

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 77, № 5**  
**FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ

2022 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**CONTENT**

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

*Заліська О. М., Семенов О. М.*  
Огляд фармацевтичного ринку  
антикоагулянтів для лікування  
коронавірусної хвороби (COVID-19)  
під час воєнного стану в Україні..... 3

*Демчук М. Б., Маланчук Н. В.,  
Грошовий Т. А.* Ретроспективне  
дослідження асортименту комбінованих  
антигіпертензивних лікарських препаратів  
в Україні за 2022 рік порівняно з 2015 роком 12

*Салій О. О., Баула О. П.,  
Мелеш К. Ю., Кузьміна Г. І.*  
Маркетингові дослідження  
асортименту лікарських засобів на  
основі солей природного походження 23

*Власенко І. О.* Аналіз асортименту  
пероральних цукрознижувальних  
препаратів, що підлягають  
реімбурсації в Україні..... 35

*Бойко А. І., Рев'яцький І. Ю.* Напрями  
розширення функціональних завдань  
комп'ютерних фармацевтичних  
баз знань з огляду на періоди  
різномісних кризових ситуацій..... 47

**ФАРМАКОЕКОНОМІКА**

*Даценко І. С., Кабачна А. В.*  
Наукове обґрунтування концепції  
фармакоеконімічного аналізу  
технологій ранньої діагностики та  
фармакотерапії легеневої артеріальної  
гіпертензії..... 57

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Zaliska O. M. Semenov O. M.* Overview  
of the pharmaceutical market of  
anticoagulants for the treatment of  
coronavirus disease (COVID-19)  
during marital state in Ukraine..... 3

*Demchuk M. B., Malanchuk N. V.,  
Groshovyi T. A.* Retrospective  
research of the range of combined  
antihypertensive drugs in Ukraine in  
2022 compared to 2015..... 12

*Saliy O. O., Baula O. P.,  
Melesh K. Y., Kuzmina G. I.*  
Marketing research of the range of  
medicinal products based on salts of  
natural origin..... 23

*Vlasenko I. O.* Analysis of oral  
hypoglycemic drugs that are  
subject to reimbursement in  
Ukraine..... 35

*Boiko A. I., Revyatskyi I. Yu.* Directions  
of development of functional  
missions of computer pharmaceutical  
knowledge bases talking into account  
various types of crisis situations..... 47

**PHARMACOECONOMICS**

*Datsenko I. S., Kabachna A. V.*  
Scientific substantiation of the concept  
of pharmacoeconomic analysis of  
technologies for early diagnosis  
and pharmacotherapy of pulmonary  
arterial hypertension..... 57

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,  
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Котов С. А., Гонтова Т. М.* Вивчення залежності між вмістом поліфенолів у різних комбінаціях рослинних екстрактів та їхньою антиоксидантною активністю багатокомпонентного рослинного засобу антиалергічної дії.. 65

**КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І  
ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В.* Огляд досліджень щодо впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на біологічні властивості сполук..... 74

*Гриньків Я. О.* Інгібітори 5-НТ<sub>1</sub> рецепторів (триптани) для лікування мігрені при вагітності: аналіз інструкцій для медичного застосування..... 81

**PHYTOCHEMICAL  
RESEARCH**

*Kotov S. A., Gontova T. M.* Study of the correlation between the content of polyphenols in different combinations of plant extracts and their antioxidant activity of a multicomponent herbal medicine with antiallergic effect.....

**CLINICAL PHARMACY AND  
PHARMACOLOGY**

*Ogloblina M. V., Bushueva I. V., Parchenko V. V.* Review of the research on the influence of different functional substituents of new 1,2,4-triazole derivatives on the compounds biological properties.....

*Hrynkyv Y. O.* 5-HT<sub>1</sub> receptor inhibitors (triptans) for the treatment of migraine during pregnancy: an analysis of the instructions for medical use.....

**ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ****Ключові слова:** антикоагулянти, гепарин, тромбози, коронавірусна хвороба (COVID-19)О. М. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),О. М. SEMENOV (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTICOAGULANTS FOR THE TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) DURING MARITAL STATE IN UKRAINE****Key words:** anticoagulants, heparin, thrombosis, coronavirus disease (COVID-19)

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) внесла значні зміни у життя суспільства. Щоденне носіння масок, дотримання соціальної дистанції, використання дезінфекційних засобів стало буденним для громадян багатьох країн світу. Поступово коронавірусна хвороба стає сезонним захворюванням. Епідемічна ситуація змінюється хвилеподібно із різкими коливаннями кількості хворих.

