quinazoline heterocycle, which is also characterized by this activity [6-8], is a promising and relevant direction. Moreover, molecular pharmacologists have explained the key role of the «pharmacophore» carboxyl group in the formation of enzyme-ligand interactions and the effect of its presence on activity and selectivity [9-12].

Therefore, the aim of the present study is to develop methods for the synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammatory agents.

Materials and methods

Melting points were determined in open capillary tubes in a «Stuart SMP30» apparatus and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N) were performed using the «ELEMENTAR vario EL cube» analyzer. ^1H NMR spectra (400 MHz) and ^{13}C NMR spectra (100 MHz): were recorded on a «Varian-Mercury 400» (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometers with TMS as internal standard in $\text{DMSO-}d_6$ solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system which consists of high-performance liquid chromatography «Agilent 1100 Series» (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with diode-matrix and mass-selective detector «Agilent LC/MSD SL» (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). The purity of all obtained compounds was checked by ^1H -NMR and LC-MS.

Synthetic studies were conducted according to general approaches to the search for potential biologically active substances, using reagents from Merck (Darmstadt, Germany), Sigma-Aldrich (Missouri, USA) and Enamine (Kyiv, Ukraine).

Benzendicarboxylic acids monoesters (monoethyl isophthalate, monoethyl terephthalate, monobutyl phthalate) and 4-hydrazinoquinazoline (1.1) for the synthetic part of the work were obtained by known methods with constants that correspond to the literature [13, 14].

Methods for the synthesis of alkyl 2(3-, 4-)-(2-(quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoates (2). To a solution of 0.01 M monoesters of benzendicarboxylic acids (monoethyl isophthalate, monoethyl terephthalate, monobutyl phthalate) in 10 ml of anhydrous dioxane was added 1.95 g (0.011 M) of N,N' -carbonyldiimidazole (CDI) and heated up to 60 °C on a water bath for 1 h, protecting from moisture with a calcium chloride tube. 1.60 g (0.01 M) of 4-hydrazinoquinazoline (1.1) was then added to the reaction mixture with stirring and refluxed for 1.5–2 hours. The mixture was poured into water, adjusted with acetic acid to pH 6–7. The formed precipitate was filtered off and dried. If necessary, crystallized from dioxane.

Butyl 2-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoate (2.1). Yield: 46.7%; m.p. 146–148 °C, ^1H NMR, δ : 12.05 (br.s, 1H, quin. 3-NH), 11.12 (br.s, 1H, -CONH), 8.95–6.67 (m, 9H, quin. H-2, 5, 6, 7, 8, Ar H-3, 4, 5, 6), 4.19 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74–1.50 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45–1.24 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 365$ (M+H); Calculated for: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$; C, 65.92; H, 5.53; N, 15.38; Found: C, 65.98; H, 5.57; N, 15.41.

Ethyl 3-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoate (2.2). Yield: 93.7%; m.p. 187–189 °C, ^1H NMR, δ : 11.80 (br.s, 1H, quin. 3-NH), 10.86 (br.s, 1H, CONH), 8.47 (s, 1H, quin. H-2), 8.28–7.97 (m, 3H, Ar H-2,3,6), 7.79–6.94 (m, 5H, quin. H-5, 6, 7, 8, Ar H-4), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 337$ (M+H); Calculated for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$; C, 64.28; H, 4.79; N, 16.66; Found: C, 64.33; H, 4.83; N, 16.71.

Ethyl 4-(2-(quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoate (2.3). Yield: 67.9%; m.p. 193–195 °C, ^1H NMR, δ : 11.85 (br.s, 1H, 3-NH), 10.83 (br.s, 1H, CONH), 8.86–6.39 (m, 9H, quin. H-2, 5, 6, 7, 8, Ar H-2, 3, 5, 6), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 337$ (M+H); Calculated for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$; C, 64.28; H, 4.79; N, 16.66; Found: C, 64.25; H, 4.73; N, 16.61.

Methods for the synthesis of esters 2(3-, 4)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl benzoates (3). 0.01 Mol of the corresponding monoesters of 2 (3-, 4-)-(2-(quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoates (2) were refluxed in glacial acetic acid for 6 hours. The solvent was distilled off under vacuum, the residue was washed with aqueous methanol and filtered. Dry, if necessary crystallized from ethanol.

Ethyl 3-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoate (3.1). Yield: 75.5%; m.p. 186–188 °C, ¹H NMR, δ: 9.63 (s, 1H, H-5), 8.75 (s, 1H, 2-Ar H-2), 8.47 (s, 2H, H-10, 2-Ar H-6), 8.05 (s, 2H, 2-Ar H-4,5), 7.92 (d, 1H, H-7), 7.81 (t, 1H, H-9), 7.69 (t, 1H, H-8), 4.37 (d, 2H, OCH₂CH₃), 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃); LC-MS, *m/z* = 319 (M+H); Calculated for: C₁₈H₁₄N₂O₂: C, 67.92; H, 4.43; N, 17.60; Found: C, 67.97; H, 4.47; N, 17.65.

Ethyl 4-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoate (3.2). Yield: 67.9%; m.p. 193–195 °C, ¹H NMR, δ: 9.68 (s, 1H, H-5), 8.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-10), 8.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar H-2,6), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar H-3,5), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.85 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-9), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); LC-MS, *m/z* = 319 (M+H); Calculated for: C₁₈H₁₄N₂O₂: C, 67.92; H, 4.43; N, 17.60; Found: C, 67.95; H, 4.48; N, 17.63.

Methods for the synthesis of 4-(5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acid (4.2) and its ethyl ester (4.1). To 1.59 g (0.005 M) of ethyl 4-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoate (6.3) 50 ml of 70% alcohol and 5 ml of hydrochloric acid or 10 ml of hydrochloric acid or 10% sodium hydroxide solution were added and refluxed for 4 hours. Mixture was cool down, in the case of acid hydrolysis sodium acetate solution was added (in case of alkaline hydrolysis mixture was acidified to pH 5–6). The formed precipitates were filtered off and dried. Crystallized from ethanol.

Ethyl 4-(5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoate (4.1). Yield: 97.2%; m.p. 207–209 °C, ¹H NMR, δ: 14.46 (br.s, 1H, triazole NH), 8.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 7.81 (s, 1H, 5-Ar H-6), 7.19–7.05 (m, 1H, 5-Ar H-4), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.71 (br.s., 2H, NH₂), 6.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 5-Ar H-5), 4.51–4.17 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO), δ: 165.39 (COOCH₂CH₃), 162.15, 129.73, 126.06, 116.17, 115.24, 60.88 (COOCH₂CH₃), 14.19 (COOCH₂CH₃); LC-MS, *m/z* = 309 (M+H); Calculated for: C₁₇H₁₆N₄O₂: C, 66.22; H, 5.23; N, 18.17; Found: C, 66.27; H, 5.29; N, 18.22.

4-(5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acid (4.2). Yield: 73.9%; m.p. > 300 °C, ¹H NMR, δ: 14.30 (br.s, 1H, triazole NH), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H 3-Ar H-2,6), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2H 3-Ar H-3,5), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.17 (t, 1H, 5-Ar H-4), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, 5-Ar H-5); LC-MS, *m/z* = 281 (M+H); Calculated for: C₁₅H₁₂N₄O₂: C, 64.28; H, 4.32; N, 19.99; Found: C, 66.27; H, 5.29; N, 18.22.

Method for the synthesis of (quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazineylidene)methyl benzoic acids (5). To a suspension of 1.6 g (0.01 M) of 4-hydrazinoquinazoline (1.1) in 10 ml of dioxane 0.11 M of the corresponding formylbenzoic acid was add. The suspension was refluxed for 1.5–2 hours, cooled and poured into water. The formed precipitates were filtered and dried. If necessary, crystallized from a mixture of DMF-water (10:1).

2-(Quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazineylidene)methyl)benzoic acid (5.1). Yield: 86,3%; m.p. 254–256 °C; ¹H NMR, δ: 13.25 (br.s, 1H, 2-COOH), 11.72 (br.s, 1H, NH), 9.19 (s, 1H, -N=CH-), 8.48 (d., 1H, H-3 Ar), 8.25 (d, 1H, H-5), 7.90 (t, 1H, H-5 Ar); 7.89 (s, 1H, H-2), 7.64 (m, 2H, H-7, H-6 Ar), 7.54 (m, 2H, H-8, H-4 Ar), 7.44 (t, 1H, H-6); LC-MS, *m/z* = 293 (M+H); Calculated for: C₁₆H₁₂N₄O₂: C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17; Found: C, 65.79; H, 4.48; N, 19.21.

3-(Quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazineylidene)methyl)benzoic acid (5.2). Yield: 97,3%; m.p. 248–250 °C; ¹H NMR, δ: 13.16 (br.s, 1H, COOH), 11.76 (br.s, 1H, 3-NH), 8.61 (s, 1H, Ar H-2), 8.48 (s, 1H, CH=N), 8.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Ar H-4), 8.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, quin H-5), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar H-6), 7.89 (s, 1H, quin H-2), 7.66 (t, 1H, quin H-6), 7.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar H-5), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, quin H-8), 7.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, quin H-7); LC-MS, *m/z* = 293 (M+H); Calculated for: C₁₆H₁₂N₄O₂: C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17; Found: C, 65.81; H, 4.19; N, 19.22.

4-(Quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazineylidene)methyl)benzoic acid (5.3). Yield: 86,9%; m.p. 262–264 °C; ¹H NMR, δ: 12.71 (s, 1H, COOH), 11.61 (s, 1H, 3-NH), 8.50 (s, 1H, -N=CH-), 8.24 (s, 1H, quin. H-2), 8.06–7.91 (m, 4H, Ar H-2, 3, 5, 6), 7.83 (d, 1H, quin. H-5), 7.61 (t, 1H, quin. H-7), 7.48 (d, 1H, quin. H-8), 7.38 (t, 1H, quin. H-6); LC-MS, *m/z* = 293 (M+H); Calculated for: C₁₆H₁₂N₄O₂: C, 65.75; H, 4.14; N, 19.17; Found: C, 65.71; H, 4.09; N, 19.11.

The general method for the synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids (6). 1.46 g (5 mmol) of the corresponding quinazolin-4(3H)-ylidene)hydrazineylidene)methyl)benzoic acids (5) and 1.23 g (15 mmol) of anhydrous sodium acetate were added to 40 ml of glacial acetic acid with constant stirring. A solution of 0.8 g of bromine (5 mmol) in 10 ml of glacial acetic acid was then added dropwise to the starting compounds. Continue stirring for 3 hours, after which the mixture was poured into cold water. The formed precipitate was filtered off and dried. Crystallized from ethanol or dioxane.

3-([1,2,4]Triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acid (6.1). Yield: 72,4%; m.p. 242–244 °C; ¹H NMR, δ: 13.20 (br.s, 1H, COOH), 9.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-5), 8.85 (s, 1H, 2-Ar H-2), 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 2-Ar H-4), 8.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-10), 8.18–8.03 (m, 2H, H-7, 2-Ar H-6), 7.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 2-Ar H-5). LC-MS, *m/z* = 291 (M+H); Calculated for: C₁₆H₁₀N₄O₂: C, 66.20; H, 3.47; N, 19.30; Found: C, 66.23; H, 3.52; N, 19.33.

4-([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acid (6.2). Yield: 68,6%; m.p. 248–250 °C; ¹H NMR, δ: 13.21 (br.s, 1H, COOH), 9.66 (s, 1H, H-5), 8.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-10), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2-Ar H-3,5), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-H-7), 7.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.84 (t, 1H, H-8). LC-MS, *m/z* = 291 (M+H); Calculated for: C₁₆H₁₀N₄O₂: C, 66.20; H, 3.47; N, 19.30; Found: C, 66.19; H, 3.46; N, 19.27.

Anti-inflammatory activity. Evaluation of anti-inflammatory activity of the synthesized compounds was conducted on 84 Wistar white rats (weight 150–160 g), obtained from the nursery «Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine» (Kyiv). All experimental procedures and treatment were carried out according to the European Convention and «Regulations on the use of animals in biomedical research» [15]. Screening of the synthesized compounds with estimated anti-inflammatory activity began with the study of their effect on exudative phase of acute aseptic inflammation («carrageenan» test) [16]. Phlogogen (1% aqueous solution of λ-carrageenan) was subplantally injected in a dose of 0.1 ml in the rats' hind right paw. The left one was used as a control. Intragastric administration of the studied compounds was conducted using atraumatic probe as water solution or finely dispersed suspension stabilized by Tween-80 in a dose of 10 mg/kg 1 hour before the injection of phlogogen. The reference drug Diclofenac sodium was administered intragastrically in a recommended dose of 8 mg/kg for pre-clinical studies. Measurement of paws volume was conducted before the experiment and in 4 («carrageenan» test) hours after injection of phlogogen using the described methods. The activity of these substances was determined by their ability to reduce the swelling compared with control group and was expressed in percentage. It showed how the substance inhibited phlogogen swelling in relation to control swelling where the value was taken as 100%. The activity of the studied compounds was calculated as following:

$$A, \% = 100\% - \left(\frac{V_{pe} - V_{he}}{V_{pc} - V_{hc}} * 100\% \right),$$

where *A* – antiexudative activity, %;

V_{pe} – the volume of paw edema in the experiment;

V_{he} – the volume of healthy paw in the experiment;

V_{pc} – the volume of paw edema in control;

V_{hc} – the volume of healthy paw in control.

Statistical data processing was performed using a license program «STATISTICA® for Windows 10.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5) and «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excel 360». The results were presented as mean \pm standard error of the mean. Arithmetic mean and standard error of the mean were calculated for each of the studied parameters. During verification of statistical hypothesis, null hypothesis was declined if statistical criterion was $p < 0.05$ [17].

Results and discussion

We have previously shown that the interaction of 4-hydrazinoquinazoline (1.1) with anhydrides alkanedicarboxylic acids under extreme conditions leads to the formation of the corresponding ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)alkane-carboxylic acids [18]. An attempt to synthesize these heterocycles with cycloalkane(aryl)-carboxyl groups at 2nd position using aromatic or alicyclic anhydrides (endic, phthalic anhydride and its hydrogenated analogues) in this reaction leads to the formation of the corresponding cyclic 4-imidoaminoquinazolines [19].

To study the possibility of the heterocyclization in another direction, namely with the formation of triazoloquinazoline systems with a carboxyl group, considering the purpose of the work, we have developed a number of original approaches. The first approach was to form monoesters of (2-(quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoic acids (2) by interreacting of 4-hydrazinoquinazoline (1.1) with benzenedicarboxylic acid monoesters in the carbonyldiimidazole synthesis (Fig. 1).

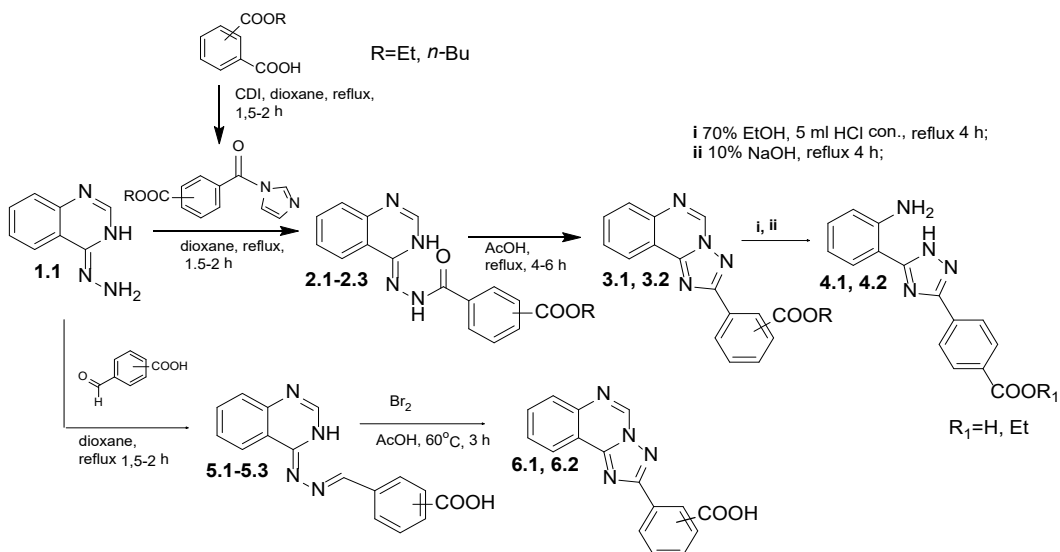


Fig. 1. Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids

Heterocyclization of esters (2) in acetic acid leads to the formation of esters of [1,2,4] triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids (3.1, 3.2) with satisfactory yields (Fig. 1). An exception is compound (2.1) with an *o*-carboxyl group, which under these conditions forms a mixture of reaction products and can be explained by the peculiarity of the formation of these heterocycles. Namely, the annealing of the triazole ring to the quinazoline cycle under acid catalysis is accompanied by Dimroth rearrangement as a result of which [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]quinazolines through the opening of the pyrimidine cycle form the corresponding [1,5-*c*]-series [20]. Thus, in the case of compound (2.1), several alternative products (A, B1, B2 and C) are possible, which are found in chromatomass and ¹H NMR spectra (Fig. 2).

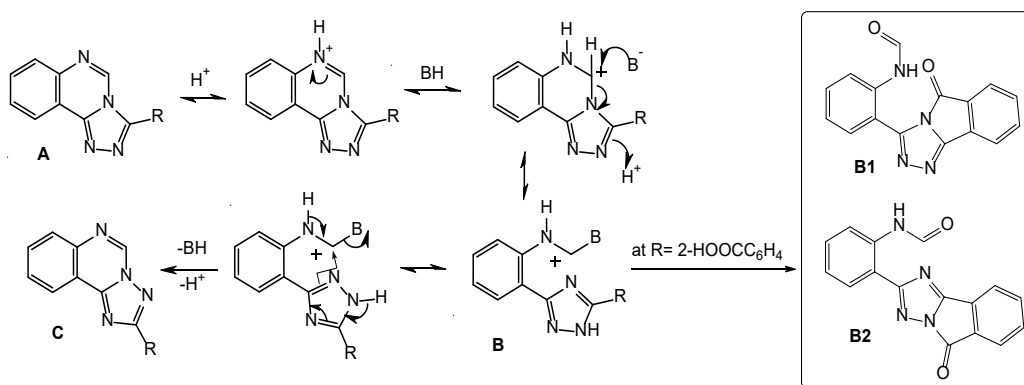


Fig. 2. Dimroth rearrangement associated side product formation

An attempt to obtain 4-[(1,2,4)triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl]benzoic acid (6) by hydrolysis of compound (3) was also unsuccessful due to the additional hydrolytic cleavage of the pyrimidine cycle and the formation of compounds (4) (Fig. 1).

Another approach to the formation of triazolo[*c*]quinazoline systems is the oxidative heterocyclization of 4-(benzylidene)hydrazineylidene)-3,4-dihydro-quinazolines [21]. The method we have used showed that treatment of compounds (5) with bromine in glacial acetic acid leads to the formation of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl]benzoic acids (6.1, 6.2, Fig. 1). The probable mechanism of this reaction is realized through the stage of electrophilic addition of bromine on the azomethine fragment, formation of carbocation with subsequent nucleophilic attack of the endocyclic atom of the Nitrogen cycle with the formation of *s*-triazolo[4,3-*c*]quinazolines. It is important, that *s*-triazolo[4,3-*c*]quinazolines were isomerized to the corresponding [1,5-*c*]-series under these conditions. However, as in the above case, compound (5.1) forms a mixture of products, which is also, in our opinion, complicated by Dimroth rearrangement (Fig. 2).

Structure and individuality of synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, chromato-mass and ^1H NMR spectrometric. A quasimolecular ion $[\text{M}+1]$ was registered in the chromato-mass spectra substances, which confirms their structure and individuality.

^1H NMR spectra also indicate their unambiguous formation. Thus, the ^1H NMR spectra of compounds ((2) were characterized by signals of exchange singlet protons of the endocyclic 3-*NH*- and -*NNHCO*- groups at 12.05–11.80 ppm and 11.12–10.83 ppm, respectively. The aromatic protons of the quinazoline ring and the phenyl substituent of compounds (2) were in most cases manifested in the form of multiplet signals, which were associated with tautomeric transitions in the molecule (hydrazide-hydrazone tautomerism). Signals with characteristic splitting and chemical shift were manifested in the strong magnetic field of the spectra of compounds (2) [22]. Exchangeable protons of -COOH and protons of endocyclic 3-*NH* groups were observed at 13.25–12.71 ppm and 11.76–11.61 ppm, respectively in ^1H NMR spectra of compounds (5). The characteristic azomethine proton (-*N=CH*-) and the proton of 2nd position of the heterocycle of compounds (5) resonate as singlets at 9.19–8.48 ppm and 8.61–7.89 ppm, respectively. Aromatic protons have «classical» chemical shifts and multiplicity, which is characteristic for these systems [18, 22].

In favor of the heterocyclization and oxidative cyclization of compounds (2) and (5), unambiguously indicate the ^1H NMR spectra of compounds (3) and (6). Thus, the signals of singlet protons at the 5th position of the heterocycle in these compounds was characteristic and resonates at 9.68–9.63 ppm, indicating the course of Dimroth rearrangements [18]. Regarding the reaction of nucleophilic degradation of the pyrimidine cycle of compounds (3), the uniqueness of its course indicates the absence in compounds (4) of the proton

at the 5th position and the appearance of broad one-proton singlet protons of the triazole cycle at 14.46–14.30 ppm and NH₂ groups at 6.71 ppm [24]. The latter is not registered in compound (4.2), due to tautomerism and interaction with the COOH group of the molecule. Additionally, this confirms the ¹³C NMR spectrum of compound (4.2), in which the required number of chemical shifts of the carbon atom was observed.

Studies on anti-inflammatory activity have shown that (quinazoline-4(3*H*)-ylidene) hydrazides of dicarboxylic acids (2) inhibit the development of carrageenan edema by 3,44–32,29% compared to control, inferior to diclofenac sodium (AA = 69,79%, table). In this case, there is a certain dependence, namely the decrease in activity in the series p > o > m-position of the ester group. The corresponding hydrazones (5) were low-activity compounds (AA = 5,63–14,86%). They were characterized by a similar dependence of the decrease in activity in the series p > o > m-position of the carboxyl group.

T a b l e

Anti-inflammatory activity of the synthesized compounds ($M \pm m, n = 6$)

№	Compd.	The healthy paw volume, ml*	Edema paw volume on 4 th h of exp., ml*	AA, %
1	Control	1,410 ± 0,021	2,370 ± 0,042	–
2	Diclofenac sodium	1,553 ± 0,041	1,843 ± 0,046	69,79
3	2.1	1,390 ± 0,033	2,186 ± 0,133	17,08
4	2.2	1,280 ± 0,047	2,207 ± 0,108	3,44
5	2.3	1,506 ± 0,042	2,156 ± 0,076	32,29
6	3.1	1,563 ± 0,066	2,11 ± 0,114	20,67
7	3.2	1,273 ± 0,025	2,076 ± 0,097	16,35
8	4.1	1,740 ± 0,037	2,430 ± 0,055	27,78
9	4.2	1,370 ± 0,066	2,186 ± 0,133	15,00
10	5.1	1,357 ± 0,062	2,216 ± 0,026	10,52
11	5.2	1,310 ± 0,056	2,216 ± 0,026	5,63
12	5.3	1,386 ± 0,045	2,206 ± 0,098	14,86
13	6.1	1,623 ± 0,044	2,226 ± 0,075	37,15
14	6.2	1,370 ± 0,060	2,100 ± 0,058	23,96

Note: significant changes in control ($p < 0.05$); n is the number of animals in the group.

The formation of planar [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle (3) leads to loss of anti-inflammatory activity of the corresponding esters (AA = 16,35–20,67%). Importantly, higher anti-inflammatory activity was observed for compound (3.1), in which the ester group is in the *m*-position. Compound (6.1) with a carboxyl group in the *m*-position (AA = 37,15%) turned to be also the most active, that is speaking about [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids (6). Replacing of the substituent to the *p*-position leads to the loss of activity (AA = 23,96%). Nucleophilic degradation of the triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle showed that ethyl 4-(5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoate (4.1) was more active (AA = 27,78%). However, the corresponding acid was an inactive compound (AA = 15,06%).

The results of studies confirmed the presence of anti-inflammatory activity in carboxy-containing quinazolines and [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and shows prospects for their further structural modification. Interesting objects in this regard are [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids for which it is easy to further functionalize the carboxyl group and 4-(5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acid, which as 1,5-*NCCN*-binucleophiles, can undergo a 5+1-heterocyclization with various electrophiles. This makes it possible to expand the combinatorial chemical library with targeted anti-inflammatory activity.

Conclusion

1. Methods for the synthesis of alkyl 2(3-,4-)-(2-(quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazine-1-carbonyl)benzoates and (quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazineylidene)methyl benzoic acid were developed and factors limiting the course of the heterocyclization and oxidative cyclization in the synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids and their esters were established. It was shown that (quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazide(hydrazone) with *o*-carboxyphenyl group are the exception. In these reactions mentioned group under the conditions of Dimroth rearrangement of [1,2,4]triazolo[4,3-*c*]quinazolines in the corresponding [1,5-*c*]-series, form alternative reaction products due to approximate nucleophilic centers. It was found, that the hydrolysis of ester of 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acid is not a preparative method for the synthesis of the corresponding acid, due to additional hydrolytic cleavage of the pyrimidine cycle and the formation of 4-(5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acid.

2. ¹H NMR spectra were studied and regularities of splitting of characteristic protons in synthesized compounds were established.

3. Moderate anti-inflammatory activity in carboxy-containing quinazolines and [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines was revealed and prospects for their further structural modification were shown.

Funding. This research was a part of the scientific project «Directed search for biologically active substances among annulated quinazoline and pteridine derivatives» (problem «Pharmacy», state registration №0117U 006961, period of study 2017–2022). The authors gratefully acknowledge «Enamine Ltd.» (Kiev, Ukraine) for financial support of this work.

The authors would like to thank all the brave defenders of Ukraine who made the finalization of this article possible.

References

1. Anti-Inflammatory Drug Discovery. Edited by *J. I. Levin., S. Laufer.* RSC Drug Discovery Series N 26. – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012. – 528 p. <https://doi.org/10.1039/9781849735346>
2. *Lou Y., Zhu J.* Carboxylic Acid Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Bioactive Carboxylic Compound Classes // Pharmaceuticals and Agrochemicals. – 2016. – P. 221–236. <https://doi.org/10.1002/9783527693931.ch16>
3. *Kotvitska A. A., Kostiuk V. H.* Marketynhovi doslidzhennia farmatsevychnoho rynku nesteroidnykh protyzapalnykh likarskykh zasobiv // Farmats. chasopys. – 2016. – № 2. – S. 48–53. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6651>
4. *Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective // Biochem. Pharmacol. – 2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
5. *Amjad M. Qandil.* Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – V. 13. – P. 17244–17274. <https://doi.org/10.3390/ijms131217244>
6. Quinazolinone and Quinazoline Derivatives. Acad. Ed. *Ali Gamal Al-kaf.* – Sana'a University, 2020. – 126 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85315>
7. *Chandrika P. M., A. Rao R. R., Narsaiah B., Raju M. B.* Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities // Int. J. Chem. Sci. – 2008. – V. 6 (3). – P. 1119–1146. – URL: <https://www.tsjournals.com/articles/quinazoline-derivatives-with-potent-antiinflammatory-and-antiallergic-activities.pdf>
8. *Krasovska N. I., Stavtyskyi V. V., Nosulenko I. S. et al.* Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity // Zaporozhye Med. J. – 2022. – V. 24, N 1. – P. 91–101. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.241286>
9. *Sidhu R. S., Lee J. Y., Yuan C., Smith W. L.* Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. // Biochem. – 2010. – V. 49. – P. 7069–7079. <https://doi.org/10.1021/bi1003298>
10. *Rowlinson S. W., Kiefer J. R., Prusakiewicz J. J. et al.* Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385 // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278, N 46 (14). – P. 45763–45769. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305481200>

11. Selinsky B. S., Gupta K., Sharkey C. T., Loll P. J. Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations // *Biochem.* – 2001. – V. 40, N 17. – P. 5172–5180. <https://doi.org/10.1021/bi010045s>
12. Kurumbail R. G., Stevens A. M., Gierse J. K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents // *Nature.* – 1996. – V. 384, N 19 (26). – P. 644–648. <https://doi.org/10.1038/384644a0>
13. Chenot E., Bernardi D., Comel A., Kirsch G. Preparation of Monoalkyl Terephthalates: An Overview // *Synthetic Communications.* – 2007. – V. 37, N 3. – P. 483–490. <https://doi.org/10.1080/00397910601039226>
14. Armarego W. L. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines, Part I: «Quinazolines»*, Brown D. J., ed.; V. 24/1, Interscience Publishers: N.-Y.–London–Sydney, 1967. – URL: <https://vdoc.pub/download/chemistry-of-heterocyclic-compounds-fused-pyrimidines-part-i-quinazolines-volume-24-7s70hjdpg490>
15. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes, Council of Europe, Strasbourg, 1986. – URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>
16. Fehrenbacher J. C., Vasko M. R., Duarte D. B. Models of inflammation: carrageenan- or complete freund's adjuvant (cfa)-induced edema and hypersensitivity in the rat // *Current Protocols in Pharmacology* – 2012. – V. 56 (1). – UNIT. 5.4.1-5.4.7
17. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in biomedical research using EXCEL. – Kyiv: Morion, 2001. – 408 p. – URL: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1723702](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1723702)
18. Kovalenko S. I., Antypenko L. M., Bilyi A. K. et al. Synthesis and Anticancer Activity of 2-(Alkyl-, Alkaryl-, Aryl-, Hetaryl-)[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines // *Scientia Pharmaceutica* – 2013 – V. 81 (2). – P. 359–391. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
19. Karpenko O. V., Kovalenko S. I. Heterotsyklizatsii na osnovi 4-hidrazynokhinazolinu ta anhidrydiv dykarbonovykh kyslot // *Visnyk NU «Lvivska politehnika»*. Khimiiia, tekhnolohiia rechovyn ta yikh zastosuvannia. – 2006. – № 553. – S. 77–85. – Rezhym dostupu: <http://www.disslib.org/syntezy-anelovanykh-hetrotsykhnykh-spokuk-pokhidnykh--hidrazynokhinazolinu-ta-yikh.html>
20. Potts K. T., Brugel E. G. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*c*]quinazoline Derivatives // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35, N 10. – P. 3448–3451. <https://doi.org/10.1021/jo00835a058>
21. Gibson M. S. Hydrazones – IV: The bromination of benzylidene 2-pyridylhydrazone // *Tetrahedron.* – 1963. – V. 19, N 11. – P. 1587–1589. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99232-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99232-4)
22. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*, third edition. – Wiley, 2002. – 270 p. ISBN: 978-0-470-85007-7
23. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Zhernova G. O. et al. Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds // *News of pharmacy.* – 2015. – V. 3, N 83. – P. 9–17. <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2054>

Список використаної літератури

1. *Anti-Inflammatory Drug Discovery*. Edited by J. I. Levin., S. Laufer. RSC Drug Discovery Series N 26. – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012. – 528 p. <https://doi.org/10.1039/9781849735346>
2. Lou Y., Zhu J. Carboxylic Acid Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Bioactive Carboxylic Compound Classes // *Pharmaceuticals and Agrochemicals.* – 2016. – P. 221–236. <https://doi.org/10.1002/9783527693931.ch16>
3. Котвицька А. А., Костюк В. Г. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів // *Фармац. часопис.* – 2016. – № 2. – С. 48–53. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6651>
4. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – V. 180. – P. 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
5. Amjad M. Qandil. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – V. 13. – P. 17244–17274. <https://doi.org/10.3390/ijms131217244>
6. *Quinazolinone and Quinazoline Derivatives*. Acad. Ed. Ali Gamal Al-kaf. – Sana'a University, 2020. – 126 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85315>
7. Chandrika P. M., A. Rao R. R., Narsaiah B., Raju M. B. Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities // *Int. J. Chem. Sci.* – 2008. – V. 6 (3). – P. 1119–1146. – URL: <https://www.tsjournals.com/articles/quinazoline-derivatives-with-potent-antiinflammatory-and-antiallergic-activities.pdf>
8. Krasovska N. I., Stavtskyi V. V., Nosulenko I. S. et al. Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity // *Zaporozhye Med. J.* – 2022. – V. 24, N 1. – P. 91–101. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.241286>
9. Sidhu R. S., Lee J. Y., Yuan C., Smith W. L. Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. // *Biochem.* – 2010. – V. 49. – P. 7069–7079. <https://doi.org/10.1021/bi1003298>

10. Rowlinson S. W., Kiefer J. R., Prusakiewicz J. J. et al. Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385 // *J. Biol. Chem.* – 2003. – V. 278, N 46 (14). – P. 45763–45769. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305481200>
11. Selinsky B. S., Gupta K., Sharkey C. T., Loll P. J. Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations // *Biochem.* – 2001. – V. 40, N 17. – P. 5172–5180. <https://doi.org/10.1021/bi010045s>
12. Kurumbail R. G., Stevens A. M., Gierse J. K. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents // *Nature.* – 1996. – V. 384, N 19 (26). – P. 644–648. <https://doi.org/10.1038/384644a0>
13. Chenot E., Bernardi D., Comel A., Kirsch G. Preparation of Monoalkyl Terephthalates: An Overview // *Synthetic Communications.* – 2007. – V. 37, N 3. – P. 483–490. <https://doi.org/10.1080/00397910601039226>
14. Armarego W. L. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines, Part I: «Quinazolines»*, Brown D. J., ed.; V. 24/1, Interscience Publishers: N.-Y.–London–Sydney, 1967. – URL: <https://vdoc.pub/download/chemistry-of-heterocyclic-compounds-fused-pyrimidines-part-i-quinazolines-volume-24-7s70hjdpg490>
15. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes, Council of Europe, Strasbourg, 1986. – URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>
16. Fehrenbacher J. C., Vasko M. R., Duarte D. B. Models of inflammation: carrageenan- or complete freund's adjuvant (cfa)-induced edema and hypersensitivity in the rat // *Current Protocols in Pharmacology* – 2012. – V. 56 (1). – UNIT. 5.4.1-5.4.7
17. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in biomedical research using EXCEL. – Kyiv: Morion, 2001. – 408 p. – URL: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1723702](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1723702)
18. Kovalenko S. I., Antypenko L. M., Bilyi A. K. et al. Synthesis and Anticancer Activity of 2-(Alkyl-, Alkaryl-, Aryl-, Hetaryl-)[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013 – V. 81 (2). – P. 359–391. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1211-08>
19. Карпенко О. В., Коваленко С. І. Гетероциклізації на основі 4-гідразінохіназоліну та ангідридів дикарбонових кислот // Вісн. НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2006. – № 553. – С. 77–85. – Режим доступу: <http://www.disslib.org/synteza-anelovanykh-hetrotsyklichnykh-spoluk-pokhidnykh-hidrazynokhinazolinu-ta-yikh.html>
20. Potts K. T., Brugel E. G. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*c*]quinazoline Derivatives // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35, N 10. – P. 3448–3451. <https://doi.org/10.1021/jo00835a058>
21. Gibson M. S. Hydrazones – IV: The bromination of benzylidene 2-pyridylhydrazone // *Tetrahedron.* – 1963. – V. 19, N 11. – P. 1587–1589. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99232-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99232-4)
22. Breitmaier E. Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide, third edition. – Wiley, 2002. – 270 p. ISBN: 978-0-470-85007-7
23. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Zhernova G. O. et al. Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds // *News of pharmacy.* – 2015. – V. 3, N 83. – P. 9–17. <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2054>

Надійшла до редакції 6 червня 2022 р.
Прийнято до друку 15 червня 2022 р.