Війна в Україні суттєво не вплинула на епідемічну ситуацію з коронавірусною хворобою (COVID-19). І далі щоденно фіксують нові випадки захворювань та смертності серед населення. Скупчення людей в укриттях та бомбосховищах, в транспорті під час евакуації збільшує ризик інфікування.

Станом на 28. 06. 2022 р. в Україні зареєстровано 325 нових випадків коронавірусної хвороби (COVID-19), з яких 6 хворих померло. Всього з початку епідемії захворіло 5 018 019 громадян, з яких 108 656 померли [1].

За даними The International Pharmaceutical Federation (FIP), більшість людей, які інфіковані, мають мало виражені або помірні симптоми, тому лікуються амбулаторно, проте у майже 20% постраждалих людей розвиваються важкі ускладнення – пневмонія, тромбоемболія, дихальна і серцева недостатність, які потребують тривалого стаціонарного лікування [2].

Одним із основних ускладнень, що виникає у хворих на COVID-19, є утворення тромбів, що може призвести до негативних наслідків та смерті пацієнта, і тому застосування антикоагулянтів у стаціонарному лікуванні коронавірусної хвороби на сучасному етапі відіграє дуже важливу роль.

У протоколах лікування багатьох країн світу низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для усунення негативних наслідків коронавірусної хвороби (COVID-19).

Забезпечення населення України якісними НМГ для лікування ускладнень коронавірусної хвороби (COVID-19) та постковідного синдрому потребує достатньої інформації про їх асортимент та цінову політику. Аналіз структури наявних на сьогодні в Україні вищезазначених лікарських засобів (ЛЗ) дасть змогу визначити перспективні сегменти для виробництва цих препаратів вітчизняними фармацевтичними компаніями, особливо під час воєнного стану і обмеженням імпорту із-за військової агресії Російської Федерації.

**Метою** нашого дослідження було проаналізувати забезпеченість та асортимент антикоагулянтів, які застосовуються для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та постковідного синдрому в Україні.

Результати проведеного дослідження можна використати під час формування асортименту роздрібних, гуртових аптечних закладів, а також для формування асортименту заводів із виготовлення фармацевтичної продукції та аптек [3].

### **Матеріали та методи дослідження**

Для дослідження ми використовували дані Державного реєстру ЛЗ України, інформацію з онлайн-довідника ЛЗ «Компендіум», дані Реєстру оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на червень 2022 р. [4], інформацію про ціни антикоагулянтів в аптеках Львова на інтернет-сервісі пошуку ліків в аптеках [www.tabletki.ua](http://www.tabletki.ua) станом на червень 2022 р. [5]. Застосовано вебметричний аналіз, порівняльний та контент-аналіз, систематизацію та узагальнення даних Протоколу лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

### **Результати дослідження та обговорення**

Коронавірусна хвороба (COVID-19) супроводжується підвищеним тромбоутворенням, яке виникає внаслідок імунної відповіді організму на запальний процес, спричинений вірусом SARS-CoV-2 [6].

Дані систематичного огляду та метааналізу 50 досліджень показали, що загальна поширеність тромбоемболії у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, становила 17%. Це досить велика кількість, враховуючи, що частина цих пацієнтів отримувала ту чи іншу тромбoproфілактику [7].

Антитромботичну терапію, включаючи НМГ або нефракціонований гепарин (НФГ), було запропоновано як потенційну терапію від коронавірусної хвороби (COVID-19) для зниження дифузної внутрішньосудинної активації згортання крові [8].

Гепарин потенційно має переваги щодо інших антикоагулянтів через те, що має не тільки антикоагулянтні, але і протизапальні властивості (зменшення запалення легень та покращення оксигенації), а також потенційно противірусні властивості [9].

За даними Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 р. № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 22 лютого 2022 р. № 358), для лікування застосовують наступні схеми:

- антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
- антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19 [10].

НМГ є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень. Хворим, які не мають показів до антикоагулянтної терапії, але потребують проведення оксигенотерапії, показано призначення профілактичної антикоагулянтної терапії НМГ.

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг, 0,4 мл) один раз на добу. Дозування інших НМГ, які зареєстровано в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, визначається відповідно до інструкції для медичного застосування. Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки хворого зі закладу охорони здоров'я, особливо у разі виникнення постковідного синдрому.

Медикаментозну тромбoproфілактику після виписки рекомендується використовувати вибірково для пацієнтів із високим ризиком розвитку ВТЕ та низьким ризиком кровотечі. Якщо профілактика після виписки вважається обґрунтованою, рекомендовано використовувати бетриксабан, ривароксабан (ксарелто) або еноксапарин. Пропонується така тривалість тромбoproфілактики, що застосовувалася в клінічних випробуваннях (еноксапарин – 6–14 днів, ривароксабан – 31–39 днів, бетриксабан – 35–42 дні) [11].

За даними ВООЗ, у 75% перехворівших коронавірусною хворобою COVID-19 відмічаються ознаки постковідного синдрому.

Постковідним синдромом називають наслідки перенесеної коронавірусної хвороби, за яких у пацієнта зберігається патологічний стан, але його збудник не виявляється. Симптоми такого синдрому можуть спостерігати під час або після захворювання на COVID-19 і не можуть трактувати їх іншим діагнозом [12].

Одним із основних симптомів постковідного синдрому є тромботична мікроангіопатія та венозна тромбоемболія. Тому хворим у період реабілітації рекомендовано продовжувати прийом антикоагулянтів.

В Україні діє Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам, затверджений наказом МОЗ від 20. 04. 2021 р. № 771 [13].

Нами проаналізований вітчизняний ринок ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою НМГ, з урахуванням усіх форм випуску, виробників та цін, які застосовують для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та постковідного синдрому.

Дослідження асортименту НМГ виконано згідно з Державним реєстром ЛЗ України 2022 р. [14] та класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) за такою схемою: МНН, торгівельна назва, лікарська форма, доза діючої речовини, виробник, гранична оптово-відпускна ціна в Україні. Як інформаційні джерела використано Державний реєстр ЛЗ України, Реєстр оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на червень 2022 р., Державний формуляр ЛЗ (14 випуск), розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України [15], довідник ЛЗ Компендіум [16], пошуковий портал Tabletki.ua.

Нами проаналізовано групу антиромботичних засобів групи гепарину, до якої належать препарати, які зазначено в Протоколі «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», а саме: Еноксапарин натрію (В01А В05), Надропарин кальцію (В01А В06), Далтепарин натрію (В01А В04), Беміпарин натрію (В01А В12). Ці ЛЗ виробляють у вигляді розчину для ін'єкцій та розфасовано в одноразові шприци для дозованого застосування чи багаторазові флакони. Частотний аналіз виявив, що на фармацевтичному ринку України ці ЛЗ представлені 9-ма торгівельними назвами, які, в свою чергу, поділені за кількістю діючої речовини в 1 мл розчину. Аналізуючі фірми-виробники встановлено, що більша половина (52,6%) представлених НМГ вироблено в Україні. З них 2 торгівельні назви виготовлено ТОВ «Фармекс груп», по 1 АТ «Фармак» та ТОВ «Юрія-Фарм». 47,4% торгівельних назв препаратів імпортуються, з них країнами-виробниками є Іспанія (26,3%), Бельгія (10,5%), Франція (5,3%) та Китай (5,3%). Розподіл країн-виробників наведено в діаграмі (рисунок).

На основі реєстру граничних оптово-відпускних цін на ЛЗ проаналізовано ціни на НМГ в Україні та їх залежність від фірм-виробників та вмісту діючої речовини (табл. 1).