N. I. Krasovska (<https://orcid.org/0000-0001-5902-6596>)

Zaporizhzhia State Medical University

APPROACHES TO SYNTHESIS OF ([1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*c*]QUINAZOLIN-2-YL)BENZOIC ACIDS AS POTENTIAL ANTI-INFLAMMATORS

Key words: heterocyclization, oxidative cyclization, ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids, Dimroth rearrangement, spectral characteristics, anti-inflammatory activity

ABSTRACT

Despite their high efficacy NSAIDs have significant side effects due to non-selective inhibition of COX-1 and COX-2. Due to this, medical chemists still pay considerable attention to their design and synthesis, in particular the creation of hybrid molecules that combine in their structure a fragment with anti-inflammatory activity and the quinazoline heterocycle.

The aim of the present study is to develop methods for the synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammatory agents.

Quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazides (hydrazones) of benzenedicarboxylic acids, their esters, products of their heterocyclization and nucleophilic degradation were the subjects of the study. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and NMR spectroscopy. Anti-inflammatory activity was studied in a model of acute aseptic inflammation («carrageenan test») in rats.

Possibilities and limitations of synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids and their esters *via* heterocyclization of the corresponding hydrazides and hydrazones oxidative cyclization are

shown. It was found that the hydrolysis of 4-[(1,2,4)triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acid esters is not a preparative method for the synthesis of the target acids, due to the hydrolytic cleavage of the pyrimidine cycle. Compounds 3, 4 and 6 with moderate anti-inflammatory activity have been identified, which can be used for further structural modification.

Conclusions. It was found that quinazolin-4(3*H*)-ylidene]hydrazides (hydrazones) of benzenedicarboxylic acids and their esters under the conditions of heterocyclization and oxidative cyclization form [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids and their esters. The synthesized compounds are carriers of anti-inflammatory activity and promising for further research.

Н. І. Красовська (<https://orcid.org/0000-0001-5902-6596>)

Запорізький державний медичний університет

ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ([1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІН-2-ІЛ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: гетероциклізація, окиснювальна циклізація, ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойні кислоти, перегрупування Діброта, спектральні характеристики, протизапальна активність А Н О Т А Ц І Я

Нестероїдні протизапальні препарати, незважаючи на високу ефективність, за рахунок неселективного інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2 мають значні побічні ефекти. З огляду на це медичні хіміки і на сьогодні приділяють значну увагу їх дизайну, зокрема створенню гібридних молекул, які б поєднували в одній структурі фрагмент із протизапальною активністю та хіназоліновий гетероцикл.

Метою представленого дослідження є розроблення методів синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот як потенційних протизапальних агентів.

Об'єктами дослідження були хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиди(гідразони) бензендикарбонових кислот та їх естери, продукти їх гетероциклізації та нуклеофільної деградації. Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу і ЯМР-спектроскопії. Протизапальну активність вивчали на моделі гострого асептичного запалення («карагенановий тест») у щурів.

Показано можливості та обмеження синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів на основі реакцій гетероциклізації та окиснюваної циклізації відповідних гідразидів та гідразонів. Встановлено, що гідроліз естерів 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойної кислоти не є препаративним методом синтезу відповідних кислот, унаслідок гідролітичного розщеплення піримідинового циклу. Виявлено сполуки 3, 4 та 6 із помірною протизапальною активністю, які у майбутньому можуть бути використані для подальшої структурної модифікації.

Встановлено, що хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиди(гідразони) бензендикарбонових кислот та їх естерів за умов гетероциклізації та окиснюваної циклізації формують [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойні кислоти та їх естери. Синтезовані сполуки є носіями протизапальної активності і перспективними для подальших досліджень.

Електронна адреса для листування з автором: natamala1111@gmail.com

(Красовська Н. І.);

kovalenkoseriy@gmail.com

(Коваленко С. І.)

А. В. ЛУЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

А. О. ДРОЗДОВА (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>), д-р фарм. наук, проф.
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

**ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЛЯ
ВИБОРУ ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ МАЗІ**

Ключові слова: мацева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

A. V. LUTSKA (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

A. O. DROZDOVA (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES FOR CHOOSING THE BASIS
OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN OINTMENT FORM**

Key words: cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

Рациональне лікування ран – одна з найгостріших і найскладніших проблем сучасної медичної практики. На сьогодні жоден із методів лікування ран із використанням лікарських засобів не є універсальним, надійним, що повністю задовольняє клініцистів [1]. Етіологія та патогенез ранового процесу роблять необхідним диференціювати підхід до створення лікарських форм для місцевого лікування ранового процесу [2, 3].

Принцип підбору лікарських засобів, ефективних у тій чи іншій фазі ранового процесу, практично відпрацьований і не переглядався протягом тривалого часу [4, 5]. Лікарські засоби, що застосовують у фазі запалення, мають виявляти антимікробний, знеболювальний, дегідратуючий і некролітичний ефект. У препаратів, що використовують у фазах регенерації та реорганізації рубця з епітелізацією, мають бути інші властивості: стимулювати регенеративні процеси, сприяючи зростанню грануляцій та прискоренню епітелізації, захищати грануляційну тканину від вторинної інфекції та пригнічувати вегетативну мікрофлору [6].

Як свідчить практика, створення лікарських форм, що мають подібні властивості, є актуальною проблемою сучасності. У комплексному підході до вирішення цієї проблеми одне з головних місць займає місцеве лікування з використанням м'яких лікарських засобів (МЛЗ) [7]. Зокрема це мазі, креми, пасти, емульсії, гелі тощо. Останні є зручною лікарською формою для місцевого застосування. Завдяки допоміжним речовинам, що входять до складу МЛЗ можна врегулювати вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що, в свою чергу, забезпечує терапевтичну ефективність лікарського засобу [8]. Необхідно зазначити, що терапевтична дія МЛЗ залежить від фармацевтичних факторів: фізичних властивостей АФІ та допоміжних речовин, природи основи, виду лікарської форми та технології виготовлення препарату (обґрунтування оптимального температурного режиму виготовлення МЛЗ, дослідження їхніх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей із встановленням їх відповідності до вимог ДФУ).

Дослідження структурно-механічних властивостей МЛЗ (зокрема і основи) є гарантією споживчих властивостей готового лікарського засобу.

Метою роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей модельних зразків для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі емульсії олія/вода (о/в) та вода/олія (в/о). Емульсії складалися з олії (мінеральна олія, олівова олія) у концентрації 20% та поверхнево активних речовин (ПАР) у кількості 8%. Нами використано ПАР як I, так і II роду. Давтян Л. Л. [7] доведено, що стабільна емульсія утворюється у разі комбінування ПАР I і II роду. За використання ПАР I і II роду нами обрано співвідношення 7 до 3 відповідно. Таке співвідношення зумовлено наявністю на фармацевтичному ринку комбінованого емульгатора – емульгатор № 1, що складається з гідрофільної (7 ч) та гідрофобної (3 ч) ПАР. Як дисперсійне середовище використовували воду очищену.

Вимірювання реологічних параметрів мазевих основ здійснювали на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження виконували за температури $25 \pm 0,1$ °C (максимальна температура зберігання лікарського засобу). Дослідження робили на кафедрі технології ліків ЗДМУ під керівництвом проф. В. В. Гладишева.

Склад модельних основ наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Склад модельних мазевих основ

№ з/п	Найменування інгредієнтів	Модельні основи							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		Вміст інгредієнтів, %							
1	Цитостеариловий спирт	1		12			1		
2	Цетиловий спирт								2
3	Сорбитат оліват	1							
4	Емульгатор № 1	2				8	4		
5	Гліцерина моностеарат (МСГ)		5				1,5		
6	Моногліцерид дистильований (МГД)							4,5	
7	Олія вазелинова	10	11	30	72,8	29	17	39	10
8	Олія какао				4,6				
9	Спермацет				9				
10	Віск бджелиний				4,6	3			2
11	Віск емульсійний							10	
12	Ланолин				9		1		
13	Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Na-КМЦ) 1,5 %	36							
14	Триетаноламин		0,35	3				1	
15	Пропиленгліколь (ПГ)	5		4			7		
16	Поліетиленгліколь (ПЕГ 400)	3				4			
17	Гліцерин			4		4			4
18	Карбопол 980 NF		0,3	3					
19	Спирт етиловий			10				0,6	
20	Вода очищена до	100	100	100	–	100	100	100	100

Реологічні дослідження виконували безпосередньо після виготовлення модельних зразків основ.

Визначення однорідності основ. Однорідність визначали за зовнішнім виглядом і за методикою, наведеною в ДФУ 1 у Додатку I (с. 511).

Визначення термостабільності здійснювали згідно з ДСТУ 4765:2007 [9]. Стабільність визначали візуально – якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Визначення колоїдної стабільності виконували згідно з ДСТУ 4765:2007 [9]. Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній із пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз робили повторно з новими порціями. Якщо у разі повторного тесту виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Результати дослідження та обговорення

На рисунку наведено реограми модельних зразків 1–8.

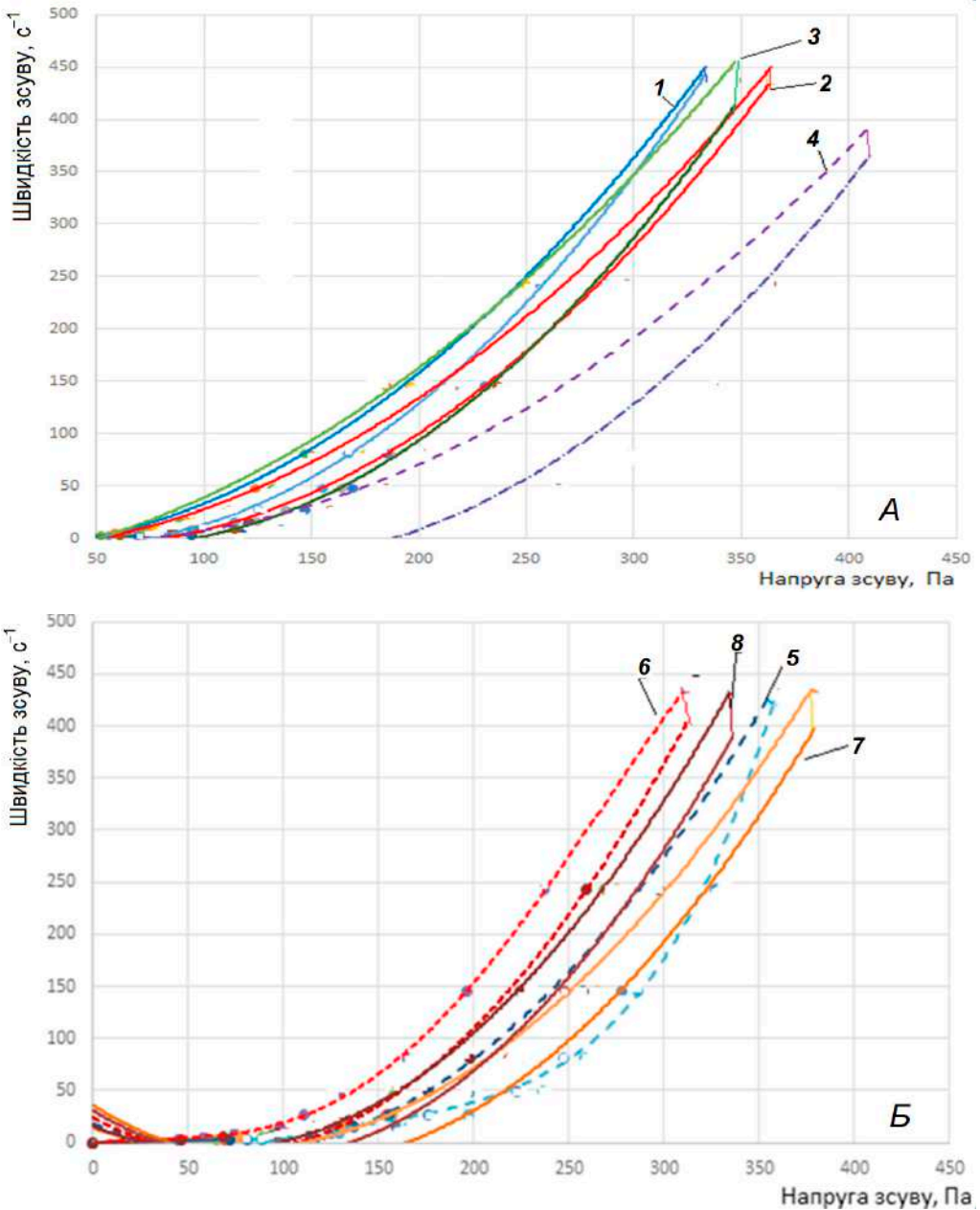


Рис. Реограми модельних зразків 1–8 (номери відповідають номерам в таблиці):
А – основи 1–4; Б – основи 5–8

На рисунку показано, що всі зразки мають неньютонівський тип течії: при збільшенні швидкості зсуву криві напруги зсуву плавно зростають. Побудовані криві плинущу досліджуваних зразків свідчать, що їх плин починається після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури.

Висхідні та низхідні лінії створюють петлю гистерезису. Показано, що модельні зразки мають тиксотропність, про що свідчить значна площа поверхні. Необхідно зазначити, що тиксотропність модельних зразків 4–8 вища, ніж зразків 1–3. Це пояснюється тим, що модельні зразки 4–8 характеризуються як мази, а 1–3 – креми. Порівняльна оцінка реограм модельних зразків 4–8 встановила, що петля гистерезису найбільш виражена у модельного зразка 4, що є гідрофобним.

Визначення однорідності основ здійснювали як безпосередньо після виготовлення, так і протягом 6 міс зберігання за кімнатної температури. Дослідження свідчать, що всі модельні зразки мазевих основ протягом терміну зберігання були однорідними, не виявлено видимих частинок, сторонніх включень і ознак фізичної нестабільності: агрегації, коалесценції частинок та коагуляції.

Визначення термостабільності та колоїдної стабільності модельних зразків свідчить, що всі зразки безпосередньо після виготовлення та зберігання протягом 6 міс за кімнатної температури є стабільними.

Перспективою цього дослідження є вивчення осмотичних властивостей модельних зразків 1–8 із метою вибору основи, що за медико-біологічними вимогами буде відповідати фазі ранового процесу.

Висновки

1. Проведено реологічні дослідження модельних зразків мазевих основ безпосередньо після їх виготовлення. Встановлено, що модельні зразки мають пружно-пластично-в'язкі властивості, тиксотропність та здатність добре намащуватись.

2. Дослідження модельних зразків на однорідність, термостабільність та колоїдну стабільність засвідчують їхню стабільність як безпосередньо після виготовлення, так і впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури.

3. Вивчення структурно-механічних властивостей модельних основ свідчить, що ці зразки основ можуть бути використані як носії лікарських речовин у разі розроблення м'яких лікарських засобів. Це припущення зумовлено тим, що всі зразки показали задовільні споживчі властивості і є стабільними впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури.

Список використаної літератури

1. Brown H. L., Clayton A., Stephens P. The role of bacterial extracellular vesicles in chronic wound infections: Current knowledge and future challenges // *Wound. Repair. Regen.* – 2021. – V. 29, N 6. – P. 864–880. <https://doi.org/10.1111/wrr.12949>

2. Yenilmez M. I. Economic and Social Consequences of Population Aging the Dilemmas and Opportunities in the Twenty-First Century // *Appl. Res. Quality Life.* – 2015. – V. 10. – P. 735–752. <https://doi.org/10.1007/s11482-014-9334-2>

3. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 225–231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>

4. Hinchcliffe R. J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 179–217. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2249>

5. Коваленко О. М., Коваленко А. О., Осадча О. І. Вплив ранових покриттів на рН рани при поверхневих опіках // *Клінічна хірургія.* – 2017. – № 2. – С. 28–30.

6. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л., Волох Д. С. та ін. Висвітлення окремих аспектів засобів для лікування ран і ранової інфекції: історико-еволюційний підхід // *Фітотерапія. Часопис.* – 2020 – № 2. – С. 43–47. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-43>

7. Тарасенко В. О., Давтян Л. Л. Дослідження фізико-хімічних показників крему комплексної дії для лікування ранового процесу поранених військовослужбовців // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2018. – Т. 11, № 1/26. – С. 69–73. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)

8. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

9. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. – Київ: Держспоживстандарт України, 2009. – 11 с.

References

1. Brown H. L., Clayton A., Stephens P. The role of bacterial extracellular vesicles in chronic wound infections: Current knowledge and future challenges // *Wound. Repair. Regen.* – 2021. – V. 29, N 6. – P. 864–880. <https://doi.org/10.1111/wrr.12949>

2. Yenilmez M. I. Economic and Social Consequences of Population Aging the Dilemmas and Opportunities in the Twenty-First Century // *Appl. Res. Quality Life.* – 2015. – V. 10. – P. 735–752. <https://doi.org/10.1007/s11482-014-9334-2>

3. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board: Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 225–231. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2253>

4. Hinchcliffe R. J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – V. 28, Suppl. 1. – P. 179–217. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2249>

5. Kovalenko O. M., Kovalenko A. O., Osadcha O. I. Vpliv ranovih pokrittiv na pH rani pri poverhnevih opikah // *Klin. hirurgiya.* – 2017. – № 2. – С. 28–30.

6. Tarasenko V. O., Davtian L. L., Voloh D. S. *ta in.* Visvitlennya okremih aspektiv zasobiv dlya likuvannya ran i ranovoyi infekciyi: istoriko-evolyucijnij pidhid // *Fitoterapiya. Chasopis.* – 2020 – № 2. – С. 43–47. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-43>

7. Tarasenko V. O., Davtyan L. L. Doslidzhennya fiziko-himichnih pokaznikov kremu kompleksnoyi diyi dlya likuvannya ranovogo procesu poranenihi vijskovosluzhbovciv // *Akt. pitannya farmats. med. nauki ta praktiki.* – 2018. – T. 11, № 1/26. – С. 69–73. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)

8. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

9. DSTU 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01]. Вид. офіц. – Київ: Держспоживстандарт України, 2009. – 11 с.

Надійшла до редакції 8 червня 2022 р.

Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

А. В. Луцька (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

А. О. Дроздова (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЛЯ ВИБОРУ ОСНОВИ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ МАЗІ

Ключові слова: мацева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

АН О Т А Ц І Я

Рациональне лікування ран є актуальною проблемою сучасності, особливо в період військових дій. Практика показала, що на сьогодні не існує універсального метода місцевого лікування ран. Тому необхідний диференційований підхід до створення лікарських засобів для місцевого лікування ранового процесу. Серед лікарських форм для місцевого застосування м'які лікарські засоби є зручною лікарською формою для місцевого застосування. Завдяки допоміжним речовинам, що входять до складу м'яких лікарських засобів, можна врегулювати вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, що, в свою чергу, забезпечує лікувальну дію препарату. Технологія виготовлення препарату, що включає обґрунтування температурного режиму виготовлення лікарських засобів, дослідження їхніх фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей, впливає на терапевтичну ефективність лікарського засобу.

Метою роботи стало дослідження структурно-механічних властивостей модельних зразків для вибору основи фармацевтичної композиції у формі мазі. Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі емульсії олія/вода (о/в) та вода/олія (в/о).

Вимірювання реологічних параметрів мазевих основ та їхньої однорідності здійснювали за методами Державної фармакопеї України (2.2.10 та ДФУ 1 у Додатку І). Дослідження термостабільності та колоїдної стабільності виконували згідно з ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. [Чинний від 2009-01-01].

Виконано реологічні дослідження модельних зразків мазевих основ безпосередньо після їх виготовлення та вивчено їхні фізико-хімічні властивості (однорідність, термостабільність та колоїдну стабільність) як після виготовлення, так і впродовж 6 міс зберігання за кімнатної температури. Доведено, що всі зразки мають пружно-пластично-в'язкі властивості, тиксотропність та здатність добре намащуватись, однорідність та термо- і колоїдну стабільність.

Вивчення структурно-механічних властивостей модельних основ свідчить, що ці зразки основ можуть бути використані як носії лікарських речовин у разі розроблення м'яких лікарських засобів.

Перспективою цього дослідження є вивчення осмотичних властивостей модельних зразків із метою вибору основи, що за медико-біологічними вимогами буде відповідати певній фазі ранового процесу.

A. V. Lutska (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>),

A. O. Drozdova (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

STUDY OF STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES FOR CHOOSING THE BASIS OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN OINTMENT FORM

Key words: cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

ABSTRACT

Rational treatment of wounds is a pressing problem of our time, especially during hostilities. Practice has shown that currently there is no universal method of local wound healing. Therefore, a differentiated approach to the development of drugs for the local treatment of the wound process is needed. Among the dosage forms for topical use, soft drugs are a convenient dosage form for topical use. Thanks to the excipients which are a part of soft medicines, it is possible to regulate release of active pharmaceutical ingredients that, in turn, provides medical action of drug. The technology of drug preparation, which includes the substantiation of the temperature regime of drug production, the study of their physico-chemical and structural-mechanical properties affects the therapeutic efficacy of the drug.

The aim of the work was to study the structural and mechanical properties of model samples for choosing the basis of the pharmaceutical composition in the form of an ointment.

The object of the study were model samples of bases made on the basis of oil/water emulsion and water/oil. Measurements of rheological parameters of ointment bases and their homogeneity were performed according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (2.2.10 and SPU 1 in Annex I).

Studies of thermal stability and colloidal stability were performed according to DSTU 4765: 2007. Cosmetic creams. General technical conditions. [Effective from 2009-01-01]. Rheological studies of model samples of ointment bases immediately after their manufacture and their physicochemical properties (homogeneity, thermal stability and colloidal stability) both after fabrication and during 6 months of storage at room temperature. It is proved that all samples have elastic-plastic-viscous properties, thixotropy and ability to lubricate well, homogeneity and thermal and colloidal stability.

The study of the structural and mechanical properties of model bases has shown that these samples of bases can be used as carriers of drugs in the development of soft drugs.

The prospect of this study is to study the osmotic properties of model samples in order to choose the basis that the medical and biological requirements will meet a certain phase of the wound process.

Електронна адреса для листування з авторами: drozdova82@ukr.net

(Дроздова А. О.)

**ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПРОФІЛІ РОЗЧИНЕННЯ
ГРАНУЛ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З НІМЕСУЛІДОМ****Ключові слова:** німесулід, гранули для оральної суспензії, профілі розчинення,
умови дослідження, змінні складуК. V. TARAPON (<https://orcid.org/0000-0002-4792-5313>),О. V. TRYHUBCHAK (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

«Farmak» JSC, Kyiv

**INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL FACTORS ON THE DISSOLUTION PROFILE
OF GRANULES FOR ORAL SUSPENSION WITH NIMESULIDE****Key words:** nimesulide, granules for oral suspension, dissolution profiles, study conditions,
compositional variables

Для прогнозування поведінки лікарського препарату в організмі та встановлення його ефективності досліджують профілі розчинення *in vitro*. Ці випробування виконують для твердих лікарських форм (ЛФ) із метою підбору складу, доведення еквівалентності *in vitro* перед дослідженнями *in vivo*, а також у разі внесення деяких змін до складу та технології препарату [1–3].

Розроблення методик для оцінювання та порівняння профілів розчинення, а саме, підбір приладу, умов, середовища, параметрів та методики аналізу діючої речовини, відрізняється в кожному конкретному випадку, для кожного препарату. Важливим етапом цієї розробки є те, що розроблена методика має бути дискримінаційною (тобто мати диференціюючу здатність), реагувати на зміни тих чи інших параметрів у препараті, що особливо важливо у разі підбору складу [4–7].

Дослідження профілів вивільнення здійснюють у спеціально підібраних середовищах та умовах, на приладах для розчинення, що можуть бути представлені різними типами. Вибір середовища та умов розчинення залежить від класу біофармацевтичної системи класифікації (БСК) діючої речовини або речовин, що входять до складу препарату [8, 9]. Так, для речовин I або III класу БСК (легко розчинні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ)) як середовища зазвичай використовуються буферні розчини рН 1,2; 4,5 та 6,8 [4, 10]. Але стандартні середовища не завжди підходять для проведення дослідження профілів розчинення, особливо для препаратів, що містять діючу речовину II або IV класу БСК (малорозчинний АФІ).

У цій роботі як модельну речовину обрано німесулід, що є малорозчинною речовиною II класу БСК, коли біодоступність обмежується тільки розчиненням [11–13]. Німесулід є одним із найзастосовуваніших на практиці нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ), що використовують для купування болю, запалення, лихоманки, у разі терапії хронічного больового синдрому та захворювань опорно-рухового апарату. Цей лікарський засіб характеризується коротким періодом напіввиведення, в зв'язку з чим його застосовують двічі на добу, що, в свою чергу, особливо за тривалого використання, може призвести до розвитку побічних реакцій [14, 15].

Профіль вивільнення діючої речовини також залежить від ЛФ. Гранули для оральної суспензії характеризуються високою біодоступністю, оскільки розпадається у воді поза ротовою порожниною, тому швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Ця ЛФ компактна, зручна в прийомі, зберіганні та транспортуванні. Для гра-

нул для оральної суспензії необхідні підтвержені точність дозування та швидкість вивільнення діючої речовини [16].

Із метою поліпшення розчинності важкорозчинної чи практично нерозчинної лікарської речовини застосовують поверхнево-активні речовини (ПАР), що мають високе значення гідрофільно-ліпофільного балансу. Ці речовини часто називають солубілізаторами. Солубілізація – процес мимовільного переходу нерозчинної у воді речовини в розведений водяний розчин ПАР з утворенням термодинамічно стійкої системи. З підвищенням гідрофільно-ліпофільного балансу поліпшуються гідрофільні властивості ПАР, що супроводжується зростанням їхньої розчинності у воді [17].

ПАР класифікують як аніонні (наприклад лаурилсульфат натрію [SLS]), катіонні (наприклад цетилтриметиламонію бромід [СТАВ]), цвітер-іонні (наприклад алкілбетаїн), або неіонні (наприклад Tween). Під час вибору оптимального середовища розчинення важливо враховувати фізико-хімічні характеристики поверхнево-активної речовини, іонну силу середовища та природу буферної системи залежно від типу досліджуваного препарату [18].

Метою роботи було встановлення оптимальних умов визначення профілів розчинення Німесулід, гранул для оральної суспензії (що містять 100 мг діючої речовини німесулід), та дослідження впливу змінних складу допоміжних речовин на вивільнення АФІ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були гранули для оральної суспензії, виготовлені на основі німесулід. В ході експерименту використовували субстанцію німесулід фірми «Unimark Remedies Ltd», Індія; «Aarti Drugs Limited», Індія та «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія. До складу препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, включали крохмаль кукурудзяний. Солубілізатором виступав макрогол 20 (поліетиленгліколь) цетостеариловий ефір. Як препарат порівняння використовували Аулін, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, виробництва «Angelini Pharma», Чехія, що містить такий самий склад.

Розмір частинок АФІ визначали за допомогою лазерного дифракційного аналізатора часток Mastersizer 3000 виробництва Malvern, Великобританія, згідно з фармакопейною методикою (ДФУ, 2.9.31) [19].

Дослідження профілів розчинення об'єктів здійснювали на приладі для розчинення з лопаттю ERWEKA DT 820 (фірма ERWEKA GmbH, Німеччина) зі швидкістю обертання 50 об/хв за методикою Державної фармакопеї України (2.9.3). Об'єм середовища розчинення становив 900 мл. Визначення кількості німесулід здійснювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) на хроматографі зі спектрофотометричним детектором Agilent 1260 (фірма Agilent Technologies, USA) [19, 20].

Результати дослідження та обговорення

Під час дослідження профілів розчинення препарату Аулін, гранули для оральної суспензії, враховували, що субстанція німесулід є слабкою кислотою з низькою розчинністю у воді. Тому використання стандартних середовищ із низькими значеннями рН (1,2 та 4,5) для порівняння профілів розчинення є неприйнятним. Дослідження виконували в діапазоні рН 6,8–7,8. Результати дослідження профілів у середовищах рН 6,8, 7,5 та 7,8 (фосфатні буферні розчини) подано на рис. 1.