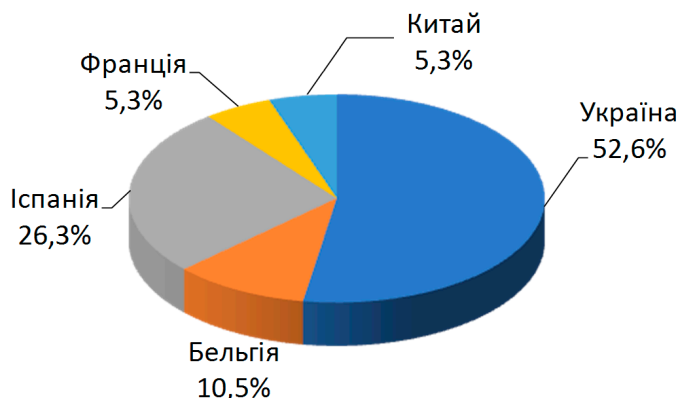


Рис. Співвідношення країн-виробників низькомолекулярних гепаринів на фармацевтичному ринку України

Т а б л и ц я 1

Ціни на низькомолекулярні гепарини залежно від торгівельної назви, дозування та виробника

Торгівельна назва	Склад	Виробник	Гранична оптово-відпускна ціна, грн.
<i>Еноксапарин натрію</i>			
Еноксапарин Фармекс	Р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,2 мл, № 10	ТОВ «Фармекс Груп», Україна	773,37
	Р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,4 мл, № 10		1 125,90
	Р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,6 мл, № 10		1 399,90
	Р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,8 мл, № 10		349,02
Новопарин®	Р-н для ін., 100 мг (10 000 анти-фактор Ха МО)/мл <i>in bulk</i> : по 0,4 мл, № 10	Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай	1 223,13
Фленокс®	Р-н для ін., 2 000 анти-Ха МО/мл, по 0,2 мл, № 10	АТ «Фармак», Україна	361,70
	Р-н для ін., 4 000 анти-Ха МО/мл, по 0,4 мл, № 10		723,30
	Р-н для ін., 6 000 анти-Ха МО/мл, по 0,6 мл, № 10		1 081,60
	Р-н для ін., 8 000 анти-Ха МО/мл, по 0,8 мл, № 10		274,24
Нардін®	Р-н для ін. по 100 мг/мл по 0,2 мл (20 мг), або по 0,4 мл (40 мг)	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	Цінова пропозиція відсутня
Клексан® 300	Р-н для ін. по 10 000 анти-Ха МО/мл, № 1	Фамар Хелс Кеар Сервісіз Мадрид, С.А.У., Іспанія	573,85
<i>Надропарин кальцію</i>			
Фраксипарин®	Р-н для ін., 9 500 МО анти-Ха/мл, по 0,6 мл (5 700 МО анти-Ха), № 10	ХаАспен Нотер Дам де Бондєвіль, Франція	1 443,00
Надропарин-Фармекс	Р-н для ін., 9 500 МО анти-Ха/мл, по 0,6 мл (5 700 МО анти-Ха), № 10	ТОВ «Фармекс Груп», Україна	1 443,00

Торгівельна назва	Склад	Виробник	Гранична оптово-відпускна ціна, грн.
<i>Далтепарин натрію</i>			
Фрагмін®	Р-н для ін. 2 500 МО (анти-Ха)/0,2 мл, № 10	Пфайзер Менюфскчуринг	1 251,14
	Р-н для ін. 5 000 МО (анти-Ха)/0,2 мл, № 10	Бельгія НВ, Бельгія	1 668,19
<i>Беміпарин натрію</i>			
Цибор	Р-н для ін. по 25 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 10	Ові Фарма Індастріал Сервісез, С. А., Іспанія	837,27
	Р-н для ін. по 50 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 10		1 205,67
	Р-н для ін. по 35 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 2		368,40
	Р-н для ін. по 75 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 2		435,38

За допомогою пошукового ресурсу Tabletki.ua проаналізовано стан забезпеченості та цін на НМГ в аптечних закладах м. Львова. Встановлено, що аптеки міста забезпечені достатньою кількістю НМГ, широко представлені фірми-виробники та дозування. Однак вартість на ці ЛЗ залишається високою, що вимагає значних фінансових витрат для пацієнта. Дані щодо кількості пропозицій НМГ, середньої вартості наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