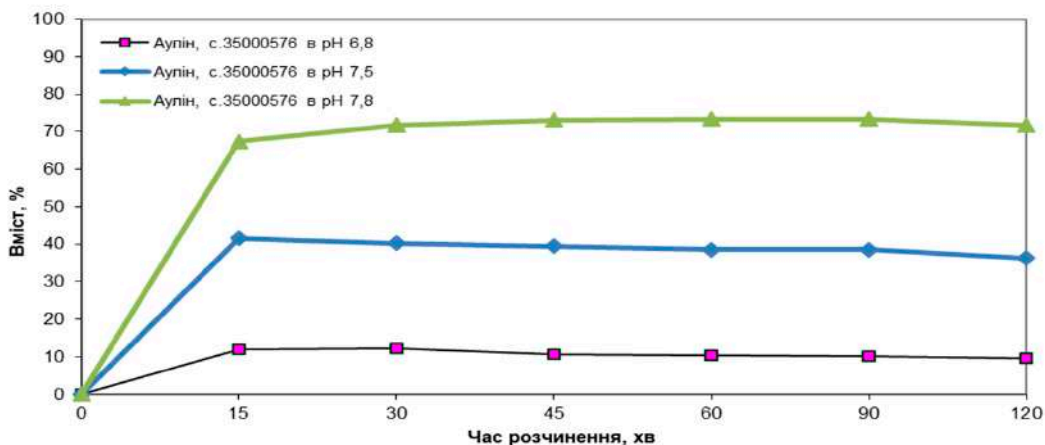


Рис. 1. Профілі розчинення Ауліну, гранул для оральної суспензії, в середовищах рН 6,8, рН 7,5 та рН 7,8

Як свідчать наведені дані, підвищення рН середовища не призвело до поліпшення профілю розчинення та повного вивільнення діючої речовини. Вивільнення становило: в рН 6,8 – близько 10%, у рН 7,5 – близько 40% та в рН 7,8 – близько 70% вивільнення протягом 2-х год.

Для підвищення розчинності лікарського засобу, а також для дотримання умови sink condition було використано додавання поверхнево-активних речовин (ПАР). Sink condition – це здатність середовища розчинення розчинити щонайменше у 3 рази більшу кількість діючої речовини від кількості, що міститься у лікарській формі.

При цьому використовували аніонні (натрію лаурилсульфат (SLS)) та неіонні (твін 80) ПАР. Було апробовано такі середовища розчинення:

- фосфатний буферний розчин рН 7,4 із додаванням 1% твіну 80;
 - фосфатний буферний розчин рН 7,4 із додаванням 0,5% твіну 80;
 - фосфатний буферний розчин рН 6,8 із додаванням 1% твіну 80;
 - фосфатний буферний розчин рН 6,8 із додаванням 0,5% натрію лаурилсульфату.
- Одержані профілі розчинення подано на рис. 2–5.

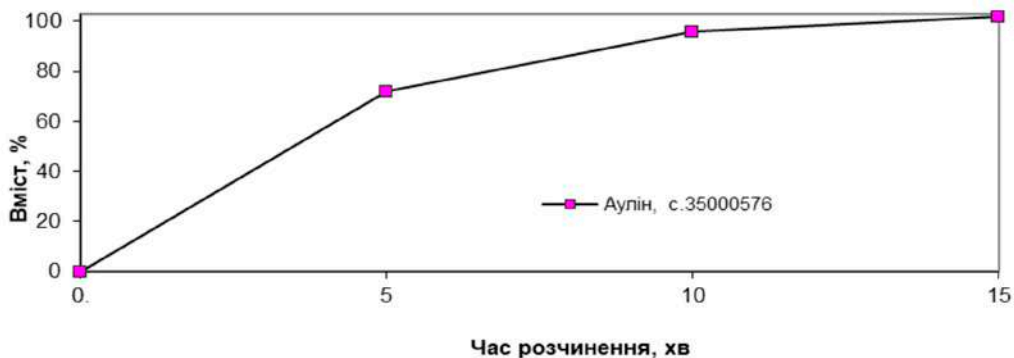


Рис. 2. Профілі розчинення Ауліну, гранул для оральної суспензії, в середовищі рН 7,4 із додаванням 1% твіну 80

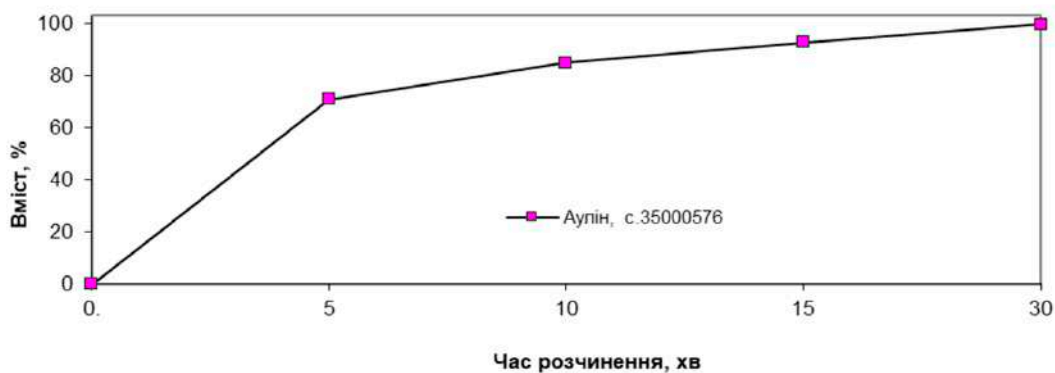


Рис. 3. Профілі розчинення Ауліну, гранул для оральної суспензії, в середовищі рН 7,4 із додаванням 0,5% твіну 80

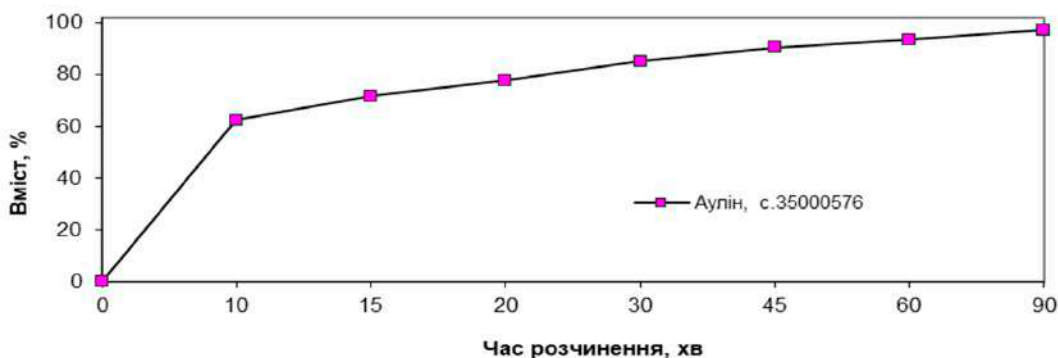


Рис. 4. Профілі розчинення Ауліну, гранул для оральної суспензії, в середовищі рН 6,8 із додаванням 1% твіну 80

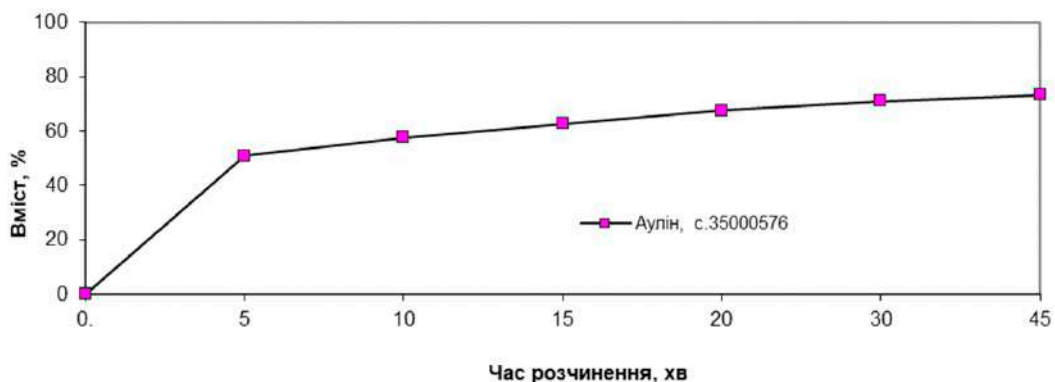


Рис. 5. Профілі розчинення Ауліну, гранул для оральної суспензії, в середовищі рН 6,8 із додаванням 0,5% натрію лаурилсульфату

Виходячи з наведених даних, найкращий профіль розчинення з поступовим, майже повним вивільненням діючої речовини, спостерігали в середовищах рН 6,8+1% твін 80 та рН 7,4 + 0,5% твін 80. Ці середовища обрано як оптимальні для подальшого порівняння профілів розчинення об'єктів дослідження.

Профілі розчинення залежать від розміру частинок АФІ. В табл. 1 наведено порівняльні результати визначення розміру частинок АФІ німесуліді.

Розмір частинок активного фармацевтичного інгредієнта німесулід

Розмір частинок	АФІ німесулід фірми Unimark Remedies Ltd.	АФІ німесулід фірми Aarti Drugs Limited	АФІ німесулід фірми Mangalam Drugs and Organics Ltd.
Серія препарату	1	2	3
D (10)	2,92 ± 0,75 мкм	1,28 ± 0,51 мкм	1,67 ± 0,48 мкм
D (50)	16,70 ± 1,93 мкм	4,22 ± 1,70 мкм	4,79 ± 0,62 мкм
D (90)	64,0 ± 8,4 мкм	10,8 ± 3,1 мкм	13,9 ± 2,7 мкм

Примітка: $n = 6$, $p = 95\%$.

Аналіз свідчить, що німесулід фірми «Unimark Remedies Ltd», Індія характеризується крупнішим розміром частинок порівняно з іншими субстанціями, що відповідають вимогам до мікронізованої субстанції D (90) < 30 мкм.

Із кожного АФІ було напрацьовано серії препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, які мають однаковий склад, але відрізняються за розміром частинок АФІ. Результати дослідження їхніх профілів розчинення порівняно з Ауліном, гранулами для оральної суспензії, в критичному середовищі рН 6,8 із додаванням 1% твіну 80 подано на рис. 6.

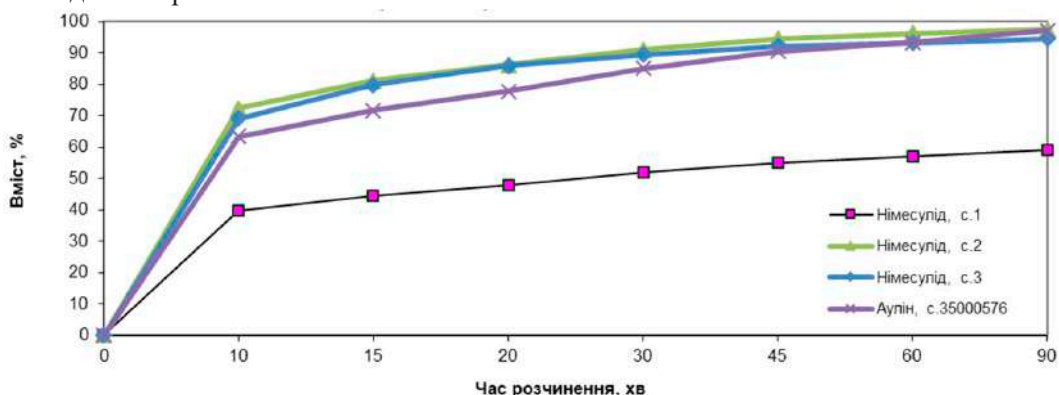


Рис. 6. Залежність профілів розчинення Німесулід, гранул для оральної суспензії, від розміру частинок активного фармацевтичного інгредієнта

Як свідчать дані рис. 6, профілі розчинення с. 1 з АФІ німесулід фірми «Unimark Remedies Ltd», Індія, знаходяться нижче препарату порівняння. При цьому фактор подібності f_2 рівний 24,5. Тобто субстанція із розміром частинок D (90) = 64 мкм не підходить для цієї лікарської форми. Подібність профілів розчинення досліджуваного засобу та препарату порівняння забезпечують АФІ фірм «Aarti Drugs Limited», Індія, та «Mangalam Drugs and Organics Ltd», Індія, з розміром частинок D (90) < 30 мкм. Для них фактор подібності f_2 становить більше 50: с. 2 – 58,9 і с. 3 – 63,6. Отже, можна зробити висновок, що розмір частинок АФІ німесулід D (90) < 30 мкм забезпечує відповідність профілю розчинення розробленого препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, профілю розчинення препарату порівняння Аулін, гранули для оральної суспензії.

Наступним етапом було вивчення розчинності залежно від змінних складу. Експериментально підтверджено, що на профілі розчинення впливає кількість крохмалю кукурудзяного, який у цьому випадку має властивості дезінтегранта. Його введено до складу грануляту в різних кількостях відповідно до табл. 2. Результати дослідження залежності профілів розчинення від кількості крохмалю кукурудзяного у складі препарату подано в табл. 2 та на рис. 7.

Результати дослідження впливу кількості крохмалю кукурудзяного на розчинення препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії

Кількість крохмалю кукурудзяного	0,5%	2%	3%	10%
Серія препарату	4	5	6	7
Фактор подібності в середовищі рН 6,8 + 1% твін 80 ($n = 12, p = 95\%$)	72,6	49,8	43,2	44,9

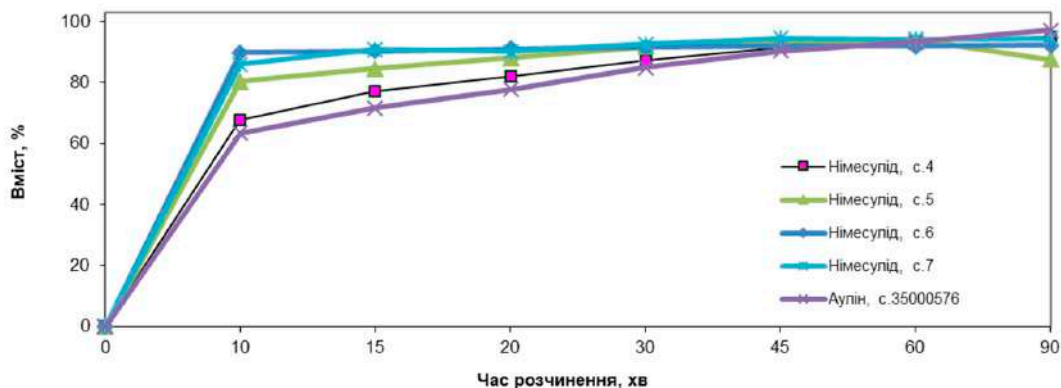


Рис. 7. Залежність профілів розчинення препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, від кількості крохмалю кукурудзяного

Одержані дані свідчать, що збільшення кількості крохмалю кукурудзяного у складі препарату пришвидшує розчинення гранул і, як наслідок, піднімає перші точки профілю вивільнення АФІ, знижуючи фактор подібності f_2 менше 50. Використання 0,5% крохмалю кукурудзяного забезпечує профіль розчинення найближчий до препарату порівняння.

Вплив кількісного вмісту макроголу 20 (поліетиленгліколю) цетостеарилового ефіру на профілі розчинення було встановлено експериментально шляхом напрацювання 3 серій препарату (табл. 3).

Результати дослідження впливу кількості поліетиленгліколю цетостеарилового ефіру на розчинення та кількісний вміст препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії

Кількість поліетиленгліколю цетостеарилового ефіру	0,5%	0,8%	1,0%
Серія препарату	8	9	10
Фактор подібності в середовищі рН 6,8 + 1% твін 80 ($n = 12, p = 95\%$)	64,6	76,1	78,5
Кількісне визначення німесуліду (від 95% до 105%) ($n = 3, p = 95\%$)	93,7%	96,7%	97,5%

У разі введення 0,5% поліетиленгліколю цетостеарилового ефіру в серії 8 профіль вивільнення препарату знаходиться нижче від препарату порівняння, повного вивільнення в кінцевій точці не відбулося. Використання його 0,8% від складу препарату в серії 9 супроводжується кращою подібністю профілю вивільнення. Максимальна подібність між профілями вивільнення є у разі додавання 1,0% поліетиленгліколю цетостеарилового ефіру в серії 10 (рис. 8).

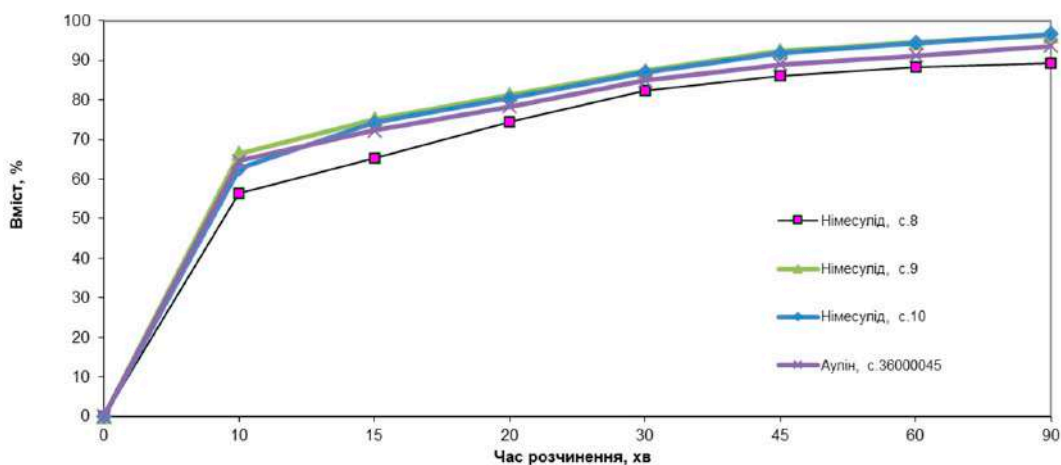


Рис. 8. Залежність профілів розчинення препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, від кількості макрогону 20 (поліетиленгліколю) цетостеарилового ефіру

За профілями розпадання усі серії препарату аналогічні препарату порівняння і відповідають встановленим вимогам, проте кількісне визначення с. 8 знаходиться нижче допустимих меж. Для с. 10, де до складу входить 1% поліетиленгліколю цетостеарилового ефіру, спостерігається найбільша подібність за профілями розчинення і відбувається повне вивільнення АФІ. Отже, для забезпечення відповідності профілів розчинення як солюбілізатор доцільно додавати макрогон 20 (поліетиленгліколь) цетостеариловий ефір у кількості 1% від загальної маси.

Висновки

1. У результаті роботи вивчено вплив умов дослідження, а саме середовища розчинення, на профілі вивільнення Ауліну, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г. Оптимальними середовищами обрано рН 6,8+1% твін 80 та рН 7,4 + 0,5% твін 80.
2. За результатами виконаних експериментів встановлено, що розмір частинок АФІ німесуліду $D(90) < 30$ мкм забезпечує відповідність профілів розчинення препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, профілям розчинення препарату порівняння.
3. Збільшення кількості крохмалю кукурудзяного у складі препарату пришвидшує розчинення гранул і, як наслідок, піднімає перші точки профілю вивільнення АФІ. Використання 0,5% крохмалю кукурудзяного у складі препарату як допоміжної речовини забезпечує профіль розчинення найближчий до препарату порівняння.
4. Для повного вивільнення АФІ як солюбілізатор доцільно додавати 1% макрогону 20 (поліетиленгліколю) цетостеарилового ефіру.

Список використаної літератури

1. Muselík J., Komersová A., Kubová K. et al. A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare *In Vitro* Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13, Iss. 10. – P. 1703–1715. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101703>
2. Hoffelder T. Comparison of Dissolution Profiles: A Statistician's Perspective // *Therapeutic innovation & regulatory science*. – 2018. – V. 52, Iss. 4. – P. 423–429. <https://doi.org/10.1177/2168479017749230>
3. Siew A. Understanding Dissolution Testing // *Pharmac. Technol.* – 2017. – V. 41, Iss. 6. – P. 48–52.
4. Настанова Лікарські засоби: дослідження біоеквівалентності. Ст-н МОЗ України 42-7.3:2020 / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2020. – 86 с.
5. Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action: EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017 / Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) Quality Working Party (QWP), 2017. – 10 p.

6. Gray V. A. Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes // *AAPS Pharm. Sc. Tech.* – 2018. – V. 19, Iss. 8. – P. 3328–3332. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1197-7>
7. Flanagan T., Mann J. Dissolution Universal Strategy Tool (DUST): A Tool to Guide Dissolution Method Development Strategy // *Dissolution Technologies.* – 2019. – V. 26, Iss. 3. – P. 6–17. <https://doi.org/10.14227/DT260319P6>
8. Guidelines on the investigation of bioequivalence: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. European Medicines Agency, 2010. – 27 p.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers: EMA/CHMP/ICH/493213/2018. European Medicines Agency, 2020. – 22 p.
10. Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances: Guidance for Industry / U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2018.
11. Simionato L. D., Petrone L., Baldut M. et al. Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina // *Saudi Pharmacy. J. (SPJ).* – 2018. – V. 26, Iss. 4. – P. 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.01.015>
12. Hanif M., Shoaib M. H., Yousuf R. I. et al. Development of *in vitro* – *in vivo* correlations for newly optimized Nimesulide formulations // *Plos. One.* – 2018. – V. 13, Iss. 8. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203123>
13. Kolla S. B., Vallabhaneni M. R., Puttagunta S. B. et al. Design of Experiments Approach to Discriminatory Dissolution Method Development of Poorly Soluble Drug in Immediate Release Dosage Form // *Indian J. Pharmac. Educ. Res.* – 2019. – V. 53, Iss. 3. – P. 435–445.
14. Pikhlak A. E. Efficacy and Safety of Nimesulide in the Complex Treatment of Patients with Knee and Hip Osteoarthritis // *EC Orthopaedics.* – 2018. – V. 9. – P. 12–18.
15. Зазірний І. М. Ефективність застосування препарату Німедар в ортопедичній практиці // *Травма.* – 2018. – Вип. 19, № 2. – С. 29–35.
16. Ola M., Bhaskar R., Patil P. Dry syrup: An overview // *Indian J. Pharmac. Biol. Res.* – 2018. – V. 6, Iss. 03. – P. 30–38. <https://doi.org/10.30750/ijpbr.6.3.5>
17. Vinarov Z., Katev V., Radeva D. et al. Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilize molecular structure // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2018. – V. 44, N 4. – P. 677–686. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1408642>
18. Bou-Chacra N., Melo K. J. C., Morales I. A. C. et al. Evolution of Choice of Solubility and Dissolution Media After Two Decades of Biopharmaceutical Classification System // *The AAPS J.* – 2017. – V. 19. – P. 989–1001. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0085-5>
19. Державна фармакопея України: Т. 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1130 с.
20. European Pharmacopoeia current hot topics / European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). – Strasbourg: Council of Europe, 2016. – 21 p.

References

1. Muselik J., Komersová A., Kubová K. et al. A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare *In Vitro* Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products // *Pharmaceutics.* – 2021. – V. 13, Iss. 10. – P. 1703–1715. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101703>
2. Hoffelder T. Comparison of Dissolution Profiles: A Statistician's Perspective // *Therapeutic innovation & regulatory science.* – 2018. – V. 52, Iss. 4. – P. 423–429. <https://doi.org/10.1177/2168479017749230>
3. Siew A. Understanding Dissolution Testing // *Pharmac. Technol.* – 2017. – V. 41, Iss. 6. – P. 48–52.
4. Nastanova Likars'ki zasoby: doslidzhennya bioekvivalentnosti. Ct-n MOZ Ukrayiny 42-7.3:2020 / Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrayiny. – Kyiv, 2020. – 86 s.
5. Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action: EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017 / Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP) Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP) Quality Working Party (QWP), 2017. – 10 p.
6. Gray V. A. Power of the Dissolution Test in Distinguishing a Change in Dosage Form Critical Quality Attributes // *AAPS Pharm. Sc. Tech.* – 2018. – V. 19, Iss. 8. – P. 3328–3332. <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1197-7>
7. Flanagan T., Mann J. Dissolution Universal Strategy Tool (DUST): A Tool to Guide Dissolution Method Development Strategy // *Dissolution Technologies.* – 2019. – V. 26, Iss. 3. – P. 6–17. <https://doi.org/10.14227/DT260319P6>
8. Guidelines on the investigation of bioequivalence: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. European Medicines Agency, 2010. – 27 p.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers: EMA/CHMP/ICH/493213/2018. European Medicines Agency, 2020. – 22 p.
10. Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances: Guidance for Industry / U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2018.

11. *Simionato L. D., Petrone L., Baldut M. et al.* Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina // *Saudi Pharmacy. J. (SPJ)*. – 2018. – V. 26, Iss. 4. – P. 578–584. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.01.015>
12. *Hanif M., Shoaib M. H., Yousuf R. I. et al.* Development of *in vitro* – *in vivo* correlations for newly optimized Nimesulide formulations // *Plos. One.* – 2018. – V. 13, Iss. 8. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203123>
13. *Kolla S. B., Vallabhaneni M. R., Puttagunta S. B. et al.* Design of Experiments Approach to Discriminatory Dissolution Method Development of Poorly Soluble Drug in Immediate Release Dosage Form // *Indian J. Pharmac. Educ. Res.* – 2019. – V. 53, Iss. 3. – P. 435–445.
14. *Pikhlak A. E.* Efficacy and Safety of Nimesulide in the Complex Treatment of Patients with Knee and Hip Osteoarthritis // *EC Orthopaedics.* – 2018. – V. 9. – P. 12–18.
15. *Zazirnyy I. M.* Efektyvnist' zastosuvannya preparatu Nimedar v ortopedychniy praktytsi // *Travma.* – 2018. – Vyp. 19, № 2. – S. 29–35.
16. *Ola M., Bhaskar R., Patil P.* Dry syrup: An overview // *Indian J. Pharmac. Biol. Res.* – 2018. – V. 6, Iss. 03. – P. 30–38. <https://doi.org/10.30750/ijpbr.6.3.5>
17. *Vinarov Z., Katev V., Radeva D. et al.* Micellar solubilization of poorly water-soluble drugs: effect of surfactant and solubilize molecular structure // *Drug Development and Industrial Pharmacy.* – 2018. – V. 44, N 4. – P. 677–686. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1408642>
18. *Bou-Chacra N., Melo K. J. C., Morales I. A. C. et al.* Evolution of Choice of Solubility and Dissolution Media After Two Decades of Biopharmaceutical Classification System // *The AAPS J.* – 2017. – V. 19. – P. 989–1001. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0085-5>
19. Derzhavna farmakopeya Ukrainy: T. 1 / DP «Ukrayins'kyy naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kykh zasobiv». – Kharkiv: DP «Ukrayins'kyy naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kykh zasobiv», 2015. – 1130 s.
20. European Pharmacopoeia current hot topics / European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). – Strasbourg: Council of Europe, 2016. – 21 p.

Надійшла до редакції 25 травня 2022 р.
Прийнято до друку 10 червня 2022 р.

К. В. Тарапон (<https://orcid.org/0000-0002-4792-5313>),
О. В. Тригубчак (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)
АТ «Фармак», м. Київ

ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПРОФІЛІ РОЗЧИНЕННЯ ГРАНУЛІ ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З НІМЕСУЛІДОМ

Ключові слова: німесулід, гранули для оральної суспензії, профілі розчинення, умови дослідження, змінні складу

А Н О Т А Ц І Я

Для прогнозування поведінки препарату в організмі та встановлення його ефективності досліджують профілі розчинення *in vitro*. Вибір середовища та умов розчинення залежить від класу біофармацевтичної системи класифікації діючої речовини або речовин, що входять до складу препарату. У цій роботі як модельну речовину обрано німесулід, що є малорозчинною речовиною II класу біофармацевтичної системи класифікації, коли біодоступність обмежується тільки розчиненням.

Метою роботи стало встановлення оптимальних умов визначення профілів розчинення Німесуліду, гранул для орального розчину, 100 мг/2 г, та дослідження впливу змінних складу на вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Об'єктом дослідження були гранули для оральної суспензії, виготовлені на основі німесуліду. В ході експерименту використовували субстанцію німесуліду 3 фірми виробників, крохмаль кукурудзяний і макрогол 20 (поліетиленгліколь) цетостеариловий ефір. Розмір частинок субстанцій досліджували методом лазерної дифракції. Визначення вивільнення німесуліду здійснювали методом ВЕРХ.

Представлено результати дослідження профілів розчинення препарату Аулін, гранули для оральної суспензії, в середовищах рН 6,8, 7,5 та 7,8, де діюча речовина повністю не вивільнялася. Для підвищення розчинності лікарського засобу використано додавання поверхнево-активних речовин. Експериментально підтверджено, що у разі використання активного фармацевтичного інгредієнта активного з розміром частинок $D(90) = 64$ мкм профілі вивільнення знаходяться нижче препарату порівняння. Подібність профілів розчинення досліджуваного засобу та препарату порівняння забезпечують активні фармацевтичні інгредієнти з розміром частинок $D(90) < 30$ мкм. Наведено дані залежності профілю розчинення від кількостей крохмалю кукурудзяного та макроголу 20 (поліетиленгліколю) цетостеарилового ефіру, встановлено їх оптимальний вміст у складі препарату.

В результаті роботи вивчено вплив умов дослідження на профілі розчинення Ауліну, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г. Оптимальними середовищами обрано рН 6,8 + 1% твін 80 та рН 7,4 + 0,5% твін 80. За результатами проведених експериментів встановлено, що розмір частинок активного фармацевтичного інгредієнта німесуліду $D(90) < 30$ мкм забезпечує відповідність препарату Німесулід, гранули для оральної суспензії, 100 мг/2 г, за профілями розчинення. Збільшення кількості крохмалю кукурудзяного у складі препарату пришвидшує розчинення гранул і, як наслідок, піднімає перші точки

профілю вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту. Використання 0,5% крохмалю кукурудзяного забезпечує профіль розчинення найближчий до препарату порівняння. Для повного вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту як солюбілізатор доцільно додавати 1% макроголу 20 (поліетиленгліколю) цетостеарилового ефіру.

K. V. Tarapon (<https://orcid.org/0000-0002-4792-5313>),

O. V. Tryhubchak (<https://orcid.org/0000-0001-9140-3064>)

Farmak JSC, Kyiv

INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL FACTORS ON THE DISSOLUTION PROFILE OF GRANULES FOR ORAL SUSPENSION WITH NIMESULIDE

Key words: nimesulide, granules for oral suspension, dissolution profiles, study conditions, compositional variables

A B S T R A C T

In vitro dissolution profiles are investigated to predict the behavior of the drug in the body and to establish its effectiveness. The choice of medium and dissolution conditions depends on the class of BSC of the active substance or substances that are part of the drug. In this work, nimesulide was chosen as a model substance, which is a sparingly soluble substance of class II BSC, when bioavailability is limited only by dissolution.

The aim of the work was to establish optimal conditions for determining the dissolution profiles of Nimesulide, granules for oral solution, 100 mg/2 g and to study the effect of compositional variables on the release of API.

The subject of the study was granules for oral suspension, made on the basis of nimesulide. In the experiment used the substance nimesulide 3 manufacturers, corn starch and macrogol 20 (polyethylene glycol) cetostearyl ether. The particle size of the substances was investigated by laser diffraction. Determination of nimesulide release was performed by HPLC.

The results of the study of the dissolution profiles of the drug Aulin, granules for oral suspension in pH 6.8, 7.5 and 7.8, where the active substance is not completely released. The addition of surfactants was used to increase the solubility of the drug. It has been experimentally confirmed that when using API nimesulide with a particle size $D(90) = 64 \mu\text{m}$, the release profiles are below the comparison drug. The similarity of the dissolution profiles of the test agent and the comparison drug provide API with a particle size $D(90) < 30 \mu\text{m}$. The dependence of the dissolution profile on the amounts of corn starch and macrogol 20 (polyethylene glycol) of cetostearyl ether is given, their optimal content in the composition of the drug is established.

In the result of the work, the influence of research conditions on the dissolution profile of Aulin, granules for oral suspension, 100 mg/2 g was studied. pH 6.8 + 1% tween 80 and pH 7.4 + 0.5% tween 80 were chosen as optimal media. Experiments showed that the particle size of API nimesulide $D(90) < 30 \mu\text{m}$ ensures compliance with the drug Nimesulide, granules for oral suspension, 100 mg/2 g by dissolution profiles. Increasing the amount of corn starch in the composition of the drug accelerates the dissolution of the granules and, as a consequence, raises the first points of the release profile of API. The use of 0.5% corn starch provides the dissolution profile closest to the comparison drug. To completely release API as a solubilizer, it is advisable to add 1% macrogol 20 (polyethylene glycol) cetostearyl ether.

Електронна адреса для листування з авторами: k.tarapon@farmak.ua

(Тарапон К. В.)

**РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ОСНОВ
ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****Ключові слова:** мазева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивостіТ. М. OSTASHCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),А. О. DROZDOVA (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv***RHEOLOGICAL STUDIES OF SOME MODEL SAMPLES OF BASES FOR
MANUFACTURING SOFT DRUGS****Key words:** cream base, the emulsion, the oil phase, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

Місцеве та загальне лікування ран не є конкуруючими методами, а лише доповнюють одне одного, чим прискорюють досягнення швидкого позитивного результату [1].

Основними напрямками у лікуванні рани є: боротьба із ранніми ускладненнями, профілактика та лікування інфекції, досягнення загоєння у найкоротші терміни, повне відновлення функції пошкоджених тканин та органів. Тобто тактика лікування ранового процесу залежить від характеру, локалізації рани, обсягу та давності ушкодження [2, 3].

Лікування ран (зокрема і гнійних ран) складається з місцевого та загального, а характер лікування визначається фазою ранового процесу [4].

Найважливішим компонентом лікування ран є антибактеріальна терапія. Показаннями її призначення є великі гнійні рани, відкриті переломи, обтяжуючі обставини поранення (забруднення ґрунтом, роздавлювання, кровотечі, тривале накладення джгута тощо) [2, 3, 5]. Слід дотримуватися загальноприйнятих принципів антибіотикотерапії [2, 6]:

- правильний вибір препаратів з урахуванням природної та набутої резистентності виявлених чи передбачуваних (до отримання результатів бактеріологічного дослідження) збудників;
- застосування оптимальних доз препаратів для досягнення адекватної терапевтичної концентрації у вогнищі інфекції;
- оптимальні способи та кратність введення препаратів;
- адекватна тривалість курсів лікування;
- обґрунтована ритмічна заміна антибактеріальних засобів або їх призначення в допустимих комбінаціях, що підсилюють терапевтичний ефект.

Місцеве лікування у першій фазі ранового процесу спрямовано на боротьбу з мікроорганізмами, прискорення процесів очищення та зниження проявів запальної реакції. У першій фазі ранового процесу (фаза запалення) доцільно застосовувати антисептики (розчини діоксидину, йодопірону, хлоргексидину, хлорофіліпту). При збільшенні ексудації рани препаратами вибору стають м'які лікарські засоби на гідрофільній, емульсійній основі [1, 3, 5]. Тобто, у разі лікування ран велике значення мають не тільки медичні аспекти, але й фармацевтичні. Від останніх залежить ефективність лікування ран.

Метою роботи стало виконання реологічних досліджень деяких модельних основ для створення м'якого лікарського засобу антимікробної дії для лікування ранових процесів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі полімерних сполук (зразки 1–5) та емульсій I роду (зразки 6–10 олія/вода, о/в). За дисперсологічною характеристикою модельні зразки 1–5 представляють собою гель, а емульсійні основи 6–10 – крем. В емульсійних основах 6–10 із метою створення стабільних емульсій нами обрано поверхнево активна речовина (ПАР) емульгатор № 1 у максимальній кількості 8% та олія вазелінова – до 20% [3, 4].

Структурно-механічні властивості м'яких лікарських засобів визначаються виглядом та складом маzewої основи. Вимір реологічних параметрів мазевих основ здійснювали за допомогою ротаційного вискозиметра Реотест-2 (Німеччина) із коаксіальними циліндрами за методикою Державної фармакопеї України (2.2.10) у широкому діапазоні швидкостей зсуву. Дослідження виконували за температури $25 \pm 0,1$ °C (максимальна температура зберігання лікарського засобу). Дослідження проведено на кафедрі технології ліків ЗДМУ під керівництвом проф. В. В. Гладішева.

З метою виявлення оптимальної по структурно-механічним властивостям мазzewої основи нами було вивчено 10 модельних основ: основи 1–5 відповідають основам гелю, а 6–10 – мазzewі основи за типом о/в.

Склад модельних основ наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Склад модельних мазzewих основ

Найменування інгредієнтів	Модельні основи									
	зразки основ, виготовлені на основі полімерних сполук					зразки основ, виготовлені на основі емульсій I роду				
	гелеві основи					емульсійні основи о/в (крем)				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Кількісний вміст інгредієнтів, %</i>										
Гліцерин	5	5	5	5	5	5	5	–	5	–
Пропіленгліколь	5	5	–	–	5	–	–	–	5	–
Макрогол 400	–	–	10	5	10	10	10	5	–	10
Карбопол 940 Р	1	0,5	–	–	1	1	–	–	–	–
Триетаноламін	0,65	–	–	–	–	0,65	–	–	–	–
Натрію гідроксиду (10%-й розчин)	–	0,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Ксантанова камедь	–	–	–	0,5	–	–	–	–	–	–
Гуарова камедь	–	–	–	0,5	–	–	–	–	–	–
Натрію альгінат	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–
Емульгатор 1	–	–	–	–	–	4	8	4	8	8
Макрогол-1500	–	–	–	–	–	–	–	4	–	–
Вазелін	–	–	–	–	–	–	–	–	10	10
Масло вазелінове	–	–	–	–	–	10	20	10	20	20
Вода очищена до	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Реологічні дослідження здійснювали безпосередньо після виготовлення модельних зразків основ за температури 25 °C.

Результати дослідження та обговорення

На рис. 1 та 2 наведено реограми основ, склад яких подано в таблиці.

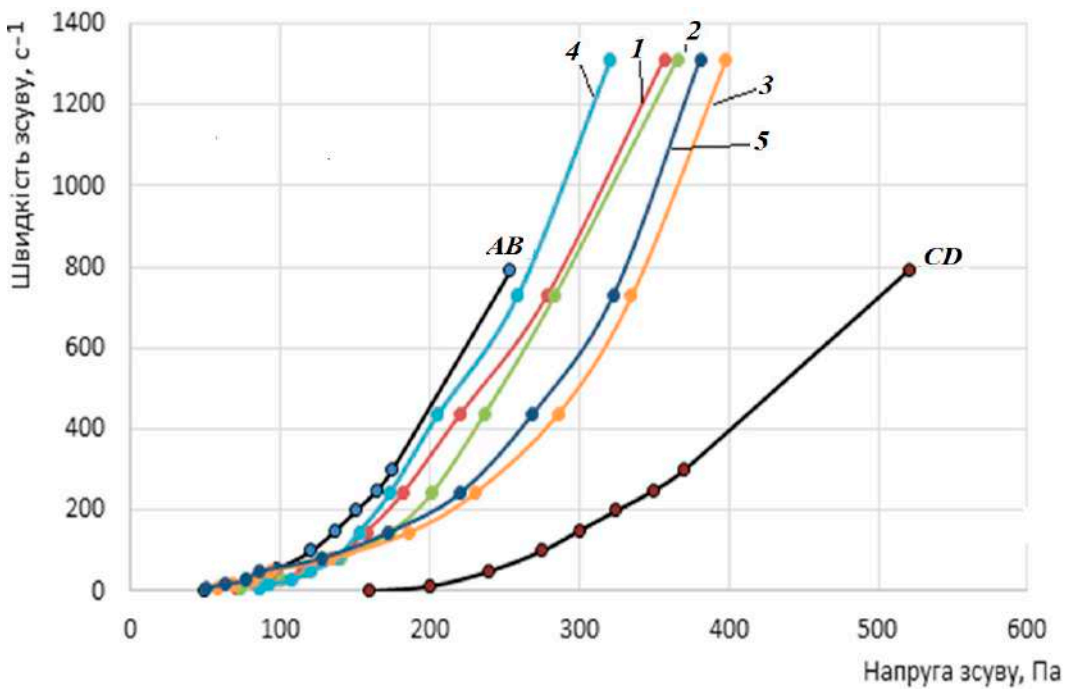


Рис. 1. Реограми модельних основ 1–5 (номери відповідають номерам у таблиці)

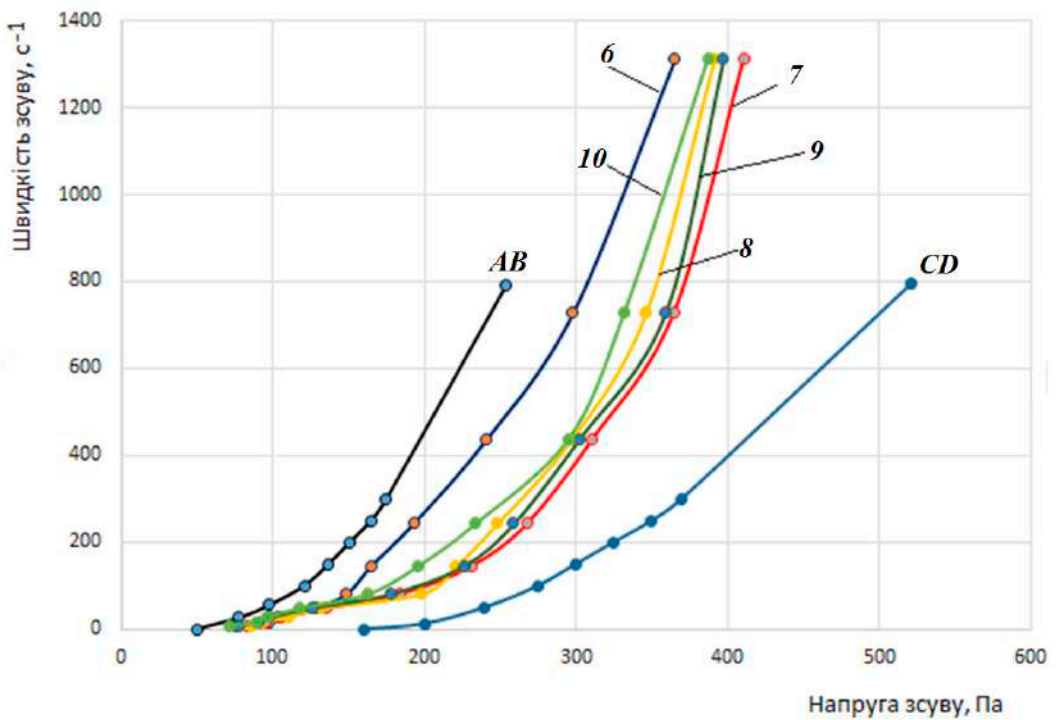


Рис. 2. Реограми модельних основ 6–10 (номери відповідають номерам у таблиці)

Модельні основи, з точки зору реології, представляють собою дисперсні системи з коагуляційним типом структури. Під час утворення коагуляційної структури між окремими ланцюгами знаходиться тонкий прошарок рідини дисперсійного середовища. Остання, що взаємодіє з первинними частинками структури, надає системі певні реологічні властивості. На відміну від н'ютонівських рідин (відсутня залежність між в'язкістю і деформацією) в'язкість таких систем виявляє залежність напруги зсуву від швидкості зсуву.

На рис. 1 і 2 показано, що усі зразки мають неньютонівський тип течії. Їх плинність починається після застосування певної механічної напруги. Тобто збільшення кінетичної енергії призводить до розриву зв'язків між елементами структурного каркаса. Одержані криві плинності свідчать про те, що у разі збільшення напруги зсуву для основ характерно поступове збільшення швидкості деформації з подальшим повним зруйнуванням системи. Криві переходять у пряму лінію.

Ці основи мають задовільну намащуваність і екструзію з туб. З одержаних даних видно, що криві дотичної напруги зсуву для зразків повністю сягають в область реологічного оптимуму, межі яких визначені кривими *AB* і *CD*. Це свідчить про те, що модельні зразки мають задовільну здатність до намащуваності та екструзію з туб.

Намащуваність та екструзія з туб характеризують споживчі властивості зразків. Ці модельні зразки можуть бути використані у подальшому для створення фармацевтичних композицій з активними фармацевтичними інгредієнтами.

Висновки

1. Проведено реологічні дослідження опрацьованих модельних зразків, що представлені у формі гелю та крему (емульсія о/в). Встановлено, що зразки основ крему та гелю належать до дисперсних структурованих систем, для яких характерні пружно-пластично-в'язкі властивості.

2. Модельні основи представляють собою дисперсні системи з коагуляційним типом структури. Доведено, що всі модельні зразки мають неньютонівський тип течії. Їх плинність починається після застосування певної механічної напруги.

3. Намащуваність та екструзія з туб характеризують споживчі властивості зразків. Показано, що криві течії вкладаються в межі реологічного оптимуму, що дає змогу дійти висновку про задовільну намащуваність та екструзію досліджуваних зразків із туб.

4. На основі проведених реологічних досліджень встановлено, що представлені модельні зразки можуть бути використані як носії для створення фармацевтичних композицій з активними фармацевтичними інгредієнтами.

Перспективністю цього дослідження є вивчення структурно-механічних показників модельних зразків – тиксотропності, механічної стабільності.

Список використаної літератури

1. Інфіковані рани. Стадії перебігу ранового процесу. Лікування інфікованої рани залежно від стадії ранового процесу. Клінічний розбір хворого з інфікованою раною: метод. вказ. до практ. занять та самост. роботи студентів 3-го курсу II та IV мед. фак-тів з дисципліни «Загальна хірургія» / Упоряд. В. О. Сипливий, В. В. Доценко, Г. Д. Петренко та ін. – Харків: ХНМУ, 2020. – 16 с.

2. Загальна хірургія: підручник / За ред. Я. С. Березницького, М. П. Захараша, В. Г. Мішалова, В. О. Шідловського. – Вінниця: Нова Книга, 2018. – 344 с.

3. Solomennyi A., Tarasenko V., Volokh D. et al. The Study of Structural – Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action // J. Global Pharma Technol. – 2020. – V. 12, Iss. 06. – P. 32–36.

4. Wound care essentials: practice and principles by S. Baranoski, E. A. Ayello. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 432 p.

5. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A. et al. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action // Arch. Pharmacy Practice. – 2020. – V. 11, Iss. 1. – P. 92–99.

6. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і CO₂ екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 80–89. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.6>

References

1. Infikovani rani. Stadiyi perebigu ranovogo procesu. Likuvannya infikovanoyi rani zalezno vid stadiyi ranovogo procesu. Klinichnij rozbir hvorogo z infikovanoyu ranoyu: metod. vказ. do prakt. zanyat ta samost. roboti studentiv 3-go kursu II ta IV med. fak-tiv z disciplini «Zagalna hirurgiya» / Uporyad. V. O. Siplivij, V. V. Docenko, G. D. Petrenko ta in. – Harkiv: HNMU, 2020. – 16 s.
2. Zagalna hirurgiya: pidruchnik / Za red. Ya. S. Bereznickogo, M. P. Zaharasha, V. G. Mishalova, V. O. Shidlovskogo. – Vinnicya: Nova Kniga, 2018. – 344 s.
3. Solomennyi A., Tarasenko V., Volokh D. et al. The Study of Structural – Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action // J. Global Pharma Technol. – 2020. – V. 12, Iss. 06. – P. 32–36.
4. Wound care essentials: practice and principles by S. Baranoski, E. A. Ayello. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 432 p.
5. Tarasenko V., Pidlisnyy A., Koval A. et al. Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action // Arch. Pharmacy Practice. – 2020. – V. 11, Iss. 1. – P. 92–99.
6. Davtyan L. L., Shmatenko O. P., Tarasenko V. O. ta in. Doslidzhennya mikrobiologichnoyi chistoti kremu z miramistinom, anesteziynom i SO₂ ekstraktom romashki dlya zastosuvannya u hirurgichnij praktici // Farmats. zhurn. – 2018. – № 5–6. – С. 80–89. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.6>

Надійшла до редакції 7 червня 2022 р.
Прийнято до друку 17 червня 2022 р.

Т. М. Осташенко (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),
А. О. Дроздова (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ МОДЕЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ОСНОВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: мазева основа, емульсія, емульгатори, реологічні дослідження, структурно-механічні властивості

АН О Т А Ц І Я

Лікування ран є комплексним і диференційованим залежно від характеру та походження рани. Комплексне лікування ран включає як місцеві, так і загальнотерапевтичні заходи. Місцеве і загальне лікування ран доповнюють одне одного та прискорюють досягнення позитивного результату. Місцеве лікування ран здійснюють антисептиками згідно з фазою ранового процесу.

Під час розроблення лікарського засобу для лікування ран велике значення мають не тільки медичні, але й фармацевтичні складові, зокрема відповідність м'якого лікарського засобу до фази ранового процесу.

Метою роботи стало вивчення структурно-механічних властивостей деяких модельних основ для створення м'якого лікарського засобу антимікробної дії для лікування ранових процесів.

Об'єктом дослідження стали модельні зразки основ, виготовлені на основі полімерів (гель) та емульсій I роду (олія/вода) – крем. З метою створення стабільних емульсій обрано поверхнево активну речовину (ПАР) емульгатор № 1 у максимальній кількості 8% та олію вазелінову – до 20%. Опрацьовано 10 модельних зразків у формі гелю (зразки 1–5) та крему (зразки 6–10) та здійснено реологічні дослідження. Вимір реологічних параметрів мазевих основ виконували за допомогою ротаційного вискозиметра Реотест-2 за методикою Державної фармакопеї України.

На основі проведених досліджень встановлено, що зразки основ крему та гелю належать до дисперсних структурованих систем, для яких характерні пружно-пластично-в'язкі властивості. Модельні основи представляють собою дисперсні системи з коагуляційним типом структури. Доведено, що усі модельні зразки мають нен'ютонівський тип течії. Їх плинність починається після застосування певної механічної напруги.

Намашуваність та екструзія з туб характеризують споживчі властивості зразків. Показано, що криві течії вкладаються в межі реологічного оптимуму, що дає змогу дійти висновку про задовільну намашуваність та екструзію досліджуваних зразків із туб.

На основі проведених реологічних досліджень встановлено, що представлені модельні зразки можуть бути використані як носії для створення фармацевтичних композицій з активними фармацевтичними інгредієнтами.

Перспективністю цього дослідження є вивчення структурно-механічних показників модельних зразків – тиксотропності, механічної стабільності.

T. M. Ostashchenko (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),

A. O. Drozdova (<https://orcid.org/0000-0001-8301-7497>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

RHEOLOGICAL STUDIES OF SOME MODEL SAMPLES OF BASES FOR MANUFACTURING SOFT DRUGS

Key words: ointment base, emulsion, emulsifiers, rheological studies, structural and mechanical properties

ABSTRACT

Wound treatment is complex and differentiated depending on the nature and origin of the wound. Comprehensive treatment of wounds includes both local and general therapeutic measures. Local and general wound healing complement each other and accelerate the achievement of a positive result. Local treatment of wounds is carried out with antiseptics according to the phases of the wound process.

Not only medical but also pharmaceutical components are important in the development of a drug for the treatment of wounds, in particular the compliance of a mild drug to the phase of the wound process.

The aim of the work was to study the structural and mechanical properties of some model bases for the creation of a mild antimicrobial drug for the treatment of wound processes.

The object of the study were model samples of bases made on the basis of polymers (gel) and emulsions of the first kind (oil/water) – cream. In order to create stable emulsions, the surfactant N 1 emulsifier in the maximum amount of 8% and vaseline oil – up to 20% were selected. 10 model samples in the form of gel (samples 1–5) and cream (samples 6–10) were processed and rheological studies were performed. Measurement of rheological parameters of ointment bases was performed using a rotary viscometer Reotest-2 according to the method of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Based on the research, it was found that the samples of cream and gel bases belong to the dispersed structured systems, which are characterized by elastic-plastic-viscous properties. Model bases are dispersed systems with coagulation type structure. It is proved that all model samples have a non-Newtonian type of flow. Their fluidity begins after the application of a certain mechanical stress.

Lubrication and extrusion of tubes characterize the consumer properties of the samples. It is shown that the flow curves fit within the rheological optimum, which allows us to conclude that the test specimens are satisfactorily lubricated and extruded from tubes.

Based on the conducted rheological studies, it was found that the presented model samples can be used as carriers for the creation of pharmaceutical compositions with active pharmaceutical ingredients.

The prospects of this study are the study of structural and mechanical parameters of model samples – thixotropy, mechanical stability.

Електронна адреса для листування з авторами: drozdova82@ukr.net

(Дроздова А. О.)

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 582.734.4:615.07:615.322:54.061/.062:547.9:577.15/.17

DOI: 10.32352/0367-3057.3.22.09

К. М. АНЗІНА (<https://orcid.org/0000-0003-0891-1856>),

А. В. ГУДЗЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-6015-2266>), д-р фарм. наук

ПВНЗ «Київський медичний університет»

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК ТРАВИ САМОСИЛУ ГАЙОВОГО (*TEUCRIUM CHAMAEDRYIS* L.) МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКЦІЄЮ

Ключові слова: метод газової хроматографії з мас-детекцією, леткі речовини, трава самосилу гайового

К. М. ANZINA (<https://orcid.org/0000-0003-0891-1856>),

A. V. GUDZENKO (<https://orcid.org/0000-0001-6015-2266>)

PHEE «Kyiv Medical University»

COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF GRASS *TEUCRIUM CHAMAEDRYIS* L. USING GAS CHROMATOGRAPHY METHOD WITH MASS DETECTION

Key words: gas chromatography method with mass detection, volatile compounds, grass of *Teucrium chamaedrys* L.

Пошук серед флори України нових джерел біологічно активних речовин для створення потенційних вітчизняних високоефективних лікарських засобів рослинного походження – одна з найактуальніших проблем сучасної фармації. При цьому пошук найбільш доцільно здійснювати серед рослин, які мають багаторічний досвід використання в народній медицині та достатню сировинну базу. Саме до таких рослин належить самосил гайовий (*Teucrium chamaedrys* L.) – рослина родини Губоцвіті, яку здавна використовують у народній медицині і яка широко розповсюджена по всій території України. Цій сировині притаманна антиоксидантна, протизапальна, спазмолітична, протиатеросклеротична, сечогінна, кровоспинна дія [1–3].

Проте в літературі існують лише поодинокі та суперечливі дані щодо хімічного складу самосилу гайового. Виходячи з цього, для створення науково-технічної документації на зазначену сировину ми вважали за доцільне вивчити склад летких сполук трави самосилу гайового.

Метою нашої роботи було дослідження летких сполук трави самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була трава самосилу гайового, зібрана в період цвітіння в Київській обл. (околиці м. Києва) у травні–червні 2019 р.

Дослідження летких компонентів здійснювали за допомогою методу газової хроматографії з мас-детекцією [4–7]. Підготовку досліджуваних зразків до хроматографування виконано за методикою [5].

Хроматографічне вивчення досліджуваних екстрактів здійснювали на газовому хроматографі Agilent 6890 (Agilent Technologies, США), обладнаному мас-спектрометричним детектором (модель 5973) за таких умов:

- капілярна колонка DB-5 із внутрішнім діаметром 0,25 мм завдовжки 30 м;
- газ-носії – гелій;
- швидкість газу-носія 1,2 мл/хв;
- температура інжектора – 250 °С;
- температура печі 50 °С (час витримки 0 хв), приріст температури 4 °С/хв до температури 320 °С (час витримки 0 хв).

Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку компонентів мас-спектрів NIST05 и WILEY 2007 із загальною кількістю спектрів більше 470 000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS та NIST.

Ідентифікацію досліджуваних компонентів виконували за мас-спектрами та часом утримування компонентів.

Результати дослідження та обговорення

Хроматограму досліджуваного екстракту трави самосилу гайового подано на рисунку. Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих сполук досліджуваного об'єкту наведено в таблиці.

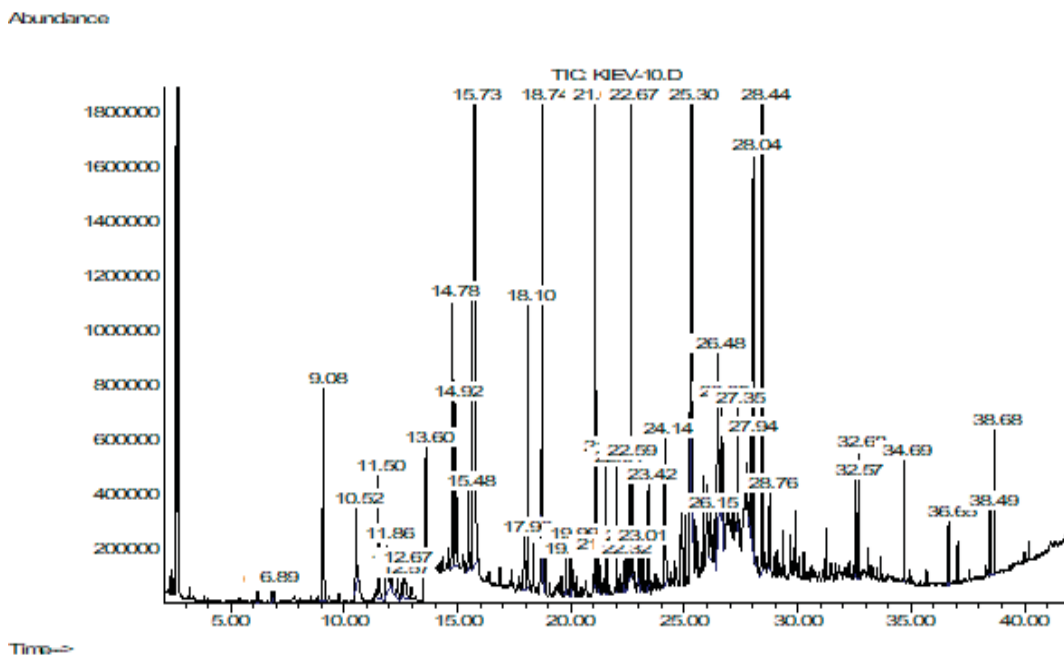


Рис. Хроматограма летких сполук трави самосилу гайового

Як впливає з даних, поданих у таблиці, в результаті проведених досліджень і з використанням бібліотечних спектрів в екстракті трави самосилу гайового було виявлено 47 летких компонентів, із яких ідентифіковано 42 – моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, терпенові вуглеводні тощо.

Найбільшу концентрацію серед летких сполук трави самосилу гайового має сесквітерпеноїд хамазулен, вміст якого становить 53,2 мг/кг сировини або 15,9% вмісту всіх летких сполук об'єкту дослідження. Дещо менший вміст має летка сполука віридіфлорол, вміст якого становить 32,8 мг/кг сировини (9,8% від усіх летких сполук трави самосилу гайового).

Також до мажоритарних речовин легкої фракції трави самосилу гайового належать такі леткі сполуки: β -каріофіллен, сабінілацетат та гермакрен D, вміст яких становить 25,6 мг/кг, 24,4 мг/кг та 17,2 мг/кг сировини, відповідно, або 7,8%, 7,3% та 5,1% від усіх летких сполук самосилу гайового.

Слід також зазначити, що сумарний вміст усіх п'яти мажоритарних летких сполук трави самосилу гайового становить близько 45,9% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

Хімічний склад летких речовин трави самосилу гайового

№ з/п	Час утримування, $n = 5$	Компонент	Вміст, мг/кг сировини, $n = 5$	Вміст від загальної суми летких речовин, %, $n = 5$
1	6,18	Декан	0,6	0,2
2	6,79	Сабинен	0,5	0,1
3	6,89	β -Пинен	0,8	0,2
4	9,08	1,8-Цинеол	12,0	3,6
5	10,51	Транс-сабиненгидрат	4,3	1,3
6	11,49	Линалоол	7,8	2,3
7	11,85	Цис- β -терпинеол	4,3	1,3
8	12,09	Нонаналь	0,8	0,2
9	12,36	Фенилацетальдегід	1,3	0,4
10	12,56	α -Туйон	0,8	0,2
11	12,67	Цис-сабиненгидрат	2,8	0,8
12	13,6	Сабинол	4,1	1,2
13	14,78	Камфора	13,5	4,0
14	14,92	Терпинен-4-ол	10,7	3,2
15	15,47	Пинокарвон	3,9	1,2
17	17,96	4-Туйен-2-ил ацетат	3,7	1,1
18	18,1	Лавандулиацетат	11,8	3,5
19	18,73	Сабинилацетат	24,4	7,3
20	19,78	Анетол	1,4	0,4
21	19,98	β -Бурбонен	2,0	0,6
22	21,07	β -Кариофиллен	25,6	7,7
23	21,24	Пентадекан	1,5	0,4
24	21,54	Євгенол	6,8	2,0
25	22	Гумулен	4,5	1,3
26	22,31	β -Селинен	0,9	0,3
27	22,45	Транс-жасмон	1,6	0,5
28	22,58	Цис-жасмон	3,3	1,0
29	22,67	Гермакрен D	17,2	5,1
30	23	Гермакрен B	1,2	0,4
31	23,41	δ -Кадинен	3,9	1,2
32	24,14	Неролідол	8,6	2,6
33	25,3	Виридифлорол	32,8	9,8
34	26,14	Епи- α -кадинол	2,8	0,8
35	26,48	α -Евдесмол	12,5	3,7
36	26,65	*	6,0	1,9
37	27,35	*	3,1	0,9
38	27,94	Гексагідрофарнезилацетон	3,0	0,9
39	28,03	*	11,8	3,5
40	28,44	Хамазулен	53,2	15,9
41	28,75	*	2,9	0,9
42	32,57	Трикозан	2,8	0,8
43	32,68	*	3,8	1,1
44	34,69	Пентакозан	3,6	1,1
45	36,65	Гептакозан	2,1	0,6
46	38,48	Нонакозан	2,1	0,6
47	38,68	Сквален	4,6	1,4

Примітка: * – компонент не ідентифіковано.

Висновки

1. Із використанням методу газо-рідинної хроматографії з мас-детекцією було проаналізовано траву самосилу гайового та знайдено 47 летких сполук, із яких ідентифіковано 42.

2. Мажоритарними леткими компонентами трави самосилу гайового є такі речовини: хамазулен, віридифлорол, β -каріофіллен, сабінілацетат та гермакрен D, вміст яких становить 53,2 мг/кг, 32,8 мг/кг, 25,6 мг/кг, 24,4 мг/кг та 17,2 мг/кг сировини відповідно.