### Стан забезпеченості та вартість низькомолекулярних гепаринів в аптечних закладах м. Львова

Назва ЛЗ	Роздрібна ціна, грн.	Кількість пропозицій в аптеках м. Львова	Середня ціна, грн.
Еноксапарин натрію р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,2 мл, № 1, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	71,30–78,20	6	74,75
Еноксапарин натрію р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,4 мл, № 1, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	103,00–115,43	18	109,22
Еноксапарин натрію р-н для ін., 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,6 мл, № 1, ТОВ «Фармекс Груп» Україна	128,90–135,90	6	132,40
Еноксапарин натрію р-н для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, 0,8 мл, № 1, ТОВ «Фармекс Груп» Україна	146,00–170,94	16	158,47
Новопарин р-н для ін., 100 мг (10 000 антифактор Ха МО)/мл <i>in bulk</i> : по 0,4 мл, № 1, Шенджен Текдоу Фармасьютикал Ко Лтд, Китай	130,65–149,97	23	140,31
Фленокс р-н для ін., 2 000 анти-Ха МО/мл, по 0,2 мл, № 1, АТ «Фармак», Україна	41,20–98,42	54	69,81

Назва ЛЗ	Роздрібна ціна, грн.	Кількість пропозицій в аптеках м. Львова	Середня ціна, грн.
Фленокс р-н для ін., 4 000 анти-Ха МО/мл, по 0,4 мл, № 1, АТ «Фармак», Україна	126,10–166,25	151	146,18
Фленокс р-н для ін., 6 000 анти-Ха МО/мл, по 0,6 мл, № 1, АТ «Фармак», Україна	134,00–171,89	47	152,95
Фленокс р-н для ін., 8 000 анти-Ха МО/мл, по 0,8 мл, № 1, АТ «Фармак», Україна	36,81–46,20	78	41,51
Нардін р-н для ін., 100 мг/мл, по 0,2 мл (20 мг), або по 0,4 мл (40 мг), ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	Пропозиції відсутні	–	–
Клексан 300 р-н для ін. по 10 000 анти-Ха МО/мл, № 1, Фарм хелс, Іспанія	585,00–733,40	52	659,20
Фраксипарин р-н для ін., 9 500 МО анти-Ха/мл, по 0,6 мл (5 700 МО анти-Ха), № 1, ХаАспен, Франція	154,99–222,68	22	188,84
Надропарин р-н для ін., 9 500 МО анти-Ха/мл, по 0,6 мл (5 700 МО анти-Ха), № 1, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	81,57–107,06	14	94,32
Фрагмін р-н для ін. 2 500 МО (анти-Ха)/0,2 мл, № 1, Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія	177,88	1	177,88
Фрагмін р-н для ін. 5 000 МО (анти-Ха)/0,2 мл, № 10, Пфайзер Менюфекчуринг Бельгія НВ, Бельгія	208,66	1	208,66
Цибор р-н для ін. по 25 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (12 500 МО антифактора-Ха), № 1, Ові Фарма, Іспанія	112,32	1	112,32
Цибор р-н для ін. по 25 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 1, Ові Фарма, Іспанія	Пропозиції відсутні	–	–
Цибор р-н для ін. по 35 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 2, Ові Фарма, Іспанія	Пропозиції відсутні	–	–
Цибор р-н для ін. по 75 000 МО антифактора-Ха/мл, по 0,2 мл (5 000 МО антифактора-Ха), № 2, Ові Фарма, Іспанія	Пропозиції відсутні	–	–

Незважаючи на те, що на даний час кількість активних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) в Україні порівняно з 2021 р. зменшилась, залишається ще велика кількість пацієнтів, які отримують лікування антикоагулянтами після перенесеного захворювання як профілактику чи проходять курс реабілітації [17]. Тому забезпеченість аптечних закладів широким асортиментом антикоагулянтних ЛЗ в достатній кількості відіграє важливу роль у наданні фармацевтичної опіки населенню в повному обсязі.

## Висновки

1. Низькомолекулярні гепарини для лікування та профілактики тромбозів у хворих коронавірусною хворобою COVID-19 представлені 4 МНН та 9 торговельними назвами з різними концентраціями діючої речовини в розчині.

2. Результати аналізу свідчать, що вітчизняний ринок НМГ є доволі насиченим, як за рахунок ЛЗ, вироблених в Україні, так і імпортованих. Дуже важливим є той



факт, що 52,6% торгівельних назв ЛЗ виготовляють в Україні, у зв'язку із погіршенням постачання із країн ЕС та Китаю внаслідок російської агресії проти України.