3. Сумарний вміст усіх п'яти мажоритарних летких сполук трави самосилу гайового становить близько 45,9% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

Список використаної літератури

1. Лушина В. І. Ефективне лікування диспепсії у немовлят і отруєнь препаратами міді за допомогою самосилу гайового (*Teucrium chamaedris* L.) (Огляд літератури) // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 3. – С. 38–42.
2. Kadifkova Panovska T., Kulevanova S., Stefova M. *In vitro* antioxidant activity of some *Teucrium species* (Lamiaceae) // Acta Pharm. – 2005. – V. 55. – P. 207–214. PMID: 16179134
3. Belarbia K., Atik-Bekkarra F., Abdelhamid El Hacib I. et al. Identification of phenolic compounds from the leaf part of *Teucrium pseudo-Scorodonia* Desf. collected from Algeria // Natural Product Res. – 2018. – V. 32, N 3. – P. 350–353. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1353511>
4. Паращук Е. А., Марчишин С. М., Слободянюк Л. В. Дослідження летких компонентів бедринцю ломикаменевого (*Pimpinella saxifrage* L.) // Мед. клін. хімія. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 107–113. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2018.v0.i4.9822>
5. Семенченко О. М., Цуркан О. О., Корабльова О. А., Бурмака О. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук ефірної олії трави різних видів роду *Salvia* L. // Фармац. журн. – 2013. – № 1. – С. 62–65.
6. Matulyte I., Marksa M., Ivanauskas L. et al. GC-MS Analysis of the Composition of the Extracts and Essential Oil from *Myristica fragrans* Seeds Using Magnesium Aluminometasilicate as Excipient // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 606. <https://doi.org/10.3390/molecules24061062>
7. Joshi R. K. GC-MS Analysis of the Essential Oil of *Ocimum gratissimum* L. Growing Desolately in South India // Acta Chromatographica. – 2016. – V. 29. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.1.10>

References

1. Lushpa V. I. Efektivne likuvannya dispepsii u nemovlyat i otruen' preparatami midi za dopomogoyu samosilu gaiovogo (*Teucrium chamaedris* L.) (Oglyad literaturi) // Fitoterapiya. Chasopis. – 2014. – № 3. – S. 38–42.
2. Kadifkova Panovska T., Kulevanova S., Stefova M. *In vitro* antioxidant activity of some *Teucrium species* (Lamiaceae) // Acta Pharm. – 2005. – V. 55. – P. 207–214. PMID: 16179134
3. Belarbia K., Atik-Bekkarra F., Abdelhamid El Hacib I. et al. Identification of phenolic compounds from the leaf part of *Teucrium pseudo-Scorodonia* Desf. collected from Algeria // Natural Product Res. – 2018. – V. 32, N 3. – P. 350–353. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1353511>
4. Parashchuk E. A., Marchyshyn S. M., Slobodianiuk L. V. Doslidzhennia letkykh komponentiv bedryntsiu lomykamenevoho (*Pimpinella saxifrage* L.) // Med. klin. khimii. – 2018. – T. 20, № 4. – S. 107–113. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2018.v0.i4.9822>
5. Semenchenko O. M., Tsurkan O. O., Korablova O. A., Burmaka O. V. Khromato-mas-spektrometrychne doslidzhennia letkykh spolkuk efirnoi olii travy riznykh vydiv rodu *Salvia* L. // Farmats. zhurn. – 2013. – № 1. – S. 62–65.
6. Matulyte I., Marksa M., Ivanauskas L. et al. GC-MS Analysis of the Composition of the Extracts and Essential Oil from *Myristica fragrans* Seeds Using Magnesium Aluminometasilicate as Excipient // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 606. <https://doi.org/10.3390/molecules24061062>
7. Joshi R. K. GC-MS Analysis of the Essential Oil of *Ocimum gratissimum* L. Growing Desolately in South India // Acta Chromatographica. – 2016. – V. 29. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.1.10>

Надійшла до редакції 3 червня 2022 р.
Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

К. М. Анзіна (<https://orcid.org/0000-0003-0891-1856>),
А. В. Гудзенко (<https://orcid.org/0000-0001-6015-2266>)

ПВНЗ «Київський медичний університет»

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК ТРАВИ САМОСИЛУ ГАЙОВОГО (*TEUCRIUM CHAMAEDRYS* L.) МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКЦІЄЮ

Ключові слова: метод газової хроматографії з мас-детекцією, леткі речовини, трава самосилу гайового.

АНОТАЦІЯ

Пошук серед флори України нових джерел біологічно активних речовин для створення потенційних вітчизняних високоефективних лікарських засобів рослинного походження – одна з найактуальніших проблем сучасної фармації. При цьому пошук найбільш доцільно здійснювати серед рослин, які мають багаторічний досвід використання в народній медицині та достатню сировинну базу. Саме до таких рослин належить самосил гайовий (*Teucrium chamaedrys* L.) – рослина родини губоцвіті, яку здавна використовують у народній медицині і яка широко розповсюджена по всій території України. Проте в літературі існують лише поодинокі та суперечливі дані щодо хімічного складу самосилу гайового.

Метою роботи було дослідження летких сполук трави самосилу гайового (*Teucrium chamaedrys* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією.

Об'єктом дослідження була трава самосилу гайового, зібрана в період цвітіння в Київській обл. (околиці м. Києва) у травні–червні 2019 р. Дослідження летких компонентів здійснювали за допомогою методу газової хроматографії з мас-детекцією. Хроматографічне вивчення досліджуваних екстрактів виконували на газовому хроматографі Agilent 6890 (Agilent Technologies, США), обладнаному мас-спектрометричним детектором (модель 5973). Ідентифікацію досліджуваних компонентів робили за мас-спектрами та часом утримування компонентів.

У результаті проведених досліджень в екстракті трави самосилу гайового було виявлено 47 летких компонентів, із яких ідентифіковано 42 – моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, терпенові вуглеводні тощо.

Найбільшу концентрацію серед летких сполук трави самосилу гайового має сесквітерпеноїд хамазулен, вміст якого становить 53,2 мг/кг сировини або 15,9% вмісту всіх летких сполук об'єкту дослідження. Дещо менший вміст має летка сполука віридіфлорол, вміст якого становить 32,8 мг/кг сировини (9,8% від усіх летких сполук трави самосилу гайового). Також до мажоритарних речовин леткої фракції трави самосилу гайового належать такі леткі сполуки: β-каріофіллен, сабінілацетат та гермакрен D, вміст яких становить 25,6 мг/кг, 24,4 мг/кг та 17,2 мг/кг сировини відповідно, або 7,8%, 7,3% та 5,1% від усіх летких сполук самосилу гайового.

Слід також зазначити, що сумарний вміст усіх п'яти мажоритарних летких сполук трави самосилу гайового становить близько 45,9% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

К. М. Anzina (<https://orcid.org/0000-0003-0891-1856>),
A. V. Gudzenko (<https://orcid.org/0000-0001-6015-2266>)

PHEE «Kyiv Medical University»

COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OILS OF GRASS *TEUCRIUM CHAMAEDRYS* L. USING GAS CHROMATOGRAPHY METHOD WITH MASS DETECTION

Key words: gas chromatography method with mass detection, volatile compounds, grass of *Teucrium chamaedrys* L.

ABSTRACT

Search among the flora of Ukraine for new sources of biologically active substances to create potential domestic highly effective drugs of plant origin - one of the most current issues of modern pharmacy. In this case, the search is most appropriate to conduct among plants that have many years of experience in folk medicine and a sufficient raw material base. Such plant is *Teucrium chamaedrys* L. – a plant of the *Lamiales* family, which has long been used in folk medicine and is widespread throughout Ukraine. However, in the literature, there are only isolated and contradictory data on the chemical composition of the grove.

The work aimed to study volatile compounds of grass *Teucrium chamaedrys* L. using gas chromatography with mass detection.

The object of the study was the grass of the *Teucrium chamaedrys* L., collected during the flowering period in the Kyiv region in May–June 2019. Chromatographic study of extracts was performed on a gas chromatograph Agilent 6890 (Agilent Technologies, USA), equipped with a mass spectrometric detector (model 5973). Identification of the study was carried out by comparing the components of the mass spectra and retention times of the components.

As a result of the conducted researches, 47 volatile components were found in the extract of the grass, of which 42 were identified: monocyclic and bicyclic monoterpenoids, terpene hydrocarbons, etc. The highest concentration among the volatile compounds of the grass has the sesquiterpene chamazulene, the content of which is 53.2 mg/kg of raw material, or 15.9% of the content of all volatile compounds of the object of study. The volatile compound viridiflorol has a slightly lower content, the content of which is 32.8 mg/kg of raw material (9.8% of all volatile compounds of grass).

The majority of substances of the volatile fraction of the grass of the grove also include the following volatile compounds: β-caryophyllene, sabinyl acetate and hermacrene D, the content of which is 25.6 mg/kg, 24.4 mg/kg and 17.1 mg/kg of raw materials, respectively, or 7.8%, 7.3% and 5.1%, of all volatile compounds of *Teucrium chamaedrys* L.

The total content of all five volatile majority compounds of *Teucrium chamaedrys* L. is about 45.9% of the total number of volatile compounds found in the object of study.

Електронна адреса для листування з авторами: ganvi75gmail.com

(Гудзенко А.В.)

I. Я. ГОРОДЕЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>), канд. фарм. наук, доцент,
О. Р. ЛЕВИЦЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>), д-р фарм. наук, доцент,
І. Л. ЧУХРАЙ (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>), канд. фарм. наук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ТА ІНФОРМАЦІЙНОГО СУПРОВОДУ
МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ І КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

Ключові слова: медичні вироби, косметичні засоби, технічний регламент, нормативне забезпечення, супровідна інформація

I. Ya. HORODETSKA (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),

O. R. LEVYTSKA (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),

I. L. CHUKHRAU (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**RESEARCH OF THE ASSORTMENT AND INFORMATION SUPPORT OF MEDICAL
PRODUCTS AND COSMETICS**

Key words: medical devices, cosmetics, technical regulations, regulatory support, accompanying information

Актуальною проблемою сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку є наявність великої кількості продуктів і товарів, які не зареєстровано як лікарські засоби (ЛЗ) в установленому порядку, проте декларують у різний спосіб лікувальні властивості та застосування з лікувальною метою. Як відомо, ЛЗ можуть реалізовуватися лише через аптечні заклади та їх структурні підрозділи, тоді як реалізація усіх інших супутніх товарів за переліком МОЗ України [1] не вимагає додаткових дозвільних документів і ліцензування, а також державної реєстрації в установленому порядку, як це існує для ЛЗ.

Нормативне забезпечення обігу медичних виробів (МВ) і косметичних засобів (КЗ) в Україні протягом останніх років зазнало значних змін. Так, із 1 липня 2015 р. в Україні замість процедури державної реєстрації МВ впроваджено процедуру оцінки відповідності вимогам Технічних регламентів щодо МВ [2–5]. Отож, Реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення [6] містить застарілу інформацію станом на 30 червня 2015 р. Окрім трьох Технічних регламентів [3–5], затверджено також Національний Класифікатор МВ [7]. У серпні 2022 р. набуде чинності Технічний регламент на косметичну продукцію [8]. Однак, вказані документи не вирішують низки проблемних моментів обігу МВ і КЗ, наприклад, відсутності Державного реєстру цих продуктів із можливістю пошуку даних про оцінку відповідності, сертифікацію, основні характеристики, виробників тощо, на що вказує ряд авторів [9–11]. Своєю чергою, Технічний регламент на косметичну продукцію не містить низки інноваційних положень, які були ще у 2013 р. винесено на обговорення [12] і стосувалися впровадження поняття ефективності для КЗ та шляхів її підтвердження виробником, вказання якісного та кількісного складу речовин, які входять до складу КЗ, методів їх ідентифікації та ін. В умовах відсутності єдиних доступних і зрозумілих узагальнювальних інформаційних ресурсів про МВ і КЗ, які є на вітчизняному ринку, цю функцію частково виконує сайт *Compendium.onLine*, на якому з 2011 р. поступово впроваджується інформація про різні групи аптечних товарів.

Варто зазначити, що у країнах-учасницях Європейської економічної спільноти інформаційну підтримку щодо виробництва, розподілу, сертифікації та пост-ринкового

нагляду за МВ виконує інформаційна система Європейської бази даних медичних виробів (EUDAMED – European Database for Medical Devices) [13].

Неврегульованість питань стосовно обігу МВ та КЗ в Україні викликає зацікавленість зі сторони вітчизняних науковців, які здійснюють дослідження у цьому напрямі. Так, Трофименко О. О. та Светловим А. І. вивчено окремі аспекти законодавчого регулювання функціонування ринку МВ в Україні та визначено фактори, які впливають на показники розвитку цього ринку [14]. Проблеми нормативно-правового регулювання обігу в Україні КЗ та їх стандартизації розглядали Бурд Н. Б. та ін. [15], Лебединцев В. О. та Казакова І. С. [16], а також Тимченко О. В. та ін. [17].

Аналізу ринку різних видів МВ присвячено роботи Альбедхані О. С. та ін. [18], Баранової І. та ін. [19], Власенко І. О. та ін. [20, 21], парафармацевтичних товарів – Міщенко В. І. [22], а КЗ та їх споживачів – Ольховської А. Б. та ін. [23], Посилкіної О. В. та ін. [24, 25], Ханик Н. Л. та ін. [26], Живодернікової Є. [27], Лебединця В. О. та Казакової І. С. [28].

Проте не вивчалась актуальна на сьогодні номенклатура МВ та КЗ в структурі товарів аптечного асортименту, а також зміст інформації, які їх супроводжує з позицій декларування лікувальних властивостей.

Метою дослідження став розгляд асортименту та супровідної інформації МВ і КЗ.

Матеріали та методи дослідження

Через відсутність єдиного нормативного документа стосовно номенклатури МВ та КЗ об'єктом нашого дослідження слугувала інформація, представлена інтернет-ресурсом *Compendium.onLine* про ці групи товарів аптечного асортименту. Період дослідження – грудень 2021 р. Розділ «Медичні вироби» на інформаційному інтернет-ресурсі *Compendium.onLine* включав 22 класифікаційні групи МВ, які поділялись на 127 підгруп. Розділ «Косметичні засоби» включав 14 класифікаційних груп КЗ, які стосувалися 37 підгруп. Для детального аналізу було обрано підгрупу «Рідини» із групи 13 «Інші вироби для лікування» розділу «Медичні вироби» та групу 06 «Косметичні засоби для здоров'я» з розділу «Косметичні засоби», позаяк їх асортимент є більш характерний для аптечних закладів.

Використано методи ситуативного аналізу, контент-аналізу, систематизації, узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

З'ясовано, що у підгрупі «Рідини» було представлено 147 асортиментних позицій (АП) МВ, віднесених до двох розділів [29]. Перший – «Рідини для промивання, зрошення, лікування» – включав 86 або 58,5% від загальної кількості АП МВ, а другий – «Сольові розчини для промивання носа» – 61 або 41,5% АП.

МВ із підгрупи «Рідини» пропонували 51 виробник, з яких третина – вітчизняні. Серед них є як виробники ЛЗ (31 або 60,8% із них), так і виробники КЗ, дієтичних добавок, медичної продукції, продукції для краси і здоров'я (20 або 39,2% підприємств). Перші пропонували 65,3%, а другі – 34,7% АП досліджуваної групи. Кількість АП, які позиціонував один виробник, була у межах від однієї до десяти. На рис. 1 наведено сукупність підприємств-виробників МВ із підгрупи «Рідини», які пропонували від 4 до 10 АП кожне, що становило від 2,72% до 6,80% аналізованого асортименту.

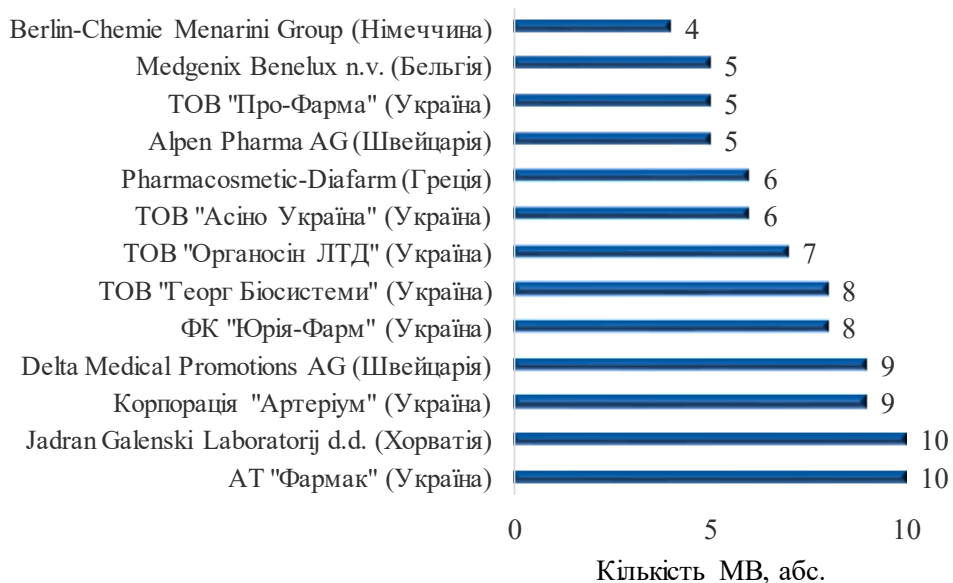


Рис. 1. Основні виробники медичних виробів із підгрупи «Рідини»

Як видно з даних рис. 1, лідерами за кількістю МВ з аналізованої підгрупи є АТ «Фармак» (Україна) і Jadran Galenski Lab.d.d (Хорватія) – по 10 або по 6,8% АП. Корпорація «Артеріум» (Україна) і Delta Medical Promotions AG (Швейцарія) – представляли по 9 або 6,1% АП, а ФК «Юрія-Фарм» (Україна) і ТОВ «Георг Біосистеми» (Україна) – по 8 або 5,4% АП. При цьому 7 АП пропонувало ТОВ «Органосін ЛТД» (Україна), що становить 4,8% у загальній сукупності, по 6 АП МВ (по 4,1%) – ТОВ «Асіно-Україна» (Україна) та Pharmacosmetic-Diafarm (Греція). Такі три виробники, як Alpen Pharma AG (Швейцарія), ТОВ «Про-Фарма» (Україна) та Medgenix Benelux n. v. (Бельгія) позиціонували по 5 або 3,4% АП МВ із підгрупи «Рідини». Один виробник, а саме, Berlin-Chemie Menarini Group (Німеччина) представляв 4 або 2,7% АП. Таким чином, 13 виробників (25,5% від їх загальної кількості) позиціонували 92 або 62,6% АП МВ із підгрупи «Рідини», переважна більшість із них (9 із 13) є виробниками ЛЗ. Окрім того, 5 виробників пропонували по 3 або 2,0% АП досліджуваних МВ, а 7 виробників – по 2 або 1,4% АП. Понад половини (26) підприємств-виробників пропонували по одній АП, що разом становило лише 17,7% всієї сукупності асортименту МВ із підгрупи «Рідини».

Переважною формою випуску МВ із підгрупи «Рідини» був спрей назальний – 42,2%. Розчини (в т. ч. для інгаляцій, для ротової порожнини, офтальмологічний, вушний гігієнічний, для нігтів) представляли 12,9% АП, очні краплі – 8,2%, а спрей для горла – 4,8% (рис. 2).

Встановлено, що 19 форм випуску МВ із групи «Рідини» було представлено однією або двома АП (сумарно 28 або 19,1% АП). Серед них: спрей оральний, краплі, засіб офтальмологічний, сироватка для нігтів, іригатор ротової порожнини тощо. У 2 або 1,4% АП форма випуску не була зазначена.

Виявлено, що в аналізовану підгрупу було включено 8 або 5,4% АП МВ, форми випуску яких не відповідали назві цієї підгрупи – «Рідини». Це МВ у формі гелю (2 АП), а також по одній АП МВ у вигляді сиропу від кашлю, пастилок, спреї-пластиру, мазі, супозиторіїв вагінальних, маски для волосся.

Класифікаційна група «Косметичні засоби для здоров'я» містила 634 АП КЗ [30]. Встановлено, що вони продукуються 163 виробниками, дві третини з яких – вітчизняні (67,5%). На відміну від МВ із підгрупи «Рідини», виробники ЛЗ у цій групі становлять лише 9,2% і пропонують незначну кількість АП (7,1%).

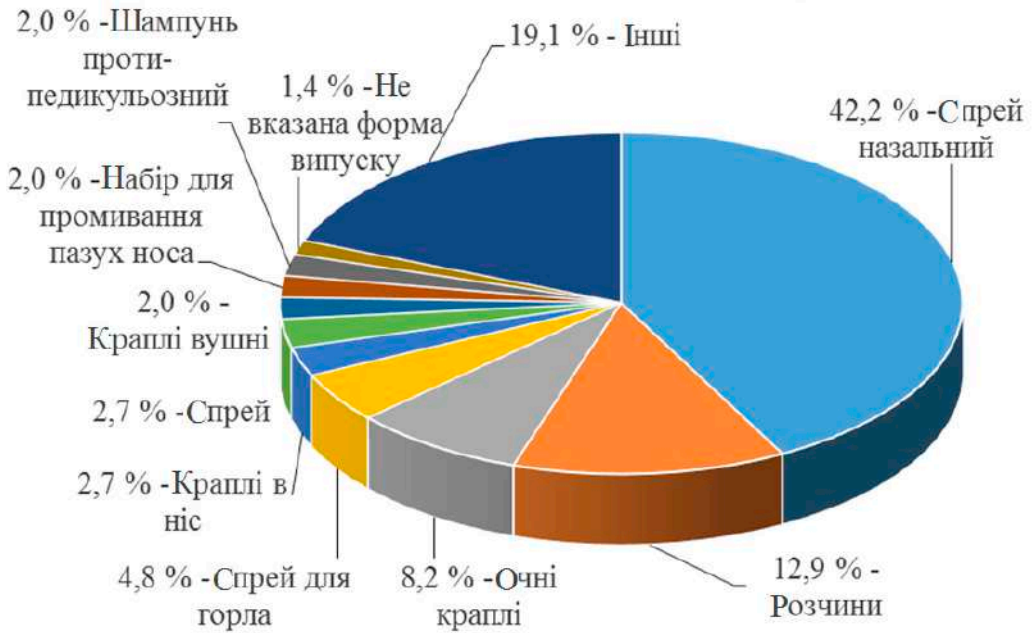


Рис. 2. Розподіл сукупності медичних виробів із підгрупи «Рідини» за формами випуску

Переважна більшість КЗ для здоров'я – 520 або 82,0% АП – виробляють вітчизняні виробники, лише 18,0% – закордонні (рис. 3).

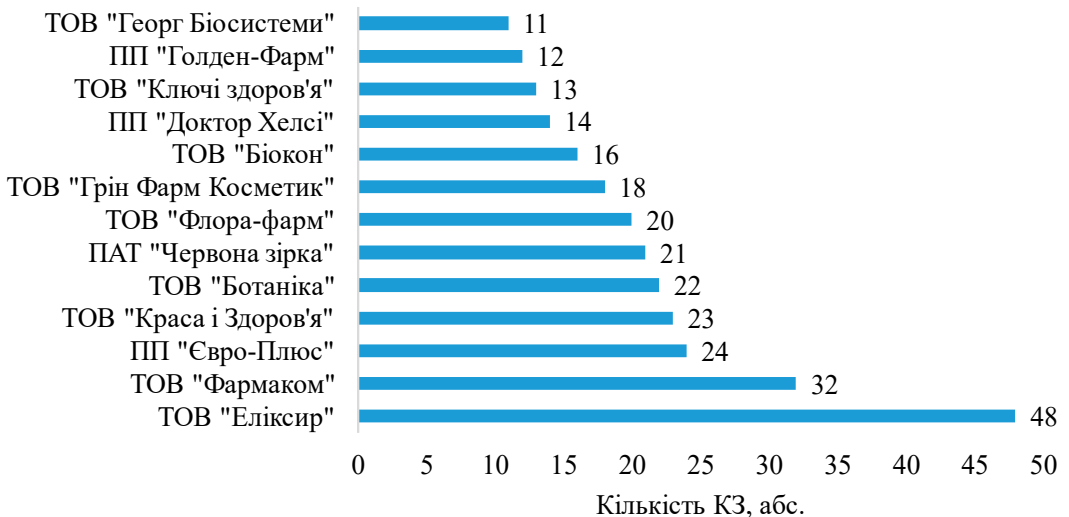


Рис. 3. Основні виробники косметичних засобів для здоров'я зі зазначенням кількості продукції

Як видно з даних рис. 3, десять та більше АП КЗ для здоров'я виробляли саме вітчизняні підприємства. При цьому лідерами були ТОВ «Еліксир» (м. Дніпро) – 48 або 7,0% АП КЗ для здоров'я, та виробничо-торговельна фірма ТОВ «Фармаком» (м. Харків) – 32 або 5,0% АП. 5 виробників пропонували від 20 до 24 АП КЗ, що становить від 3,2% до 3,8% від загальної кількості АП КЗ аналізованої групи. Це ПП «Євро-Плюс» (м. Дніпро), ТОВ «Краса і здоров'я» (м. Харків), ТОВ «Ботаніка»

(м. Київ), ПАТ «Хімфармзавод "Червона Зірка"» (м. Харків) та ТОВ «Флора-Фарм» (м. Київ). Наступні 6 виробників представляли від 11 до 18 АП, що становить від 1,7% до 2,8% у загальній сукупності КЗ для здоров'я. Сюди відносяться: ТОВ «КФК Грін Фарм Косметик» (м. Харків), ТОВ «МНВО "Біокон"» (м. Дніпро), ПП «Доктор Хелсі» (м. Дніпро), ТОВ «Ключі здоров'я» (м. Харків), ПП «Голден-Фарм» (м. Київ), ТОВ «Георг Біосистеми» (Кіровоградська обл.). Таким чином, 13 виробників, представлених на рис. 3, пропонують майже половину (43,2%) АП досліджуваної групи, з них лише один є виробником ЛЗ, це ПАТ «Хімфармзавод "Червона Зірка"» (м. Харків). Решта 150 виробників пропонують від однієї до 10 АП, що становить від 0,2% до 1,6% в сукупності КЗ.

Як видно з даних рис. 4, переважними формами випуску КЗ були крем (20,3%), гель (13,2%) та бальзам (11,5%). Частина КЗ випускали у формі крем-бальзаму (9,6%), гель-бальзаму (7,7%), розчину (6,9%), спрею (6,3%), супозиторіїв вагінальних (5,5%), порошку для зовнішнього використання (3,3%), крем-гелю та мазі (по 2,7%), супозиторіїв ректальних (2,4%), рідини та таблеток (по 1,3%). Ще 18 форм випуску (пластир, лосьйон, аерозоль, краплі, емульсія тощо) були представлені 1–5 позиціями, що сумарно становило 5,2% аналізованої номенклатури КЗ.

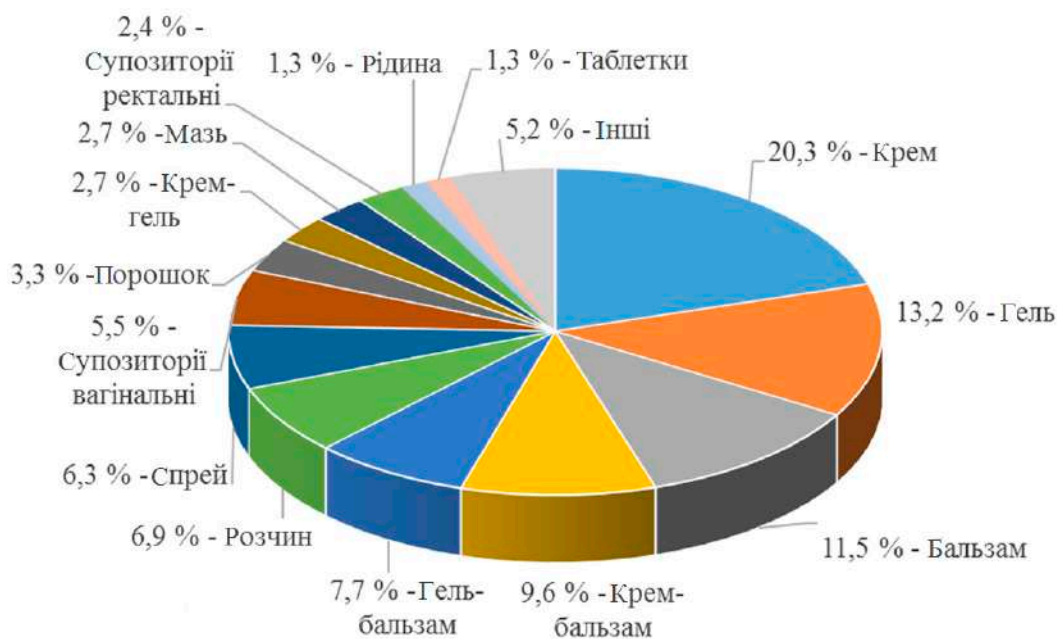


Рис. 4. Розподіл сукупності косметичних засобів для здоров'я за формами випуску

Дослідження інформаційного наповнення інтернет-ресурсу *Compendium.onLine* стосовно наявності рекомендацій для застосування з лікувальною метою МВ із підгрупи «Рідини» та КЗ для здоров'я показав (рис. 5), що для переважної більшості МВ (66,0%) і для понад одної четвертої (26,0%) АП КЗ для здоров'я були вказані діагнози, за яких їх слід застосовувати, з посиланням на міжнародну класифікацію хвороб (МКХ). Окрім того, для 68,3% АП КЗ для здоров'я та незначної кількості АП МВ із підгрупи «Рідини» (2,0%) наводилися рекомендації для застосування з лікувальною метою без вказання діагнозів відповідно до МКХ. Вивчення змісту інформації щодо 32,0% АП МВ із підгрупи «Рідини» та 5,7% КЗ для здоров'я засвідчило, що інформація про їх медичне застосування на сайті відсутня.

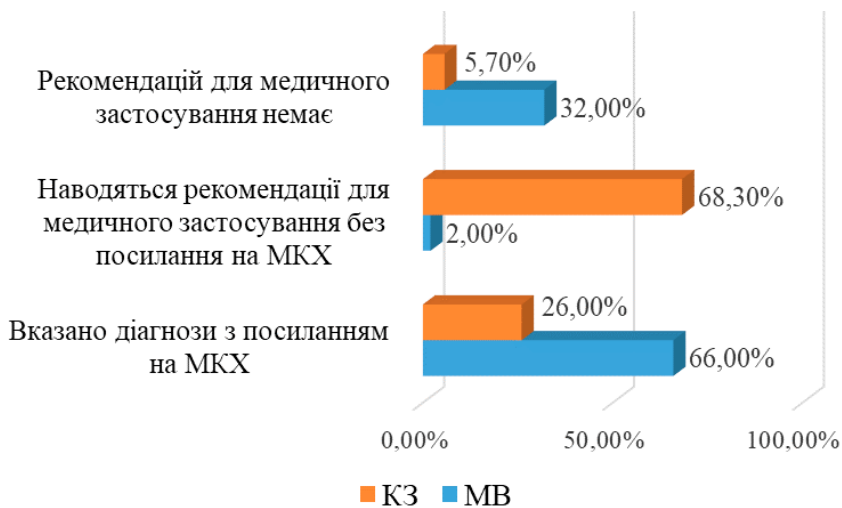


Рис. 5. Розподіл сукупності медичних виробів із підгрупи «Рідини» та косметичних засобів для здоров'я за наявністю рекомендацій для медичного застосування

Крім того, на завершальному етапі нашого дослідження, нами окремо проведено аналіз інформації про лікувальні властивості МВ із підгрупи «Рідини» та КЗ для здоров'я в сукупності продуктів, які представлено тільки виробниками ЛЗ (таких було 96 рідин і 45 КЗ). Для МВ із підгрупи «Рідини» у 66 або 68,8% із 96 АП вказано лікувальні властивості з наведенням діагнозів згідно з МКХ. У 28 або 29,2% АП рекомендації для медичного застосування були відсутні, а у 2 або 2% АП лікувальні властивості наводилися без посилання на МКХ. У групі «Косметичні засоби для здоров'я» виробники ЛЗ займали незначну кількість асортименту (45 позицій), але рекомендації для застосування з лікувальною метою вказувалися у 100% позицій, із них у 26 або 57,8% АП зазначалися діагнози згідно з МКХ, а у 19 або 42,2% діагноз не вказувався.

Щодо МВ, то спочатку звернемось до актуальної сьогодні термінології, яку використовують у чинних нормативних документах.

У Технічному регламенті щодо МВ вказано, що МВ – це «будь-який інструмент, апарат, прилад, пристрій, програмне забезпечення, матеріал або інший виріб... основна передбачувана дія яких в організмі або на організм людини не досягається за допомогою фармакологічних, імунологічних або метаболічних засобів...». При цьому головним критерієм при віднесенні виробу до ЛЗ або до МВ є основний принцип дії виробу [5].

У Законі України «Про лікарські засоби» вказано, що ЛЗ – це «будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей ...». АФІ ж – це «будь-яка речовина (чи суміш речовин), що призначена для використання у виробництві лікарського препарату і при використанні у виробництві ЛЗ стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію; їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів» [31].

Тобто АФІ використовують у разі виробництва ЛЗ, а не МВ, а засоби, що містять АФІ, є ЛЗ, а не МВ.

Наше дослідження МВ із підгрупи «Рідини» виявило низку проблемних моментів, зокрема:

1. Засоби, що потрапили у цю підгрупу, не підпадають під визначення МВ, а окремі з них були представлені у таких формах випуску як сироп, гель, мазь, пастилки

тощо (5,4% АП), тобто не були рідинами. А в 1,4% АП цієї групи форма випуску не була зазначена взагалі.

2. Окремі засоби, віднесені до підгрупи «Рідини», містили АФІ, зокрема: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, маніт, вітаміни В₁₂, В₆, холіну саліцилат, гексетидин тощо. На наш погляд, це свідчить про певні маніпулювання зі сторони виробника, бо ці засоби позиціонуються як МВ, а не як ЛЗ. Залишається незрозумілим принцип «потрапляння» засобів, що містять АФІ, до групи МВ.

3. В інформації, яку наведено на сайті *Compendium.onLine*, в 69,2% АП МВ із підгрупи «Рідини» наводяться рекомендації для медичного застосування, при цьому у 66% АП МВ із підгрупи «Рідини» вказано діагнози відповідно до МКХ. У сукупності продуктів, які пропонуються виробниками ЛЗ, рекомендації для медичного застосування наводяться для 70,8% АП МВ із підгрупи «Рідини» (68,8% із вказанням діагнозів згідно з МКХ).

Виходячи із визначення терміну МВ у Технічному регламенті щодо МВ, яке наведено вище, та Закону України «Про рекламу» [32], декларування лікувальних властивостей для аналізованих МВ не є правомірним.

Своєю чергою, проведений нами аналіз номенклатури та супровідної інформації КЗ як продуктів аптечного асортименту ілюструє сутність проблеми, яку розглядали багато науковців – декларування лікувальних властивостей КЗ, що є неприпустимим [17, 32–34].

Технічний регламент на косметичну продукцію, затверджений постановою КМ України від 20 січня 2021 р., який вводиться в дію з серпня 2022 р., на нашу думку, не створює реальних законодавчих бар'єрів для обігу так званої «продукції подвійного призначення» та декларування такими продуктами лікувальних властивостей. Зокрема, у Технічному регламенті на косметичну продукцію є вимога, що «на маркуванні і в рекламі косметичної продукції, яка надається на ринку, тексти, назви, торговельні марки, фотографії та інші знаки не повинні надавати підстав вважати, що ця продукція має характеристики або функції, яким вона не відповідає», що на жаль не можна трактувати як пряму і конкретну заборону декларування лікувального ефекту.

Як свідчить Регламент Європейського парламенту та Ради ЄС № 1223/2009 про косметичні продукти, засіб може бути або лікувальним, або косметичним [35].

У нашій країні ж, згідно зі Законом України «Про лікарські засоби», до ЛЗ належать «АФІ, ... готові ЛЗ (лікарські препарати, ліки, медикаменти) ... лікарські КЗ та лікарські домішки до харчових продуктів» [31]. Це, як вказує Сур С., створює ситуацію нечіткого розмежування КЗ та ЛЗ і закладає підґрунтя для змішування цих понять [36].

При цьому у рекламі товарів та методів, що не належать до ЛЗ, МВ, методів профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, а також у рекламі харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок забороняється посилатися на те, що вони мають лікувальні властивості [32].

Отже, нами з'ясовано, що:

1. Низка досліджуваних КЗ містили АФІ (наприклад, глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, диклофенак, хлоргексидину біглюконат тощо). З огляду на сказане вище, вони не можуть бути КЗ, а мають бути зареєстровані як ЛЗ.

2. У переважній більшості аналізованих продуктів (94,3% АП КЗ для здоров'я) незалежно від виробника в той чи інший спосіб (із посиланням на МКХ чи без нього) наводяться рекомендації для медичного застосування. При цьому у 26,0% із них вказано діагнози відповідно до МКХ. КЗ для здоров'я, які пропонують виробники ЛЗ, у 100% випадків мають рекомендації для їх медичного застосування (із них у 57,8% випадків із вказанням діагнозів згідно з МКХ). Якщо врахувати, що КЗ не є ЛЗ, то декларувати їх лікувальні властивості не можна.

3. У групі «КЗ для здоров'я» 7,9% аналізованих АП складають супозиторії вагінальні та ректальні.

Викликає запитання, яким чином такий засіб, як Простатидин Актив (супозиторії для вагінального і ректального застосування № 10, виробник ПАТ «Монфарм» на замовлення ТОВ «Арікса Фарма»), який рекомендовано до використання «в якості гігієнічно-профілактичного засобу для підвищення потенції, сексуальної активності та фертильності у чоловіків; для профілактики запальних процесів жіночих статевих органів...» [37], а в діагнозах, за яких його рекомендовано, вказана гіперплазія передміхурової залози, потрапив до групи КЗ для здоров'я?

Як вказується у Технічному регламенті на косметичну продукцію [8], не вважається косметичною продукцією «речовина або суміш, яка підпадає під визначення косметичної продукції, але призначена для прийому всередину, вдихання, ін'єкцій або імплантації в тіло людини».

Таким чином, після введення у дію цього документа у серпні 2022 р. така форма як супозиторії буде неприйнятною для КЗ.

Сьогодні ринковий контроль косметичної продукції належить до функцій Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів [38], оскільки щодо такої продукції не здійснюється державний ринковий нагляд іншими органами державного ринкового нагляду [17]. З уведенням в дію Технічного регламенту на косметичну продукцію ця функція має перейти до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками [8]. Це дасть можливість посилити ринковий контроль за обігом КЗ.

Висновки

1. Вивчення асортименту МВ і КЗ, представленого інформаційним інтернет-ресурсом *Compendium.onLine* дало змогу структурувати його за виробниками, формами випуску та змістом супровідної інформації. Виявлено, що багато аналізованих АП МВ і КЗ за своєю сутністю є ЛЗ. При цьому їх маркування містить відомості про лікувальну дію, але вони не зареєстровані як ЛЗ. Державним інституціям, зокрема Державній службі України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, необхідно запроваджувати регуляторні рішення стосовно тих МВ чи КЗ, які не є ЛЗ, але декларують лікувальну дію, адже ризики, що вони несуть, мають медичний характер та можуть вплинути на якість життя споживача.

2. Інформаційне наповнення сайту *Compendium.com.ua* в розрізі підгруп «Рідини» з розділу «Медичні вироби» та «Косметичні засоби для здоров'я» з розділу «Косметичні засоби» не відповідає вимогам законодавства щодо заборони декларування лікувального ефекту і потребує доопрацювання.

3. Позитивним є те, що упорядники сайту *Compendium.com.ua* систематизували інформацію про різні групи товарів аптечного асортименту, зокрема МВ і КЗ. При цьому слід розуміти, що цей сайт – це довідник, а не офіційний документ. Тому необхідне створення єдиного Державного реєстру цих продуктів з офіційно затвердженою інформацією про їх склад та застосування.

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 6. 07. 2012 р. № 498 «Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#Text>

2. МОЗ скасовує реєстр медичних виробів. – 2018. – URL: <https://www.apteka.ua/article/443446>.

3. Постанова КМ України від 2 жовтня 2013 р. № 755 «Про затвердження Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-2013-%D0%BF/>

4. Постанова КМ України від 2 жовтня 2013 р. № 754 «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/754-2013-%D0%BF#Text>

5. Постанова КМ України від 2 жовтня 2013 р. № 753. «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013>
6. Реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення. – Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/medvyrob.php>
7. Класифікатор медичних виробів НК 024:2019. – Режим доступу: <https://radnuk.com.ua/pravova-baza/klassifikator-medychnykh-vyrobiv-nk-024-2019/>
8. Постанова КМ України від 20 січня 2021 р. № 65 «Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>
9. Казакова І. С., Коваленко С. Н., Лебединець В. А. *и др.* Косметическая продукция как объект технического регулирования министерства здравоохранения. Разработка методологии внедрения технического регламента // ScienceRise: Pharmac. Sci. – 2021. – V. 5, N 33. – P. 41–48. – Режим доступу: http://journals.urau.ru/sr_pharm/article/view/243123. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243123>
10. Мірошнікова І. О., Громовик Б. П. Деякі питання нормативного забезпечення реєстрації медичних виробів / Medical devices: мат. V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 22 березня 2019 р. – Харків: НФаУ, 2019. – С. 52.
11. Санжаровська Л. Закон України «Про медичні вироби» як один з шляхів вирішення проблем галузі. – Режим доступу: <https://eba.com.ua/zakon-ukrayiny-pro-medychni-vyroby-yak-odyn-z-shlyahiv-vyrishennya-problem-galuzi/>
12. Проект Технічного регламенту щодо безпеки косметичної продукції. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/257406>
13. EUDAMED. European Database for Medical Devices. – URL: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
14. Трофименко О. О., Світлов А. І. Економічне зростання індустрії медичних виробів в Україні // Сучасні проблеми економіки і підприємництва. – 2019. – Вип. 24. – С. 31–39. – Режим доступу: <http://sb-keip.kpi.ua/article/view/191375>
15. Бурд Н. Б., Георгіяц В. А., Половко Н. П., Гризодуб О. І. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 19–28. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_6_4
16. Лебединець В. О., Казакова І. С. Сучасні проблеми питання стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні / Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: мат. V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 25–26 квітня 2019 р. – Харків: НФаУ, 2019. – С. 46–54.
17. Тимченко О. В., Суворова І. М., Котов А. Г. Перспективи законодавчих змін у сфері обігу косметичної продукції в Україні // Фармаком. – 2020. – № 1/2. – С. 13–23. – Режим доступу: http://sphu.org/wp-content/uploads/2020/10/farmacom_1_2_2020.pdf.
18. Альбедхані О. С., Калушка О. Б., Грошовий Т. А. Аналіз стану виробництва та дослідження асортименту виробів медичного призначення на вітчизняному фармацевтичному ринку // Фармац. часопис. – 2015. – № 2. – С. 82–85. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Phch_2015_2_18.
19. Баранова І., Бреусова С., Коваленко С., Чуб О. Дослідження товарного асортименту глюкометрів // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2020. – № 1 (61). – С. 58–66. <https://doi.org/10.24959/uekj.208>
20. Власенко І. Маркетингове дослідження асортименту глюкометрів на фармацевтичному ринку України за 2021 р. // Фармац. журн. – 2021. – № 5. – С. 32–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.03>
21. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Порівняльний аналіз ринку глюкометрів на фармацевтичному ринку України за десятирічний період (2011–2021 рр.) // Фармац. часопис. – 2021. – № 3. – С. 29–36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12388>
22. Міщенко В. І. Аналіз динаміки розвитку ринку парафармацевтичних товарів та огляд сучасних форм їх реалізації в Україні // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 2. – С. 67–50. – Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/10283/1/65-70.pdf>
23. Ольховська А. Б., Кобець М. М., Фелоненко Л. С. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 3. – С. 63–68.
24. Посилкіна О. В., Котлярова В. Г., Чечотка О. В. Дослідження характеристик споживачів лікувальної косметики в Україні // ScienceRise. Pharmac. Sci. – 2016. – N 4. – P. 53–60. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/textfarm_2016_4_11.
25. Posylkina O. V., Kotlyarova V. G., Chechotka O. V. Analysis of peculiarities of growth for the medical cosmetics market in Ukraine // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 4. – С. 38–44.
26. Ханік Н. Л., Петерчук І. І. Дослідження пріоритетів споживачів при виборі косметичних засобів по догляду за шкірою // Укр. мед. альманах. – 2012. Т. 15, № 5. – С. 159–160.
27. Живодерников Е. Косметика в аптечном сегменте рынка Украины // Косметический рынок сегодня. – 2014. – № 1. – С. 32–36. – Режим доступу: http://smd.net.ua/files/143_3237_pharmabeauty.pdf
28. Лебединець В. О., Казакова І. С. Аналіз стану технічного регулювання обігу косметичних засобів в Україні / Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: мат. VII Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 березня 2019 р. – Харків: НФаУ, 2019. – С. 257–268.
29. Медичні вироби. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/#med>
30. Косметичні засоби. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/#kos>

31. Закон України від 04. 04. 1996 р. № 123/96-ВР (редакція станом на 13. 11. 2021 р.) «Про лікарські засоби». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
32. Закон України від 03. 07. 1996 р. № 270/96-ВР «Про рекламу». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96>
33. Громовик Б. П., Ярко Н. Б., Городецька І. Я. та ін. Медичне і фармацевтичне товарознавство: Товари аптечного асортименту: навч. посіб. для вищих навч. закл. / За наук. ред. Б. П. Громовика. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 496 с.
34. Кордіяка Ю. М. Вдосконалення нормативно-технічного забезпечення випробувань та якості косметичних засобів. Дис. ... канд. техн. наук. – Львів, 2016. – 201 с. – Режим доступу: <https://lpu.ua/sites/default/files/2020/dissertation/1774/diskordiiakaym.pdf>
35. Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>
36. Сур С. Дике поле... Аптечний сегмент дієтичних добавок та косметичних продуктів // Аптека online.ua. – 2022. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/627032>
37. Простатидин актив. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/361789/#toc-d>
38. Постанова КМ України від 28 грудня 2016 р. № 1069 «Про затвердження переліку видів продукції, щодо яких органи державного ринкового нагляду здійснюють державний ринковий нагляд». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1069-2016-%D0%BF#Text>

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 6. 07. 2012 r. № 498 «Pro zatverdzhennia Pereliku tovariv, yaki maiut pravo prydbavaty ta prodavaty apteczni zaklady ta yikh strukturni pidrozdily». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12#Text>
2. MOZ skasovuye reyestr medychnykh vyrobiv. – 2018. – URL: <https://www.apteka.ua/article/443446>
3. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 2 zhovtnia 2013 r. № 755 «Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu shchodo aktyvnykh medychnykh vyrobiv, yaki implantuiut». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-2013-%D0%BF/>
4. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 2 zhovtnia 2013 r. № 754 «Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu shchodo medychnykh vyrobiv dlia diahnozyky *in vitro*». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/754-2013-%D0%BF#Text>
5. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 2 zhovtnia 2013 r. № 753 «Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu shchodo medychnykh vyrobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013>
6. Reiestr medychnoi tekhniky ta vyrobiv medychnogo pryznachennia. – URL: <https://mozdocs.kiev.ua/medvyrob.php>
7. Klasyfikator medychnykh vyrobiv NK 024:2019. – URL: <https://radnuk.com.ua/pravova-baza/klasyfikator-medychnykh-vyrobiv-nk-024-2019/>
8. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 20 sichnia 2021 r. № 653 «Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu na kosmetychnu produktsiiu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>
9. Kazakova Y. S., Kovalenko S. N., Lebedynets V. A. y dr. Kosmetycheskaia produktsiia kak ob'ekt tekhnicheskoho rehulyrovaniia mynysterstva zdravookhraneniia. Razrabotka metodolohyy vnedreniia tekhnicheskoho rehlamenta // ScienceRise: Pharmac. Sci. – 2021. – V. 5, N 33. – P. 41–48. – URL: http://journals.uran.ua/sr_pharm/article/view/243123. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243123>
10. Miroshnikova I. O., Hromovyk B. P. Deiakі pytannia normatyvnoho zabezpechennia reiestratsii medychnykh vyrobiv / Medical devices: mat. V nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 22 bereznia 2019 r. – Kharkiv: NFaU, 2019. – S. 52.
11. Sanzharovska L. Zakon Ukrainy «Pro medychni vyroby» yak ody z shliakhiv vyrishennia problem haluzi. – URL: <https://eba.com.ua/zakon-ukrayiny-pro-medychni-vyroby-yak-odyn-z-shlyahiv-vyrishennya-problem-galuzi/>
12. Proiekt Tekhnichnoho rehlamentu shchodo bezpeky kosmetychnoi produktsii. – URL: <http://www.apteka.ua/article/257406>
13. EUDAMED. European Database for Medical Devices. – URL: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
14. Trofymenko O., Svetlov A. Economic growth of the medical products industry in Ukraine // Suchasni problemy ekonomiky i pidpriemnytstvo. – 2019. – V. 24. – S. 31–39. <http://sb-keip.kpi.ua/article/view/191375>
15. Burd N. B., Heorhiants V. A., Polovko N. P., Hryzodub O. I. Likuvalna kosmetyka v Ukraini: realii ta perspektyvy // Farmats. zhurn. – 2015. – № 6. – S. 19–28. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2015_6_4
16. Lebedynets V. O., Kazakova I. S. Suchasni problemy pytannia standartyzatsii likarskykh kosmetychnykh zasobiv v Ukraini / Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy: mat. V Mizhnar. nauk.-prakt. internet-konf., m. Kharkiv, 25–26 kvitnia 2019 r. – Kharkiv: NFaU, 2019. – S. 46–54.
17. Tymchenko O. V., Sivorova I. M., Kotov A. H. Perspektivy zakonodavchykh zmin u sferi obihu kosmetychnoi produktsii v Ukraini // Farmakom. – 2020. – № 1/2. – S. 13–23. URL: http://sphu.org/wp-content/uploads/2020/10/farmacom_1_2_2020.pdf
18. Albedkhani O. S., Kalushka O. B., Hroshovi T. A. Analiz stanu vyrobnytstva ta doslidzhennia asortymentu vyrobiv medychnogo pryznachennia na vitchyznianomu farmatsevtichnomu rynku // Farmats. chasopys. – 2015. – № 2. – S. 82–85.

19. Baranova I., Breusova S., Kovalenko S., Chub O. Doslidzhennia tovarnoho asortymentu hliukometriv // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2020. – № 1 (61). – S. 58–66. <https://doi.org/10.24959/uekj.208>
20. Vlasenko I. Marketynhove doslidzhennia asortymentu hliukometriv na farmatsevtychnomu rynku Ukrainy za 2021 r. // Farmats. zhurn. – 2021. – № 5. – S. 32–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.03>
21. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Porivnialnyi analiz rynku hliukometriv na farmatsevtychnomu rynku Ukrainy za desiatyrichnyi period (2011–2021 rr.) // Farmats. chasopys. – 2021. – № 3. – S. 29–36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12388>
22. Mishchenko V. I. Analiz dynamiky rozvytku rynku parafarmatsevtychnykh tovariv ta ohliad suchasnykh form yikh realizatsii v Ukraini // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2016. – № 2. – S. 67–70. – URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/10283/1/65-70.pdf>
23. Olkhovska A. B., Kobets M. M., Felonenko L. S. Marketynhovi doslidzhennia vitchyznianoho rynku likuvalnoi kosmetyky // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2011. – № 3. – S. 63–68.
24. Posylkina O. V., Kotliarova V. H., Chechotka O. V. Doslidzhennia kharakterystyk spozhyvachiv likuvalnoi kosmetyky v Ukraini // ScienceRise. Pharmac. Sci. – 2016. – № 4. – S. 53–60. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/texcfarm_2016_4_11
25. Posylkina O. V., Kotlyarova V. G., Chechotka O. V. Analysis of peculiarities of growth for the medical cosmetics market in Ukraine // Management, economy and quality assurance in pharmacy. – 2016. – N 4 (48). – C. 38–44.
26. Khanyk N. L., Peterchuk I. I. Doslidzhennia prioritetiv spozhyvachiv pry vybori kosmetychnykh zasobiv po dohliadu za shkiroiu // Ukr. med. almanakh. – 2012. – T. 15, № 5. – S. 159–160.
27. Zhyvodernykov E. Kosmetyka v aptechnom sehmente runka Ukrainy // Kosmetycheskyi runok sehodnia. – 2014. – № 1. – S. 32–36. – URL: http://smd.net.ua/files/143_3237_pharmabeauty.pdf
28. Lebedynets V. O., Kazakova I. S. Analiz stanu tekhnichnoho rehuliuвання obihu kosmetychnykh zasobiv v Ukraini / Menedzhment ta marketynh u skladi suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky: mat. VII Mizhnar. nauk.-prakt. dystantsiinoi konf., m. Kharkiv, 21 bereznia 2019 r. – Kharkiv: NFAU, 2019. – S. 257–268.
29. Medychni vyroby. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/#med>
30. Kosmetychni zasoby. – URL: <https://compendium.com.ua/#kos>
31. Zakon Ukrainy vid 04. 04. 1996 r. № 123/96-VR (Redaktsiia stanom na 13. 11. 2021) «Pro likarski zasoby». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
32. Zakon Ukrainy vid 03. 07. 1996 r. № 270/96-VR «Pro reklamu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96>
33. Hromovyk B. P., Yarko N. B., Horodetska I. Ya. ta in. Medychne i farmatsevtyчне tovaroznavstvo: Tovary aptechnoho asortymentu: navch. posib. dlia vyshchykh navch. zakl. / Za nauk. red. B. P. Hromovyka. – Vinnytsia: Nova knyha, 2011. – 496 s.
34. Kordiiaaka Yu. M. Vdoskonalennia normatyvno-tekhnichnoho zabezpechennia vyprobuvan ta yakosti kosmetychnykh zasobiv. Dys. ... kand. tekhn. nauk. Lviv, 2016. – 201 s. – URL: <https://lpnu.ua/sites/default/files/2020/dissertation/1774/diskordiiaakaym.pdf>
35. Regulation (EC) no 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>
36. Sur S. Dyke pole... Aptechnyi sehment diietychnykh dobavok ta kosmetychnykh produktiv // Apteka online.ua. – 2022. – URL: <https://www.apteka.ua/article/627032>
37. Prostatydyn aktyv. – URL: <https://compendium.com.ua/dec/361789/#toc-d>
38. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28 hrudnia 2016 r. № 1069 «Pro zatverdzhennia pereliku vydiv produktsii, shchodo yakykh orhany derzhavnogo rynkovoho nahliadu zdiisniuiut derzhavnyi rynkovyi nahliad». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1069-2016-%D0%BF#Text>

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 15 червня 2022 р.

I. Я. Городецька (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),
О. Р. Левицька (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),
І. Л. Чухрай (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОТИМЕНТУ ТА ІНФОРМАЦІЙНОГО СУПРОВОДУ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ І КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: медичні вироби, косметичні засоби, технічний регламент, нормативне забезпечення, супровідна інформація

А Н О Т А Ц І Я

Актуальною проблемою сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку є наявність великої кількості продуктів і товарів, які не зареєстровано як лікарські засоби в установленому порядку, проте декларують у різний спосіб лікувальні властивості та застосування з лікувальною метою. В умовах відсутності єдиних доступних і зрозумілих узагальнювальних інформаційних ресурсів про такі товари, цю функцію частково виконує сайт *Compendium.onLine*.

Метою роботи був розгляд асортименту та супровідної інформації медичних виробів і косметичних засобів.

Об'єктом нашого дослідження слугувала інформація, представлена інтернет-ресурсом *Compendium.onLine*. Для детального аналізу було обрано підгрупу «Рідини» з групи 13 «Інші вироби для лікування» розділу «Медичні вироби» та групу 06 «Косметичні засоби для здоров'я» з розділу «Косметичні засоби», позаяк їх асортимент є більш характерний для аптечних закладів.

З'ясовано, що у підгрупі «Рідини» було представлено 147 асортиментних позицій, які пропонували 51 виробник, з яких третина – вітчизняні. Переважною формою випуску був спрей назальний – 42,2%, розчини (в т. ч. для інгаляцій, для ротової порожнини, офтальмологічний, вушний гігієнічний, для нігтів) представляли 12,9% асортиментних позицій, очні краплі – 8,2%, а спрей для горла – 4,8%. Підгрупа «Косметичні засоби для здоров'я» містила 634 засоби, які продукують 163 виробника, дві третини з яких – вітчизняні. Переважними формами випуску були крем (20,3%), гель (13,2%) та бальзам (11,5%). Встановлено, що в аналізовані підгрупи було включено окремі засоби, форми випуску яких не відповідали назвам цих підгруп.

У 94,3% асортиментних позицій косметичних засобів для здоров'я наводяться рекомендації для медичного застосування. Водночас у 26,0% із них вказано діагнози відповідно до міжнародного класифікатора хворіб. Косметичні засоби для здоров'я, які пропонують виробники лікарських засобів, у 100% випадків мають рекомендації для їх медичного застосування. Оскільки косметичні засоби не є лікарськими засобами, то декларувати їх лікувальні властивості законодавчо заборонено.

Виконане дослідження дало змогу охарактеризувати структуру асортименту та супровідної інформації двох підгруп медичних виробів і косметичних засобів, номенклатура яких більш властива аптечним закладам. Виявлено проблеми, притаманні обігу цих груп фармацевтичних товарів, і запропоновано шляхи їх вирішення.

I. Ya. Horodetska (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),

O. R. Levytska (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),

I. L. Chukhray (<https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>)

Danylo Haltsky Lviv National Medical University

RESEARCH OF THE ASSORTMENT AND INFORMATION SUPPORT OF MEDICAL PRODUCTS AND COSMETICS

Key words: medical devices, cosmetics, technical regulations, regulatory support, accompanying information
A B S T R A C T

An urgent problem of the contemporary domestic pharmaceutical market is the availability of a large number of products and goods that are not registered as medicines in the prescribed manner, but declare in different ways the medicinal properties and uses for therapeutic purposes. Without unified and comprehensible information resources on such products, this function is partially performed by the site *Compendium.onLine*.

The aim of the research was to consider of the assortment and accompanying information of medical products and cosmetics.

The object of our study was the data provided by the Internet resource *Compendium.onLine*. The subgroup «Liquids» from group 13 «Other products for treatment» of the section «Medical devices» and group 06 «Cosmetics for health» from the section «Cosmetics» were selected for the analysis, as their assortment was more typical for pharmacies.

147 items were presented in the subgroup «Liquids», which were offered by 51 manufacturers, one third of which were native companies. The predominant form of release was nasal spray – 42.2%, solutions (including for inhalation, for the oral cavity, ophthalmology, ear hygiene, for nails) represented 12.9% of the range items, eye drops – 8.2%, and throat spray – 4.8%. The subgroup «Cosmetics for Health» contained 634 products, which were produced by 163 manufacturers, two thirds of which were native firms. The predominant forms of release were cream (20.3%), gel (13.2%) and balm (11.5%). It was found that the analysed subgroups included some tools, the release forms of which did not correspond to the names of these subgroups.

94.3% of the range of health cosmetics contains recommendations for medical use. At the same time, 26.0% of them were diagnosed according to the International Classification of Diseases. Health cosmetics offered by drug manufacturers in 100% of cases have recommendations for their medical use. As cosmetics are not medicines, it is prohibited by law to declare their medicinal properties.

The study made it possible to characterize the structure of the range and accompanying information of two subgroups of medical products and cosmetics, the nomenclature of which is more typical of pharmacies. The problems inherent in the circulation of these groups of pharmaceutical products were identified and ways to solve them were suggested.

Електронна адреса для листування с авторами: iryua_chukhray@ukr.net

(Чухрай І. Л.)

М. В. ОГЛОБЛІНА ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,
І. В. БУШУЄВА ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,
В. В. ПАРЧЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.

¹ *Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв*

² *Запорізький державний медичний університет*

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: органічні сполуки, 1,2,4-триазол, властивості похідних, протимікробна активність, протигрибкова активність

M. V. OGLOBLINA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

I. V. BUSHUEVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

V. V. PARCHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

² *Zaporizhzhia State Medical University*

MODERN APPROACHES TO STUDYING THE ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Key words: organic compounds, 1,2,4-triazole, derivatives, antimicrobial activity, antifungal activity

1,2,4-Триазол та його похідні є перспективним класом органічних сполук. Упродовж тривалого часу вони залишаються у центрі уваги завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної активності та, безумовно, незначній токсичності. Також певну кількість похідних 1,2,4-триазолу на сьогодні добре вивчено і впроваджено в різні сфери життєдіяльності людини як ефективні лікарські препарати, різні засоби захисту рослин (стимулятори росту, фунгіциди, гербіциди), антикорозійні матеріали, пластифікатори пластмас тощо.

1,2,4-Триазол є одним із найвідоміших класів біологічно активних сполук, який має широкий спектр біологічної дії. Для похідних 1,2,4-триазолу характерна наявність антибактеріальної, протигрибкової, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, знеболювальної, протизапальної, протипухлинної, противірусної активності. У комбінації з іншими гетероциклами 1,2,4-триазол здатен утворювати фармакологічно активні молекули, які мають велике значення для практичного впровадження у різні сфери господарства. Тенденції створення нових ефективних ліків на основі похідних 1,2,4-триазолу зростають. Азоли є важливими п'ятичленними гетероциклічними сполуками для створення нових сучасних препаратів (рисунок).

Деякі з ліків є похідними 1,2,4-триазолу: рибавірін (противірусний засіб), ризатриптан (селективний агоніст 5HT₁-рецепторів серотоніну), алпразолам (анксиолітичний засіб), флуконазол та ітраконазол (протигрибкові препарати). Похідні цієї сполуки добре зарекомендували себе і в ветеринарній медицині. Такі препарати як Авесстим, Трифузол, Трифузол-нео є імуностимуляторами і їх у різних лікарських формах (1%-й, 2%-й розчини, супозиторії) застосовують як у ветеринарних господарствах, у приватному тваринницькому секторі, так і для домашніх улюбленців.

Ці факти є найкращим прикладом для розуміння перспективності пошуку нових молекул серед похідних 1,2,4-триазолу.

Метою роботи стали аналіз та систематизація нових даних стосовно протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами аналізу перспективного напрямку подальших наукових досліджень на підставі накопичення за останні роки великого масиву інформації щодо властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу.

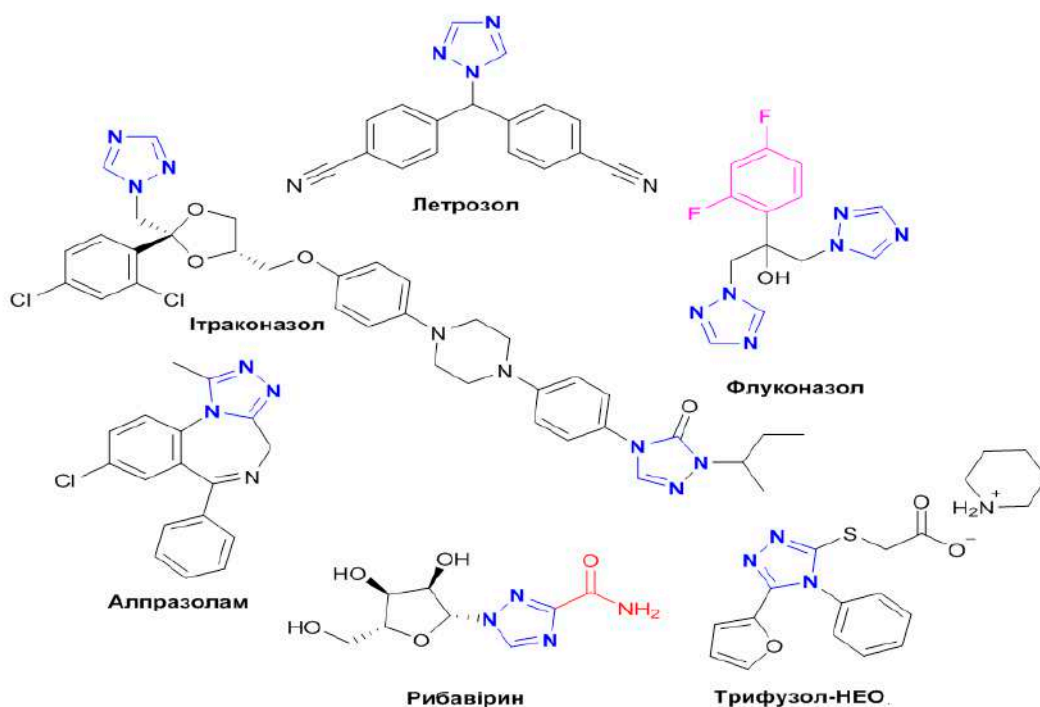


Рис. Деякі препарати, діючі речовини які є похідними 1,2,4-триазолу

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали літературні джерела, які містять інформацію щодо актуальності та перспектив подальшого хімічного моделювання 1,2,4-триазолу.

Результати дослідження та обговорення

Виконане дослідження показало актуальність пошуку, так як доволі багато публікацій закордонних авторів присвячено саме розробленню методів синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу. Аналізуючи та систематизуючи дані літературних джерел щодо цього питання, було знайдено сотні статей як закордонних, так і вітчизняних авторів, присвячених проблемі створення нових серій 1,2,4-триазолів, що свідчить про науковий інтерес сучасних дослідників до подальшого пошуку зі створення перспективних сполук класу триазолів із протимікробною та протигрибковою активністю.

Ірадж Рахаві Езабаді та автори [1] синтезували серію з десяти нових сульфоамілопохідних 1,2,4-триазолу та оцінили їх антигрибкову активність *in vitro*. Всі сполуки виявились активнішими за еталонний препарат Біфоназол. Цзяньмін Сюй разом із колегами [2] розробили новий підхід до одержання піперазинвмісних похідних 1,2,4-триазолу. Їх протигрибкова активність проти патогенних грибів людини оцінена *in vitro*. За результатами дослідження встановлено, що сполуки більш чутливі до *Candida albicans* ніж препарат-контроль Флуконазол. Нурай Улусой Гузельдемірчі з науковцями [3] послідовно синтезували низку нових протимікробних та протигрибкових похідних ряду 4-алкіл-, арил-2,4-дигідро-5-((6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)метил)-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

Xiaoynun Chai разом із колегами [4] одержали серію 1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-заміщених бензиламіно-2-пропанолів як аналогів флуконазолу. Результати попереднього тестування їхньої протигрибкової активності показали відмінні результати з широким спектром дії. Інший колектив науковців разом з Ніша Агарвал [5] синтезували серію похідних 1,2,4-триазолу на основі налідиксової кислоти. Сполуки виявились активними проти п'яти штамів бактерій і двох штамів патогенних грибів. Більшість синтезованих сполук показали кращу антимікробну дію, ніж вихідна речовина – 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол. Sumesh Eswaran з колегами [6] синтезували новий клас похідних хіноліну, які містять 1,2,4-триазольний фрагмент. Більшість сполук виявились активнішими порівняно з препаратами першої лінії.

Сереф Деміряк зі своїм колективом [7] синтезували деякі 3-ариламіно-5-[2-(імідазол-1-іл-, бензімідазол-1-іл)етил]-1,2,4-триазоли. Сполуки виявились активними до *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli* B, *Pseudomonas aeruginosa* та грибів *Candida albicans* і *Candida glabrata*. Колектив науковців під керівництвом Yatin J. Mange [8] синтезували серію нових протимікробних сполук ряду основ Шиффа конденсацією N-[(4-аміно-5-сульфаніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-4-заміщених бензамідів. Насер С. А. та М. Халіл [9] вперше запропонували синтетичний метод поєднання в одній молекулі деяких похідних 4-аміно- і 4-аріліденаміно-5-(піридин-3-іл)-2,4-дигідро-[1,2,4]-триазол-3-тіонів із 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозил бромідом. Антимікробний скринінг чотирнадцяти сполук виявив їх активність до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, та *Escherichia coli*.

Кшиштоф Штанке з іншими авторами [10] синтезували 7-(4-метилфеніл)-3-метилтіо-5H-6,7-дигідроімідазо[2,1-c][1,2,4]триазол та встановили мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) цієї сполуки до різних бактерій. Активність виявилася кращою за активність Ампіциліну. Іншому колективу науковців [11] вдалось синтезувати 1,2,4-триазолвмісні сполуки на основі ланостеролу. Речовини виявились із широким спектром антигрибкової активності. Заслуговеє на увагу робота колективу під керівництвом Xiaoynun Chai [12]. Авторам вдалося синтезувати серію 1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-[(4-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-пропан-2-олів – типових протигрибкових агентів. Хасер Байрак із колегами [13] синтезували серію потенційних антимікробних похідних 4-аміно-5-піридин-4-іл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, а колективом під керівництвом Haythem A. Saadeh [14] було одержано ряд похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу з метронідазолом. Для них досліджена протипаразитарна активність проти *Entamoeba histolytica* і *Giardia intestinalis*.

Оригінальний підхід щодо синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу запропановано Зафер Асим Капланджиклом із колегами [15]. Їм вдалося синтезувати нові 1,2,4-триазол- і 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин похідні, а їх колеги провели синтез біс-1,3,4-оксадіазолів, біс-1,3,4-тіадіазолів і біс-N-аміно-1,2,4-триазолів та довели їх високу активність проти *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [16]. Експериментально доведено протимікробну активність нових піридинвмісних 1,2,4-триазолів, які було синтезовано Шигаре з колегами [17]. Іншим колективом доведено протигрибкову активність нових основ Шиффа до п'яти рослинних грибів [18]. Також сполуки додатково оцінювали на ефективність інгібування ферменту проти рецептора CYP51. Колективу науковців вдалося синтезувати [3-аміно-4-[1H-1,2,4-триазол-3-ілдіазеніл]-1H-піразол-5-ол, 3-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)діазеніл]-1H-1,2,4-триазол і 4-[1H-1,2,4-триазол-3-ілдіазеніл]бензол-1,3-діол] та експериментально довести їх активність до золотистого стафілокока [19]. Окрім цього, було проведено дослідження молекулярного докінгу для вивчення антибактеріальної дії.

1,2,4-Триазоли добре відомі в літературі через їхню значну біологічну активність, хінолінове ядро, яке міститься в деяких природних продуктах, теж характеризується різноманітністю біологічної дії. Зважаючи на ці особливості, колективом науковців запропонована серія нових похідних 2-[(5-((4-хлорфеноксид)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]хінолін-3-карбальдегіду та 2-[(5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]хінолінкарбальдегіду [20], які синтезовано конденсацією 5-(4-хлорфеноксиметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіона та 5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіона зі заміщеними 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду. Сполуки виявились активними до патогенних штамів бактерій. Оригінальний метод синтезу похідних 5-аміно-1,2,4-триазолу та їх циклізованих аналогів пропонує інший колектив вчених [21]. Сполуки тестували на п'яти штамів бактерій (метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*) із використанням ципрофлоксацину як позитивного контролю та проти двох штамів грибів (*C. albicans* і *C. neoformans*) із застосуванням флуконазолу та амфотерицину – препаратів порівняння. Синтезовані речовини виявляли протигрибкову дію від високої до помірної проти *Candida albicans* (MIC = 4–32 мкг/мл).

Колективом науковців (Сампат Бітла, Аккіраджу Анджіні Гаятрі, Муралідхар Редді Пучакаяла, Віджая Кумар Бхукья, Джагадешвар Ваннада, Рамулу Дханават, Бхаскар Куттхаті, Девендер Котула Рао, Сомсча Рао Атхам) розроблено метод синтезу циклізованих аналогів 1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину [22]. Сполуки виявили значну інгібуючу активність щодо ланстерол-14 α -деметилази (IC₅₀ = 0,27 мкМ), порівняно з референтним препаратом флуконазолом (IC₅₀ = 0,25 мкМ). Незважаючи на наявність великої кількості протимікробних та протигрибкових засобів, у світі зростає потреба у нових антибіотиках і протигрибкових препаратах для боротьби з патогенними бактеріями і грибами. Для розроблення потенційних протимікробних засобів авторами синтезовано нові похідні 1,2,4-триазол-3-тіону [23]. Блокуючі властивості синтезованих сполук оцінювали на різних грампозитивних і грамнегативних бактеріях, а також грибкових збудниках. Інгібуючий ефект, особливо проти грибів, спостерігали у всіх синтезованих сполук. Можливий механізм взаємодії синтетичних 1,2,4-триазолів із ферментом IYI *Aspergillus fumigatus* досліджували методом молекулярного докінгу [23].

Іншим колективом науковців розроблено та синтезовано нову серію біс-1,2,3- та 1,2,4-триазолів із використанням метилсаліцилатів як потенційних протимікробних агентів [24]. Кінцеві сполуки піддавали скринінгу *in vitro* на окремих штамів *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* і *Saccharomyces cerevisiae*. Більшість синтезованих сполук виявляли високу протимікробну активність (МК 3,9 мкг/мл) і помірну протигрибкову дію – зона гальмування (ZOI) 1,5–8,2 мм. Молекулярний докінг-аналіз також продемонстрував перспективність зазначених сполук як типових протимікробних агентів. У роботі [25] представлено синтез та дослідження протигрибкової активності гібридів тіазоло[4,5-д]піримідинів із 1Н-1,2,4-триазолами. Оцінено розчинність та ліпофільність сполук та встановлено, що речовини з піперазинним лінкером виявляли значну протигрибкову активність щодо ниткоподібних та дріжджових грибів. Автори іншої наукової роботи розробили серію нових похідних 1,4-пентадіен-3-ону, що містять 1,2,4-триазоловий фрагмент [26]. Доведено їхню ліпшу активність проти *Ralstonia solanacearum*, *Xanthomonas oryzae* pv, *Xanthomonas axonopodis* pv відносно еталонного препарату Бісмертіазолу. Оригінальні дослідження щодо вивчення антимікробних властивостей похідних 4-((5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)бензаміну запропоновано науковцями [27]. Авторами іншої роботи аргументовано доведено ефективність гібридизації 1,2,4-триазолу з іншими антибактеріальними сполуками [28]. Подібна гібридизація демонструє ви-

сокий потенціал для розроблення нових ліків, здатних подолати резистентність до ліків, зменшити токсичність та поліпшити фармакокінетичні профілі.

Резистентність до β -лактамних антибіотиків у грамнегативних бактерій, що продукують метало- β -лактамази (MBL), є серйозною медичною загрозою, і існує надзвичайно нагальна потреба у розробленні клінічно корисних інгібіторів. Тому авторами [29–31] запропоновано оригінальний спосіб зв'язування 5-заміщеного-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону з карбонілвмісними сполуками. Таким чином отримано серію нових інгібіторів MBL широкого спектра дії. У роботі [30] проведено антибактеріальний скринінг методом дискової дифузії проти грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* і *Staphylococcus epidermidis*) і грамнегативні (кишкова паличка) штамів бактерій. Результати доводять помітну інгібуючу активність щодо грампозитивних штамів бактерій у дозі 250 мкг/мл і 500 мкг/мл. Окрім того, деякі сполуки виявились активними проти *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis* у дозі 500 мкг/мл.

Висновок

Аналіз сучасних джерел інформації за останні роки аргументовано та доказово доводить перспективність пошуку нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу. Систематизація інформації, яка має значення для подальшого обрання напряму наукових досліджень, чітко вказує на можливість використання як об'єктів дослідження саме 1,2,4-триазолів, які містять у своєму складі атом сульфуру. Подібне хімічне поєднання позитивно впливає на наявність протимікробної та протигрибкової активності у нових похідних 1,2,4-триазолу.

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Ezabadi I. R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V. 16, N 3. – P. 1150–1161. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.082>
2. Xu J., Cao Y., Zhang J. et al. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – N 46. – P. 3142–3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
3. Guzeldemirci N., Kucukbasmac O. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – N 45. – P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.024>
4. Chai X., Xu J., Cao Y. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – N 19. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
5. Aggarwal N., Kumar R., Dureja P., Khurana J. M. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46, N 9. – P. 4089–4099. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.06.009>
6. Eswaran S., Vasudeva A., Shetty S. N. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – N 44. – P. 4637–4647. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.031>
7. Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P. et al. Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats // Ukr. J. Ecology. – 2020. – V. 10, N 3. – P. 201–207. https://doi.org/10.15421/2020_155
8. Demirayaka S., Benkila K., Guvenb K. Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – N 35. – P. 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)01178-8](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)01178-8)
9. Mange Y. J., Isloor A. M., Malladi S., Isloor S. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives // Arabian J. Chem. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>
10. Nasser S. A., Khalil M. Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-b-Dglucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles // Carbohydrate Res. – 2006. – N 341. – P. 2187–2199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.06.007>
11. Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J. et al. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – N 14. – P. 3635–3642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.033>

12. He Q. Q., Liu C. M., Li K., Cao Y. B. Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus* // *Chin. Chem. Lett.* – 2007. – N 18. – P. 421–423. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.02.011>
13. Chai X., Zhang J., Cao Y. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, N 6. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
14. Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S. A. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4362–4366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.022>
15. Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A. G., Mubarak M. S. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // *Monatsh Chem.* – 2010. – N 141. – P. 471–478. <https://doi.org/10.1007/s00706-010-0281-9>
16. Kaplancikli Z. A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Revial G. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – N 43. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019>
17. Kudari S. M., Mathapti V. V., Lagali K. V. Synthesis and antimicrobial activity of some heterocycles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1996. – N 5. – P. 203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.009>
18. Shingare M. S., Tore S. N., Mane D. V. et al. Synthesis of dihydro-pyridinotriazoles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1995. – N 5. – P. 161. <https://doi.org/10.20546/ijcrar.2016.402.031>
19. Shaojie Wu, Wenhui Zhang, Le Qi et al. Investigation on 4-amino-5-substituent-1,2,4-triazole-3-thione Schiff bases as antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP) // *J. Molecular Structure.* – 2019. – P. 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.013>
20. Merve Gokalp, Bülent Dede, Tahir Tilki, Çiğdem Karabacak Atay. Triazole based azo molecules as potential antibacterial agents: Synthesis, characterization, DFT, ADME and molecular docking studies // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V 1212, N 15. – P. 128–140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128140>
21. Vineetha Telma D'Souza, Janardhana Nayak, Desmond Edward D'Mello. Synthesis and characterization of biologically important quinoline incorporated triazole derivatives // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129503>
22. Amin N. H., El-Saadi M. T., Ibrahim A. A., Abdel-Rahman H. M. Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 111. – P. 104841. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104841>
23. Beyzaei H., Kudeyani M. G., Delarami H. S., Aryan R. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1215, N 5. – P. 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
24. Sampath Bitta, Akkiraju Anjini Gayatri, Muralidhar Reddy Puchakayala. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 41, N 1. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
25. Blokhina S. V., Sharapova A. V., Ol'khovich M. V. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 40, N 15. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
26. Mei Chen, Yihui Wang, Shijun Su, Ying Chen. Synthesis and biological evaluation of 1,4-pentadien-3-one derivatives containing 1,2,4-triazole // *J. Saudi Chemical Society.* – 2020. – V. 24, N 10. – P. 765–776. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2020.08.005>
27. Dewangan D., Vaishnav Y., Mishra A. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of Schiff base hybrids of 1,2,4-triazole-pyridine as dihydrofolate reductase inhibitors // *Current Res. Pharmacol. Drug Discovery.* – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
28. Feng Gao, Tengfei Wang, Jiaqi Xiao. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 173, N 1. – P. 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
29. Gavara L., Seville L., De Luca F. 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione-derived Schiff bases as metallo-lactamase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 208, N 15. – P. 112720. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112720>
30. Gavara L., Legru A., Verdrosia F. 4-Alkyl-1,2,4-triazole-3-thione analogues as metallo-β-lactamase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 113. – P. 105024. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105024>
31. Md. Mahadi Hasan, Habib Md. Ahsan, Prianka Saha. Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzylidene)-4H-1,2,4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes // *Results in Chemistry.* – 2021. – V. 3. – R. 100115. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100115>
32. Бігдан О. А., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу // *Актуал. Питання фармац. мед. науки та практики.* – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517>
33. Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвмісних 1,2,4-тріазолів // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 87–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
34. Мартинишин В. П. Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-тріазолу за дерматомікозів у собак / *Дис. ... д-ра філософії.* – Львів, 2020. – 150 с.

References

1. *Ezabadi I. R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al.* Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, N 3. – P. 1150–1161. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.082>
2. *Xu J., Cao Y., Zhang J. et al.* Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – N 46. – P. 3142–3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
3. *Guzeldemirci N., Kucukbasmac O.* Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45. – P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.024>
4. *Chai X., Xu J., Cao Y. et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – N 19. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
5. *Aggarwal N., Kumar R., Dureja P., Khurana J. M.* Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, N 9. – P. 4089–4099. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.06.009>
6. *Eswaran S., Vasudeva A., Shetty S. N.* Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4637–4647. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.031>
7. *Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrzychko B. P. et al.* Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats // *Ukr. J. Ecology.* – 2020. – V. 10, N 3. – P. 201–207. https://doi.org/10.15421/2020_155
8. *Demirayaka S., Benklia K., Guvenb K.* Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylaminio-5-[2-(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – N 35. – P. 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)01178-8](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)01178-8)
9. *Mange Y. J., Isloor A. M., Malladi S., Isloor S.* Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2013. – V. 6, N 2. – P. 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>
10. *Nasser S. A., Khalil M.* Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-b-Dglucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles // *Carbohydrate Res.* – 2006. – N 341. – P. 2187–2199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.06.007>
11. *Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J. et al.* Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – N 14. – P. 3635–3642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.033>
12. *He Q. Q., Liu C. M., Li K., Cao Y. B.* Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus* // *Chin. Chem. Lett.* – 2007. – N 18. – P. 421–423. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.02.011>
13. *Chai X., Zhang J., Cao Y. et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, N 6. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
14. *Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S. A.* Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4362–4366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.022>
15. *Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A. G., Mubarak M. S.* Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // *Monatsh Chem.* – 2010. – N 141. – P. 471–478. <https://doi.org/10.1007/s00706-010-0281-9>
16. *Kaplancikli Z. A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Revial G.* New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – N 43. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019>
17. *Kudari S. M., Mathapati V. V., Lagali K. V.* Synthesis and antimicrobial activity of some heterocycles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1996. – N 5. – P. 203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.009>
18. *Shingare M. S., Tore S. N., Mane D. V. et al.* Synthesis of dihydro-pyridinotriazoles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1995. – N 5. – P. 161. <https://doi.org/10.20546/ijer.2016.402.031>
19. *Shaojie Wu, Wenhui Zhang, Le Qi et al.* Investigation on 4-amino-5-substituent-1,2,4-triazole-3-thione Schiff bases as antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP) // *J. Molecular Structure.* – 2019. – P. 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.013>
20. *Merve Gokalp, Bilent Dede, Tahir Tilki, Çigdem Karabacak Atay.* Triazole based azo molecules as potential antibacterial agents: Synthesis, characterization, DFT, ADME and molecular docking studies // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128–140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128140>
21. *Vineetha Telma D'Souza, Janardhana Nayak, Desmond Edward D'Mello.* Synthesis and characterization of biologically important quinoline incorporated triazole derivatives // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129503>
22. *Amin N. H., El-Saadi M. T., Ibrahim A. A., Abdel-Rahman H. M.* Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 111. – P. 104841. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104841>

23. *Beyzaei H., Kudeyani M. G., Delarami H. S., Aryan R.* Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones // *J. Molecular Structure*. – 2020. – V. 1215, N 5. – P. 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
24. *Sampath Bitla, Akkiraju Anjini Gayatri, Muralidhar Reddy Puchakayala.* Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 41, N 1. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
25. *Blokhina S. V., Sharapova A. V., Ol'khovich M. V.* Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 40, N 15. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
26. *Mei Chen, Yihui Wang, Shijun Su, Ying Chen.* Synthesis and biological evaluation of 1,4-pentadien-3-one derivatives containing 1,2,4-triazole // *J. Saudi Chemical Society*. – 2020. – V. 24, N 10. – P. 765–776. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2020.08.005>
27. *Dewangan D., Vaishnav Y., Mishra A.* Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of Schiff base hybrids of 1,2,4-triazole-pyridine as dihydrofolate reductase inhibitors // *Current Res. Pharmacol. Drug Discovery*. – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
28. *Feng Gao, Tengfei Wang, Jiaqi Xiao.* Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 173, N 1. – P. 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
29. *Gavara L., Seville L., De Luca F.* 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione-derived Schiff bases as metallo-β-lactamase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 208, N 15. – P. 112720. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112720>
30. *Gavara L., Legru A., Verdirosa F.* 4-Alkyl-1,2,4-triazole-3-thione analogues as metallo-β-lactamase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 113. – P. 105024. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105024>
31. *Md. Mahadi Hasan, Habib Md. Ahsan, Prianka Saha.* Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzylidene)-4H-1,2,4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes // *Results in Chemistry*. – 2021. – V. 3. – R. 100115. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100115>
32. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Fyzyko-khimichni vlastyivosti S-pokhidnykh 5-(3-ftorfenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolu // *Aktual. pytannya farmats. med. nauky ta praktyky*. – 2017. – T. 10, № 2. – S. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.10351>
33. *Bihdan O. A.* Protymikrobnna ta protyhyrbkova aktyvnyist' novykh ftorfenilvmisnykh 1,2,4-tryazoliv // *Farmats. zhurn.* – 2021. – T. 76, № 2. – S. 87–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
34. *Martynyshyn V. P.* Farmako-toksykologichna otsinka ta likuval'na efektyvnyist' preparatu naosnovi S-pokhidnoyi 1,2,4-triazolu za dermatomikoziv u sobak // *Dys. ... d-ra filosofiyi*. – L'viv, 2020. – 150 s.

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 15 червня 2022 р.

М. В. Оглобліна¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),
І. В. Бушуєва² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
В. В. Парченко² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв
² Запорізький державний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: органічні сполуки, 1,2,4-триазол, властивості похідних, протимікробна активність, протигрибкова активність

А Н О Т А Ц І Я

1,2,4-Триазол та його похідні є перспективним класом органічних сполук. Протягом тривалого часу вони залишаються у центрі уваги завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної активності та, безумовно, незначній токсичності. Також певна кількість похідних 1,2,4-триазолу на сьогодні добре вивчено і впроваджено в різні сфери життєдіяльності людини як ефективні лікарські препарати, різні засоби захисту рослин (стимулятори росту, фунгіциди, гербіциди), антикорозійні матеріали, пластифікатори пластмас тощо.

Метою роботи стали аналіз та систематизація нових даних стосовно протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами аналізу перспективного напряму наукових досліджень на підставі накопичення за останні роки великого масиву інформації щодо властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу.

Аналіз сучасних джерел інформації за останні роки аргументовано та доказово доводить перспективність пошуку нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу. Отримана інформація чітко вказує на можливість використання як об'єктів дослідження саме 1,2,4-триазолів, які містять в своєму складі атом сульфуру.

1,2,4-Триазол є одним із найвідоміших класів біологічно активних сполук, який має широкий спектр біологічної дії. Для похідних 1,2,4-триазолу характерна наявність антибактеріальної, протигрибкової, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, знеболювальної, протизапальної, протипухлинної, протівірусної активності. Тенденції створення нових ефективних ліків на основі похідних 1,2,4-триазолу зростають.

Деякі з ліків є похідними 1,2,4-триазолу: рибавірін (протівірусний засіб), ризатриптан (селективний агоніст 5HT1-рецепторів серотоніну), алпразолам (анксіолітичний засіб), флуконазол та ітраконазол (протигрибкові препарати). Похідні цієї сполуки добре зарекомендували себе і в ветеринарній медицині. Такі препарати як Авесстим, Трифузол, Трифузол-нео є імуностимуляторами і їх у різних лікарських формах (1%-й, 2%-й розчини, супозиторії) застосовують як у ветеринарних господарствах, у приватному тваринницькому секторі, так і для домашніх улюбленців.

Ці факти є найкращим прикладом для розуміння перспективності пошуку нових молекул серед похідних 1,2,4-триазолу.

M. V. Ogloblina ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

I. V. Bushueva ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

V. V. Parchenko ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

² *Zaporizhzhia State Medical University*

MODERN APPROACHES TO THE STUDY OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE

Key words: organic compounds, 1,2,4-triazole, properties of derivatives, antimicrobial activity, antifungal activity

ABSTRACT

1,2,4-Triazole and its derivatives are a promising class of organic compounds. For a long time, they remain in the spotlight due to a number of unique properties: high ability to chemical transformations, the presence of various types of biological activity and, of course, low toxicity. Also, a number of 1,2,4-triazole derivatives are currently well studied and implemented in various spheres of human life as effective drugs, various plant protection products (growth stimulants, fungicides, herbicides), anti-corrosion materials, plasticizers, etc.

The aim of the work was to analyze and systematize new data on antimicrobial and antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives and to select a promising area of research based on the accumulation of a large amount of information on the properties of new 1,2,4-triazole derivatives.

The analysis of modern sources of information in recent years argues and proves the prospects for finding new biologically active compounds in a number of 1,2,4-triazole derivatives. The information obtained clearly indicates the possibility of using 1,2,4-triazoles, which contain a Sulfur atom, as objects of study.

1,2,4-Triazole is one of the most well-known classes of biologically active compounds, which has a wide range of biological action. Derivatives of 1,2,4-triazole are characterized by the presence of antibacterial, antifungal, hypoglycemic, antihypertensive, analgesic, anti-inflammatory, antitumor, antiviral activities. The trend of creating new effective drugs based on 1,2,4-triazole derivatives is growing.

Some of the drugs are 1,2,4-triazole derivatives: ribavirin (an antiviral agent), risatriptan (a selective 5HT1 serotonin receptor agonist), alprazolam (an anxiolytic agent), fluconazole, and itraconazole (antifungal drugs). Derivatives of this compound have proven themselves well in veterinary medicine. Drugs such as Avesstim, Trifuzol, Trifuzol-neo are immunostimulants and in various dosage forms (1%, 2% solutions, suppositories) are used in veterinary farms, in the private livestock sector and for pets.

These facts are the best example for understanding the prospects of finding new molecules among 1,2,4-triazole derivatives.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Бушуєва І. В.)

**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОЧОЇ
(*TANACETUM PARTHENIUM* L.) НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ,
МОДЕЛЬОВАНОГО АД'ЮВАНТОМ ФРЕЙНДА У ЩУРІВ****Ключові слова:** хронічне запалення, експериментальний ад'ювантний артрит, протизапальна дія, густий екстракт маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.)I. V. KYRYCHENKO (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),O. Ya. MISCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)*National Pharmaceutical University, Kharkiv***ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE EXTRACT OF MARUNA VIRGIN
(*TANACETUM PARTHENIUM* L.) ON THE MODEL OF CHRONIC INFLAMMATION
MODELED BY THE FREUND' ADJUVANT IN RATS****Key words:** chronic inflammation, experimental adjuvant arthritis, anti-inflammatory action, thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb

Ревматоїдний артрит (РА) є глобальною хворобою, поширеною в усьому світі, незалежно від раси, статі, етнічної приналежності, національності, віку [1]. Поширеність РА становить 460 випадків на 100 тис. населення [2]. Актуальність проблеми РА зумовлена й соціальним аспектом, а саме високою частотою поширеності цієї хвороби у популяції з типовим розвитком у хворих тимчасової та стійкої непрацездатності [3, 4]. РА характеризується запаленням та набряком синовіальної оболонки суглоба з подальшим руйнуванням суглобових структур. Пацієнти з активним РА також мають системне запалення, яке пов'язане з різними супутніми захворюваннями, перш за все серцево-судинними, які сприяють підвищенню захворюваності та смертності в цій групі порівняно зі загальною популяцією. Механізми, що лежать в їх основі, залежать від цитокінів та інших циркулюючих імунних компонентів [5, 6]. РА асоціюється також із метаболічним синдромом, психосоціальним дефіцитом, включаючи психіатричні захворювання, остеопорозом і збільшенням захворюваності на рак. Біль, втома та інвалідність, пов'язані з РА, призводять до значного зниження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [7, 8].

Системне запалення та аутоімунні реакції за РА починаються задовго до початку виявленого запалення суглобів. Запалення у разі РА також пов'язане з характерними змінами мезенхімальної тканини. Фібробластоподібні синовіоцити, які зазвичай знаходяться в синовіальній кістці, проліферують і змінюють свій фенотип. У запаленій синовіальній клітині контакт між ними і Т-клітинами призводить до індукції різноманітних медіаторів запалення і молекул адгезії, включаючи IL-6, TNF, інтерферон- γ , молекули внутрішньоклітинної адгезії-1 та судинні молекули клітинної адгезії-1. Змінені фібробластоподібні синовіоцити проникають у хрящі суглоба і виробляють різноманітні протеази, які сприяють руйнуванню суглоба [7].

Фармакотерапія РА включає симптоматичне лікування зі застосуванням НПЗП, глюкокортикостероїдів та лікування, що модифікує захворювання [7, 8]. Незамінними засобами симптоматичного лікування РА залишаються НПЗП. Це зумовлено високою ефективністю цих препаратів щодо знеболювання та зниження запальних процесів. Однак, систематичний і, нерідко, безконтрольний прийом препаратів цієї групи спричиняє розвиток важких ускладнень, що суттєво підвищує летальність пацієнтів із РА. Вибір НПЗП для лікування захворювань суглобів також обмежується їх хондротоксичністю [7].

Незважаючи на значні досягнення та наявність широкого асортименту протизапальних засобів, вдосконалення фармакотерапії захворювань опорно-рухового апарату залишається актуальним завданням фармакології. Одним із напрямів вирішення цієї задачі є пошук та розроблення засобів із протизапальними та хондропротекторними властивостями на основі рослинної сировини [9]. З цієї точки зору привертає увагу маруна дівоча (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), родини Айстрові (*Asteraceae*). Основними показаннями до застосування трави маруни дівочої у народній медицині є мігрень, гінекологічні захворювання та запальні захворювання сполучної тканини [10]. Хімічний склад маруни дівочої представлений фенольними сполуками – гідроксикоричними кислотами (хлорогенова, дикафеоліхінна, цикорієва та ін.), флавоноїдами, сесквітерпеновими лактонами (партенолід, артеканін, хризантемін та ін.), ефірними оліями (камфора, камфен, р-цимен, борніл ацетат та ін.) – біологічно активними сполуками з потенційними протизапальними та анагетичними властивостями [10].

Визначені у попередніх дослідженнях (неопубліковані дані) виразні протизапальні та анагетичні властивості маруни дівочої екстракту густого (ЕМД), що був отриманий науковцями Національного фармацевтичного університету, стали підґрунтям для дослідження його ефективності за умови експериментального ад'ювантного артрити у щурів.

Мета цієї роботи – дослідити ефективність густого екстракту з трави маруни дівочої за умови хронічного запалення (ад'ювантного артрити) у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Для планування досліджень було використано основні принципи концепції Quality by design [11]. Модель ад'ювантного артрити є найпоширенішою в експериментальній фармакології моделлю системного запалення, яке супроводжується ураженням тканин суглобів, і найбільш близько відтворює патогенез і морфологічні зміни у разі колагенових захворювань у людей [12, 13]. Враховуючи це, у дослідженні було використано саме цю експериментальну модель.

Маруни дівочої екстракт густий (ЕМД) було отримано та стандартизовано науковцями НФаУ в умовах фітохімічної лабораторії під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. Гонтової Т. М. з трави маруни дівочої [14, 15, 16].

Досліди здійснено на білих нелінійних щурах-самцях, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) згідно з «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції зі захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.). Проект плану дослідження було схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 25. 06. 2021 р.).

Тварин утримували відповідно до діючих правил по пристроях, обладнанню та віварію за температури повітря в приміщенні 21–24 °С, вологості не більше 60–65%, на стандартному харчуванні та воді – *ad libitum*. Перед початком експерименту щури проходили акліматизацію упродовж 7 діб в умовах кімнати для проведення випробувань.

Протизапальні властивості ЕМД досліджували на моделі ад'ювантного артрити (АДА). Як препарат порівняння (ПП) використовували відомий НПЗЗ «Диклофенак натрію» (виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», серія EG30919), який виявляє виразну протизапальну і анагетичну дію та є найбільш вживаним неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2.

Ад'ювантний артрит спричинювали одноразовим підшкірним введенням в основу хвоста щурів-самців з масою тіла 200–220 г 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ). Через 7 діб у підшову правої задньої кінцівки щурів введення ПАФ повторювали [8].

Тварин було розподілено на 4 групи по 9 щурів у кожній, в інтактній групі було 6 тварин: 1 група – інтактні тварини, фізіологічний контроль (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК) – тварини, яким на тлі патології вводили дистильовану воду в дозі 1 мл/100 г; 3 група – тварини, яким на тлі патології вводили тест-зразок ЕМД у дозі 50 мг/кг; 4 група – тварини, яким на тлі патології вводили ПП «Диклофенак натрію» у середньоефективній дозі 8 мг/кг [17]. Враховуючи тяжкість патології, досліджуванний екстракт дослідним тваринам вводили у максимально ефективній дозі 50 мг/кг, яку визначено у результаті скринінгу на моделі гострого карагенінового запалення. Досліджувані засоби вводили з 1-го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу: ЕМД у вигляді водного розчину, препарат порівняння – у вигляді 1%-ї суспензії крохмалю.

Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометра LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) та виражали у мл витисненої рідини під час занурення пошкодженої лапи тварини у колбу пристрою. Про ефективність досліджуваних тест-зразків (ТЗ) судили за здатністю зменшувати набряк ураженої лапи порівняно з тваринами із групи ПК у динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення другої дози ПАФ у праву лапу. Антиексудативну активність (АЕА) досліджуваних засобів оцінювали за здатністю зменшувати набряк ураженої стопи, виражали у відсотках (%) зниження набряку порівняно з тваринами із групи позитивного контролю. Розрахунки АЕА здійснювали за формулою:

$$АЕА = 100 - (\Delta V_d / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де ΔV_d – приріст об'єму лапи у дослідній групі після введення флогогена;

ΔV_k – приріст об'єму лапи в контрольній групі після введення флогогена.

Інтенсивність запального процесу у щурів оцінювали за показниками периферичної крові – кількістю лейкоцитів, швидкістю зсідання еритроцитів (ШЗЕ) [18], біохімічними показниками сироватки крові – рівнем сіалових кислот і активністю лужної фосфатази (ЛФ) [19]. Рівень сіалових кислот визначали за методом Гесса, який полягає у тому, що в результаті гідролізу безбілкового фільтрату сироватки крові зі складу сіалоглікопротеїнів виділяються сіалові кислоти, які з розчином сульфатної кислоти в льодяній оцтовій кислоті у киплячій водянній бані дають кольорову реакцію. Активність лужної фосфатази визначали в реакції з п-нітрофенілфосфатом [19].

Визначення біохімічних та гематологічних показників здійснювали у два етапи: визначення профілактичної дії ТЗ – на 14-ту добу експерименту (момент генералізованого артрити і власно лікувальна дія – на 28-му (показники периферичної крові) та 30-ту добу (біохімічні показники сироватки крові) експерименту. Вміст С-реактивного білка (СРБ) досліджували відповідно до інструкцій до наборів реактивів виробника (НПЛ «Гранум», м. Харків, Україна).

Статистичний аналіз одержаних даних виконували за допомогою стандартного пакета програм «Statistica v. 6.0» із використанням параметричних (критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних методів (критерії Крускала–Уолліса і Манна–Уїтні). Перевірку на нормальність розподілу даних робили за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Відмінності між групами вважали статистично значущими за рівня $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Незважаючи на відносну умовність патогенезу, морфо-функціональних змін і клінічних проявів, наближених до тих, що спостерігаються у разі колагенових захворювань у людей, модель ад'ювантного артриту є найбільш зручною як для вивчення патогенезу запального ревматоїдного процесу, так і для оцінки дії протизапальних і протиревматичних препаратів за тривалого перебігу патології [12, 13].

Найвиразнішою ознакою початку розвитку АДА, індукованого введенням ПАФ, у гризунів є набряк ураженої кінцівки, що зумовлено запаленням синовіальної оболонки і збільшенням кількості синовіальної рідини [12, 13]. Субплантарне введення ПАФ щурам дослідних груп призводило до розвитку місцевої запальної реакції, яка клінічно виявлялася у вигляді еритематозного набряку ураженої лапи. Як свідчать дані, наведені у табл. 1, розвиток АДА (з 1 по 30 добу спостереження), мав характерну для цієї модельної патології динаміку. Первинну ексудативну реакцію на введення ПАФ відмічали вже у першу добу – з другої години після введення флогогенного агента об'єм стопи щурів з групи позитивного контролю (ПК) перевищував такий у інтактних щурів у 1,7 раза. На 5 добу об'єм стопи щурів збільшився майже у 2 рази відносно цього показника в інтактних тварин. Максимальний набряк лапи тварин із групи ПК реєстрували на 10–15 добу після введення ПАФ. Із 20 доби експерименту виразність набряку дещо знижувалася, але залишалася суттєвою впродовж усього експерименту. Слід зазначити, що у період спонтанного згасання патологічного процесу (20–30 доба) об'єм лапи щурів залишався у 2 рази більшим, ніж у інтактних щурів. Деякі автори зазначають певну стадійність у динаміці розвитку АДА: перший, найбільш високий пік збільшення об'єму лапи реєструється на 6–9 добу, що відповідає гострому періоду перебігу АДА (стадія доклінічних проявів патології), і другий, більш виражений, пік набряку – на 12–14 добу [12, 13]. Проте, у нашому експерименті ми спостерігали поступове наростання набряку, виразність якого досягала плато на 10–15 добу і потім поступово знижувалась. Можливо, обрані нами строки реєстрації (кожна 5-та, а не 3-тя доба, як у інших дослідників) не дали змоги виявити перший пік розвитку набряку.

Під дією досліджуваних засобів виразність набряку значно знижувалася. Проте співставлення одержаних даних у дослідних групах дало змогу встановити деякі відмінності у динаміці терапевтичної дії ЕМД та препарату порівняння. Так, диклофенак натрію як потужний протизапальний засіб чинив виразну антиексудативну дію вже на першу добу спостереження. Під дією препарату об'єм лапи щурів статистично значуще знижувався у 1,3 раза порівняно з ПК (рис. 1). У подальшому виразність антиексудативної дії ПП поступово наростала і з 10–15 доби залишалася достатньо високою до кінця експерименту (рис. 2). Ефективність диклофенаку натрію протягом експерименту у середньому була на рівні 33%.

На відміну від ПП за застосування ЕМД у перші 4 доби статистично значущого зниження виразності набряку не реєстрували, але у чисельному вираженні об'єм лапи у щурів цієї групи був дещо нижчим за значення у тварин з групи ПК. Проте, починаючи з 10 доби (рис. 2) ефективність ЕМД підвищувалася майже до рівня препарату порівняння і зберігалася до кінця експерименту на стабільно високому рівні – 32%.

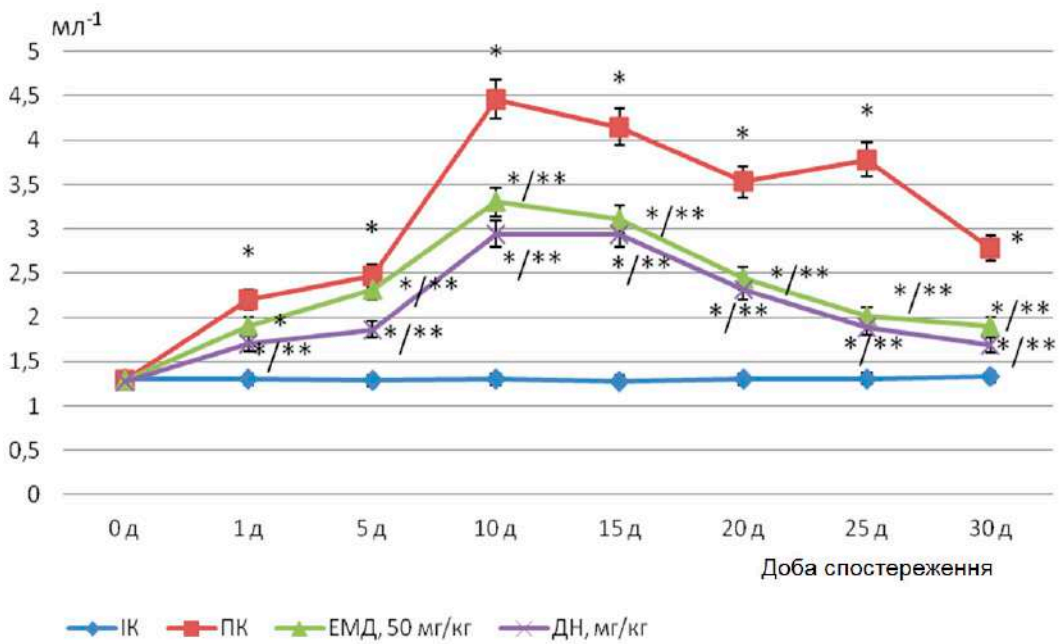


Рис. 1. Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенаку натрію на динаміку розвитку набряку лапи щурів на моделі ад'ювантного артриту:

* – відмінності статистично значущі щодо групи ІК (критерій Манна–Уїтні);
 ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК (критерій Манна–Уїтні)

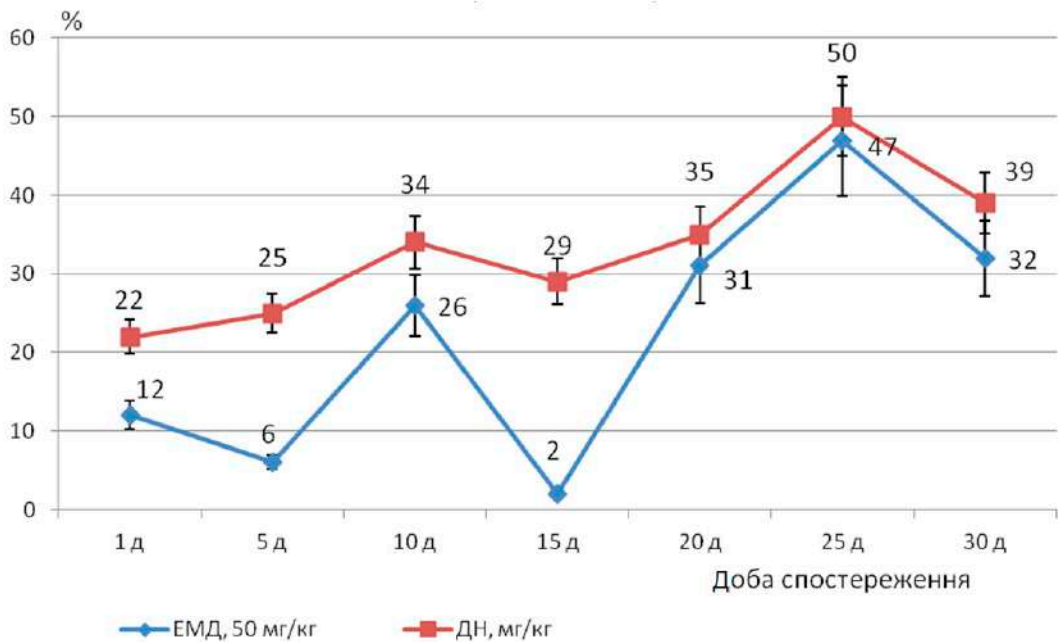


Рис. 2. Динаміка антиексудативної дії маруни дівочої екстракту густого порівняно з диклофенаком натрію на моделі ад'ювантного артриту у щурів:

% – відсоток зниження набряку під дією досліджуваних агентів щодо позитивного контролю

Розвиток патології характеризувався відповідними змінами маркерів запалення (табл. 1). У гострий період АДА (14 доба) порівняно з ІК кількість лейкоцитів збільшувалася у 1,6 раза, швидкість зсідання еритроцитів та вміст СРБ підвищувалися у 2,7 та у 6,5 раза відповідно.

Т а б л и ц я 1

Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенак натрію на показники периферичної крові у щурів на тлі експериментального ад'ювантного артриту, $M \pm m$

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль (ІК), $n=6$	позитивний контроль (ПК), $n=9$	ЕМД, 50 мг/кг, $n=9$	ДН, 8 мг/кг, $n=9$
<i>14 доба</i>				
ШЗЕ, мм/годину	1,58 ± 0,5	4,28 ± 0,32	2,44 ± 0,18*/**	2,50 ± 0,22*/**
СРБ, г/л	5,33 ± 0,42	34,67 ± 3,71*	17,33 ± 2,11*/**	22,00 ± 5,72*/**
Еритроцити, $10^{12}/л$	5,74 ± 0,15	5,49 ± 0,07	5,48 ± 0,11	5,73 ± 0,14
Лейкоцити, $10^9/л$	10,18 ± 0,52	16,73 ± 0,58*	13,66 ± 0,50**	13,45 ± 0,27**
<i>28 доба</i>				
ШЗЕ, мм/годину	1,50 ± 0,26	3,06 ± 0,21*	1,72 ± 0,16**	1,83 ± 0,28**
СРБ, г/л	5,33 ± 0,42	32,0 ± 4,00*	14,67 ± 2,47*/**	12,00 ± 3,79*/**
Еритроцити, $10^{12}/л$	6,57 ± 0,19	6,72 ± 0,15	6,82 ± 0,11	6,50 ± 0,16
Лейкоцити, $10^9/л$	8,98 ± 1,22	13,56 ± 0,63*	9,87 ± 0,74**	8,58 ± 0,41**

П р и м і т к и: * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК (критерій Ньюмена–Кеулса); ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК (критерій Ньюмена–Кеулса); # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, таблетки Диклофенак натрію; $p < 0,05$.

Поряд із цим спостерігали підвищення маркерів розпаду сполучної тканини – сіалових кислот та лужної фосфатази в 4 і 1,5 раза відповідно (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Вплив маруни дівочої екстракту густого та препарату порівняння Диклофенак натрію на біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі експериментального ад'ювантного артриту, $M \pm m$

Групи тварин	Показники	
	сіалові кислоти, ммоль /л	лужна фосфатаза, мккат/л
Інтактний контроль (ІК), $n=6$	1,01 ± 0,034	3,66 ± 0,35
Позитивний контроль (ПК), $n=9$	4,05 ± 0,15*	5,63 ± 0,21*
ЕМД, 50 мг/кг, $n=9$	2,18 ± 0,064*/**/#	3,04 ± 0,17**/#
ДН, 8 мг/кг, $n=9$	3,20 ± 0,11*/**	4,11 ± 0,19**

П р и м і т к и: (критерій Ньюмена–Кеулса) * – відмінності статистично значущі щодо групи ІК; ** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК; # – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, Диклофенак натрію (ДН); $p < 0,05$.

Аналіз одержаних даних показав, що серед досліджених показників найбільш активно змінюється вміст СРБ. Одержані нами результати узгоджуються з літературними даними, які доводять, що під час розвитку запальних процесів різної природи і локалізації, зокрема РА, у крові швидко та виразно збільшується вміст СРБ та сіалових кислот. Окрім того, відзначається висока кореляція ступеня змін цих показників із клінічною маніфестацією захворювання і стадією його розвитку [18].

На 28 добу експерименту вміст ШЗЕ, СРБ, лейкоцитів, сіалових кислот та лужної фосфатази залишалися високими, водночас інші показники поверталися до норми. Отже, динаміка досліджених показників свідчить про розвиток запальних процесів внаслідок розпаду сполучної тканини, індукованого АДА (табл. 1–2).

Відповідно до одержаних даних, введення ЕМД у дозі 50 мг/кг та ДН у дозі 8 мг/кг сприяло зниженню не тільки проявів місцевого запалення, а й системного тощо. За застосування досліджуваних засобів вміст лейкоцитів, ШЗЕ та СРБ на 14 добу статистичне значуще знижувався порівняно зі значеннями ПК, але залишався підвищеним щодо значень інтактних тварин. На 28 добу значення досліджуваних показників у групі тварин, яким вводили ЕМД та препарат порівняння, дорівнювали фізіологічним величинам (табл. 1).

Під час дослідження маркерів запалення сполучної тканини було встановлено, що вміст сіалових кислот та лужної фосфатази за застосування ЕМД знижувався до рівня інтактних тварин, що вказувало на уповільнення розпаду сполучної тканини, проте у групі тварин, яким вводили ДН вміст цих показників хоча й був статистично значуще нижчим за такий у групі тварин ПК, але залишався достатньо високим (табл. 2). Одержані результати, ймовірно, пояснюються доведеною хондротоксичністю неселективних інгібіторів ЦОГ, зокрема диклофенаку натрію, про що свідчить достатньо високий вміст сіалових кислот [7]. Слід зазначити, що ЕМД більш ефективно, ніж ПП впливав на вміст сіалових кислот – за застосування досліджуваного екстракту рівень сіалових кислот був статистично значуще нижчим, ніж у групі тварин, яким вводили ПП Диклофенак натрію.

Таким чином, застосування досліджуваних речовин – ЕМД у дозі 50 мг/кг та ПП диклофенаку натрію сприяло нормалізації всіх гематологічних та біохімічних показників до рівня інтактного контролю, що свідчить про позитивний вплив досліджуваних засобів на місцеві і системні прояви запальної реакції в умовах АДА. За ефективністю ЕМД у дозі 50 мг/кг не поступався ПП Диклофенаку натрію.

Аналіз джерел літератури щодо фармакодинаміки маруни дівочої свідчить, що механізм протизапальної дії ЕМД базується на здатності біологічно-активних сполук, що входять до складу лікарської рослини, блокувати синтез ПГ. Так, партенолід, речовина, виділена з маруни дівочої, здатний специфічно зв'язуватися з інгібуючим ІкВ-кіназним комплексом (ІКК) β , який відіграє важливу роль у цитокін-опосередкованій передачі сигналів у разі запалення [20]. Для партеноліду також було задокументовано інгібування простагландин-синтетази, що свідчить про втручання у кінцеві фази синтезу ПГ [21].

У дослідженні під дією екстракту статистично значуще зниження виразності набряку лапи ми спостерігали лише на 4–5 добу, що вказує на менш виразний вплив ЕМД порівняно з диклофенаком натрію, на утворення простагландинів. Проте у подальшому вираженість ефекту ЕМД досягала рівня диклофенаку натрію – потужного неселективного інгібітора ЦОГ. З нашої точки зору, найбільш ймовірно, що механізм протизапальної дії досліджуваного ЕМД окрім пригнічення синтезу ПГ включає вплив на прозапальні цитокіни та здатність відновлювати функціональність фагоцитарної активності макрофагально-моноцитарної системи, що потребує додаткових досліджень. Окрім того, не виключено й імуносупресивний ефект ЕМД щодо клітин індукторів (ефекторів) розвитку автоімунних захворювань, яким є АДА, за рахунок продукції ІЛ-10 та, ймовірно, інших цитокінів.

Таким чином, на підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що досліджуваний ЕМД у дозі 50 мг/кг на моделі АДА у щурів виявляє виразну протизапальну дію (пригнічує рівень основного показника запалення – СРБ у 2 рази, знижує вміст маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та ЛФ у 1,9

раза відносно тварин ПК) та за ефективністю не поступається ПП Диклофенаку натрію, що зумовлює його перспективність для подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Висновки

1. Досліджуваний густий екстракт із трави маруни дівочої на моделі ад'ювантного артриту у щурів виявляє виразну протизапальну дію, про що свідчить зниження величини набряку, рівня основного показника запалення – С-реактивного білка, а також вмісту маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та лужної фосфатази.

2. За ефективністю густий екстракт з трави маруни дівочої не поступається препарату порівняння Диклофенаку натрію, що зумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

Список використаної літератури

1. *Safiri S., Kolahi A. A., Hoy D. et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – V. 78. – P. 1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
2. *Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al.* The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatol. Int.* – 2021. – V. 41, N 5. – P. 863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>
3. *Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B.* Rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 2016. – V. 388. – P. 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
4. *Zou S. R.* Five Balances in the Management of Rheumatoid Arthritis // *J. Biosci. Med.* – 2017. – V. 5. – P. 10–21. <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.59002>
5. *Catrina A. I., Svensson C. I., Malmstrom V. et al.* Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis // *Nature Rev. Rheumatol.* – 2017. – V. 13. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>
6. *Firestein G. S., McInnes I. B.* Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity.* – 2017. – V. 46, N 2. – P. 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
7. *Radu A.-F., Bungau S. G.* Management of rheumatoid arthritis: An overview // *Cells.* – 2021. – V. 10. – P. 28–57. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
8. *Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – V. 79. – P. 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
9. *Hajja G., Bahlouli A.* Medicinal plants in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis // *MOJ Bioequiv. Availab.* – 2018. – V. 5, N 1. – P. 60–64. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2018.05.00084>
10. *Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V.* Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Rev.* – 2011. – V. 5, N 9. – P. 103–110. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79105>
11. *Ляпунов М., Безугла О., Підпружников Ю. та ін.* СТ-Н МОЗУ Настанова 42-3.0: 2011. «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8)» / Видання офіційне. – Київ: МОЗ України, 2011. – 42 с. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
12. *Serra C. I., Soler C.* Animal models of osteoarthritis in small mammals // *Vet. Clin. Exot. Anim.* – 2019. – V. 22. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.004>
13. *Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S.* Experimental animal models for rheumatoid arthritis // *Immunopharmacology and immunotoxicology.* – 2018. – V. 40, N 3. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>
14. *Гонтова Т. М., Котова Е. Е., Кириченко І. В. та ін.* Перспективи комплексного використання трави маруни дівочої для створення екстрактів з анальгетичною та протизапальною дією. Сучасна фармація: історія, реальність та перспективи розвитку: Мат. науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19–20 вересня 2019 р., у 2 т. / Ред. А. А. Котвіцька та ін. – Харків: НФАУ, 2019. – Т. 1. – С. 279–280.
15. *Гонтова Т. М., Гордей К. Р., Міщенко О. Я. та ін.* Засіб з протизапальною дією: Пат. 140385 України № u 2019 07427; Заявл. 04.07.2019; Опубл. 25.02.2020, Бюл. № 4.
16. *Hordiei K., Gontova T., Kotova E. et al.* Research on the chemical composition and standartisation of the feverfew thick extract. «Sciences and Practice», 10th International Pharmaceutical Conference November 15, 2019 – Kaunas, Lithuania, 2019. – P. 32. <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/21548>
17. *Міщенко О. Я., Котвіцька А. А.* Фармакологічна ефективність емульсії анальбену на моделі ад'ювантного артриту у щурів // *Вісн. фармації.* – 2001. – Т. 3. – С. 124–125.
18. *Зупанець І. А., Москаленко В. Ф., Місюрьова С. В. та ін.* Клінічні лабораторні методи дослідження: навч. посіб. – Харків: Вид-во НФАУ Золоті сторінки, 2001. – 178 с.

19. Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2000. – Ч. 1. – 495 с.

20. Nasuti C., Fedeli D., Bordoni L. Anti-inflammatory, anti-arthritic and anti-nociceptive activities of nigella sativa oil in a rat model of arthritis // *Antioxidants*. – 2019. – V. 8. – P. 342. <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>

21. Kwok B. H., Koh B., Ndubuisi M. I. et al. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase // *Chem. Biol.* – 2001. – V. 8. – P. 759–766. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(01\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(01)00049-7)

References

1. Safiri S., Kolahi A. A., Hoy D. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – V. 78. – P. 1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>

2. Almutairi K., Nossent J., Preen D. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review // *Rheumatol. Int.* – 2021. – V. 41, N 5. – P. 863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>

3. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2016. – V. 388. – P. 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

4. Zou S. R. Five Balances in the Management of Rheumatoid Arthritis // *J. Biosci. Med.* – 2017. – V. 5. – P. 10–21. <https://doi.org/10.4236/jbm.2017.59002>

5. Catrina A. I., Svensson C. I., Malmstrom V. et al. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis // *Nature Rev. Rheumatol.* – 2017. – V. 13. – P. 79–86. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>

6. Firestein G. S., McInnes I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis // *Immunity*. – 2017. – V. 46, N 2. – P. 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>

7. Radu A.-F., Bungau S. G. Management of rheumatoid arthritis: An overview // *Cells*. – 2021. – V. 10. – P. 28–57. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>

8. Smolen J. S., Landewé R. B. M., Bijlsma J. W. J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – V. 79. – P. 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>

9. Hajja G., Bahloul A. Medicinal plants in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis // *MOJ Bioequiv. Availab.* – 2018. – V. 5, N 1. – P. 60–64. <https://doi.org/10.15406/mojbb.2018.05.00084>

10. Pareek A., Suthar M., Rathore G. S., Bansal V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review // *Pharmacognosy Rev.* – 2011. – V. 5, N 9. – P. 103–110. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79105>

11. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. ta in. ST-N MOZU Nastanova 42-3.0: 2011. «Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICHQ8)» / Vydannia ofitsiine. – Kyiv: MOZ Ukrainy, 2011. – 42 s. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

12. Serra C. I., Soler C. Animal models of osteoarthritis in small mammals // *Vet. Clin. Exot. Anim.* – 2019. – V. 22. – P. 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.cvex.2019.01.004>

13. Choudhary N., Bhatt L. K., Prabhavalkar K. S. Experimental animal models for rheumatoid arthritis // *Immunopharmacology and immunotoxicology*. – 2018. – V. 40, N 3. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1434793>

14. Gontova T. M., Kotova E. E., Kyrychenko I. V. ta in. Perspektyvy kompleksnoho vykorystannia travy maruny divochoi dlia stvorennia ekstraktiv z analhetichnoiu ta protyzapalnoiu diieiu. Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku: Mat. naukovo-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoj 20-y richnytsi zasnuvannia Dnia farmatsevtichnoho pratsivnyka Ukrainy, m. Kharkiv, 19–20 veresnia 2019 r., u 2 t. / Red. A. A. Kotvitska ta in. – Kharkiv: NFaU, 2019. – T. 1. – S. 279–280.

15. Gontova T. M., Hordiei K. R., Mishchenko O. Ya. ta in. Zasib z protyzapalnoiu diieiu: Pat. 140385 Ukrainy № u 2019 07427; Zaiavl. 04. 07. 2019; Opubl. 25. 02. 2020, Biul. № 4.

16. Hordiei K., Gontova T., Kotova E. et al. Research on the chemical composition and standartisation of the feverfew thick extract. «Sciences and Practice», 10th International Pharmaceutical Conference November 15, 2019 – Kaunas, Lithuania, 2019. – P. 32. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21548>

17. Mishchenko O. Ya., Kotvitska A. A. Farmakolohichna efektyvnist emulsii analbenu na modeli adiuvantnoho artrytu u shchuriv // *Visn. farmatsii*. – 2001. – T. 3. – S. 124–125.

18. Zupanets I. A., Moskalenko V. F., Misiurova S. V. ta in. Klinichni laboratorni metody doslidzhennia: navch. posib. – Kharkiv: Vyd-vo NFAU Zoloti storinky, 2001. – 178 s.

19. Kamishnykov V. S. Spravochnyk po klynyko-byokhymycheskoi laboratornoi dyahnostyke. – Mynsk: Belarus, 2000. – Ch. 1. – 495 s.

20. Nasuti C., Fedeli D., Bordoni L. Anti-inflammatory, anti-arthritic and anti-nociceptive activities of nigella sativa oil in a rat model of arthritis // *Antioxidants*. – 2019. – V. 8. – P. 342. <https://doi.org/10.3390/antiox8090342>

21. Kwok B. H., Koh B., Ndubuisi M. I. et al. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly binds to and inhibits IkappaB kinase // *Chem. Biol.* – 2001. – V. 8. – P. 759–766. [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(01\)00049-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(01)00049-7)

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 16 червня 2022 р.

I. В. Кириченко (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),

О. Я. Міщенко (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ МАРУНИ ДІВОВОЇ (*TANACETUM PARTHENIUM L.*) НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ, МОДЕЛЮВАНОВОГО АД'ЮВАНТОМ ФРЕЙНДА У ЩУРІВ
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: хронічне запалення, експериментальний ад'ювантний артрит, протизапальна дія, густий екстракт маруни дівової (*Tanacetum parthenium L.*)

А Н О Т А Ц І Я

Метою роботи було дослідження ефективності густого екстракту з трави маруни дівової за умови хронічного запалення (ад'ювантного артриту) у щурів.

Протизапальні властивості водно-спиртового густого екстракту з трави маруни дівової (ЕМД) досліджували на моделі ад'ювантного артриту (АДА) (0,1 мл ад'юванта Фрейнда (ПАФ) одноразово підшкірно в основу хвоста білим нелінійним шурам-самцям масою 200–220 г). Введення ПАФ повторювали через 7 днів (субплантарно у праву задню кінцівку щурів). Тварин розподілили на 4 групи по 9 щурів у кожній, в інтактній – 6 тварин. Тваринам позитивного контролю (ПК) на тлі патології вводили дистильовану воду (1 мл/100 г). ЕМД (водний розчин, 50 мг/кг) та ДН (1% суспензія крохмалю, 8 мг/кг) вводили з 1-го дня експерименту і впродовж чотирьох тижнів щодня внутрішньошлунково 1 раз на добу. Об'єм ураженої стопи (V) вимірювали за допомогою плетизмометра LE7500 (PANLAB, Італія) в динаміці – на 1, 5, 10, 15, 20, 25 та 30 добу після введення останньої дози ПАФ. Інтенсивність запалення у щурів оцінювали за показниками периферичної крові, біохімічними показниками – маркерами запального процесу. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою стандартного пакета програм «Statistica v. 6.0». Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Перебіг АДА характеризувався розвитком системного запалення, про що свідчило збільшення кількості лейкоцитів, підвищення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) та вмісту С-реактивного білку. Статистично значуще підвищення рівня ЛФ і сіалових кислот вказують на мембранодеструктивні процеси сполучної тканини. За застосування ЕМД рівень основного показника запалення СРБ суттєво знижувався у 2 рази, вміст маркерів деструкції суглобової тканини – сіалових кислот та ЛФ знижувався у 1,9 раза відносно тварин ПК, що свідчить про позитивний вплив засобу на місцеві і системні прояви запалення за АДА. За ефективністю ЕМД не поступався диклофенаку натрію.

На підставі одержаних даних можна зробити висновок про те, що досліджуваний ЕМД у дозі 50 мг/кг на моделі АДА у щурів виявляє виразну протизапальну дію та за ефективністю не поступається ПП Диклофенаку натрію, що зумовлює перспективність його подальших досліджень як ефективного протизапального засобу.

I. V. Kyrychenko (<https://orcid.org/0000-0003-0155-4112>),

O. Ya. Mischenko (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>)

National Pharmaceutical University, Kharkiv

ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF THE EXTRACT OF MARUNA VIRGIN (*TANACETUM PARTHENIUM L.*) ON THE MODEL OF CHRONIC INFLAMMATION MODELED BY THE FREUND' ADJUVANT IN RATS

Key words: chronic inflammation, experimental adjuvant arthritis, anti-inflammatory action, thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb

А Б С Т Р А К Т

The aim of the study was to investigate the effectiveness of a thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb in chronic inflammation (adjuvant arthritis) in rats.

The anti-inflammatory properties of the water-alcohol thick extract of feverfew (*Tanacetum parthenium L.*) herb (ETP) were studied in the model of adjuvant arthritis (ADA) (0.1 ml of Freund's adjuvant (PAF), once subcutaneously at the base of the tail of white nonlinear male rats (body weight 200–220 g). After 7 days, the introduction of PAF was repeated (subcutaneously in the right hind paw of rats). The animals were divided into 4 groups of 9 rats each, in the intact group – 6 animals. Distilled water (1 ml/100 g) was administered to positive control animals (PCs) on the background of pathology. An aqueous solution of ETP (50 mg/kg) and diclofenac sodium (1% starch suspension, 8 mg/kg) were administered from day 1 of the experiment and for four weeks daily intragastrically once daily. The volume of the affected foot (V) was measured using a LE7500 plethysmometer (PANLAB, Italy) in dynamics – at 1, 5, 10, 15, 20, 25 and 30 days after administration of a permissive dose of PAF. The intensity of inflammation in rats was assessed by peripheral blood parameters, biochemical indicators - markers of the inflammatory process. Statistical analysis of data was performed using the standard software package «Statistica v. 6.0». Differences between groups were considered statistically significant at $p < 0.05$.

The course of ADA was characterized by the development of systemic inflammation, as evidenced by an increase in the number of leukocytes, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the content of C-reactive protein (CRP). A statistically significant increase in the level of LF and sialic acids indicates membrane-destructive processes in connective tissue. Against the background of ETP significantly decreased the level of the main indicator of inflammation CRP 2 times, the content of markers of destruction of joint tissue – sialic acid and LF decreased by 1.9 times relative to PC animals, indicating a positive effect on local and systemic manifestations of inflammation in ADA. The effectiveness of ETP was not inferior to diclofenac sodium (DS).

Based on the data obtained, it can be concluded that the studied ETP at a dose of 50 mg/kg in the ADA model in rats has a pronounced anti-inflammatory effect and is not inferior to diclofenac sodium, which makes it promising further research as an effective anti-inflammatory agent.

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

(Міщенко О. Я.).

УТОЧНЕННЯ

У № 1 «Фармацевтичного журналу» за 2022 р. у статті авторів *Яковлевої Л. В., Романенко І. М.* «Аналіз асортименту антибіотиків у Державному формулярі лікарських засобів за класифікацією ВООЗ AWaRe з метою їх раціонального застосування та зниження ризику розвитку антибіотикорезистентності» на стор. 28 треба читати

Надійшла до редакції 28 листопада 2021 р.

Прийнято до друку 15 грудня 2021 р.

Редакція

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, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

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

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 29. 06. 2022 р., протокол № 6.

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, травень–червень, Том 77, 2022. 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 27. 06. 2022 р. Підписано до друку 29. 06. 2022 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. № 20289

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) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>