3. Аналізуючи вартість НМГ встановлено, що ці препарати є досить високовартісними, що збільшує фінансове навантаження на пацієнта.

#### Список використаної літератури

1. Статистика захворювань в Україні станом на 27. 04. 2022 року. – URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/ukraine/>
2. Заліська О. М., Семенов О. М., Максимович Н. М. та ін. Дослідження ролі провізора у забезпеченні карантинних заходів під час пандемії COVID-19 // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
3. Котвицька А. А., Костюк В. Г. Дослідження сучасних підходів до формування асортиментної політики вітчизняних фармацевтичних підприємств // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 37–43.
4. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 13. 06. 2022 р. – URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknykh-cin-na-likarski-zasobi>
5. Дані про наявність лікарських засобів та медичних виробів в аптеках України станом на червень 2022 року. – URL: <https://tabletki.ua/>
6. Wichman D., Sperhake J.-P., Lutgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. – URL: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Хіменес Д., Коннорс Ж., Міддельдорп С. COVID-19 і тромби: найновіші дані щодо лікування тромбоемболії щодо лікування тромбоемболій. health-ua.com.27. 07. 21 року. Спеціалізований медичний портал. – URL: <https://health-ua.com/>
8. Gossi R., Menichelli D., Pani A. A Systematic Review and aMeta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients // *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698008>
9. Кривенко В. І., Колесник М. Ю., Белічев І. Ф. та ін. Тіотриазолін у підвищенні ефективності і безпеки комплексного лікування COVID-19 // Новини медицини та фармації. – 2022. – № 2 (779). – С. 6–10.
10. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 02. 02 2020 р. № 762 (у редакції від 22. 02. 2022 р. № 358). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020\\_762\\_protokol\\_covid19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf)
11. Антикоагулянтна терапія в пацієнтів із COVID-19: місце у вітчизняних і міжнародних стандартах лікування // *Здоров'я України* від 13. 12. 2020 р. – URL: <https://health-ua.com/article/62659-antikoagulyantna-terapiya-v-patsntv-zCOVID19-mstceuvtchiznyanih-mzhnarodnih->
12. Як проводити реабілітацію пацієнтів із постковідним синдромом. – URL: <https://www.medsprava.com.ua/article/2414-yak-provoditi-reabltatsyu-patsntv-z-postkovidnim-sindromom>
13. Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам, затверджений наказом МОЗ від 20. 04. 2021 р. № 771. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0771282-21#Text>
14. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlez.com.ua/>
15. Чинний випуск Державного формуляра лікарських засобів. – URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
16. Довідник лікарських препаратів Компендіум. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
17. Коронавірус в Україні. – URL: <https://covid19.gov.ua/>

#### References

1. Statystyka zakhvoriuvan v Ukraini stanom na 27. 04. 2022 roku. – URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/ukraine/>
2. Zaliska O. M., Semenov O. M., Maksymovych N. M. ta in. Doslidzhennia roli provizora u zabezpechenni karantynnykh zakhodiv pid chas pandemii COVID-19 // *Farmats. zhurn.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
3. Kotvitska A. A., Kostyuk V. H. Doslidzhennia suchasnykh pidkhodiv do formuvannia asortymentnoi polityky vitchyznianskykh farmatsevtichnykh pidpriemstv // *Sotsialna farmatsiia v okhroni zdorovia.* – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 37–43.
4. Reiestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby stanom na 13. 06. 2022 r. – URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknykh-cin-na-likarski-zasobi>
5. Dani pro naiavnist likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv v aptekakh Ukrainy stanom na cherven 2022 roku. – URL: <https://tabletki.ua/>
6. Wichman D., Sperhake J.-P., Lutgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. – URL: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
7. Khimenes D., Konnors Zh., Middeldorp S. COVID-19 i tromby: nainovishi dani shchodo likuvannia tromboemboliishchodo likuvannia tromboembolii. health-ua.com.27. 07. 21 roku. Spetsializovanyi medychnyi portal. – URL: <https://health-ua.com/>

8. Giosi R., Menichelli D., Pani A. A Systematic Review and aMeta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients // *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698008>

9. Kryvenko V. I., Kolesnyk M. Iu., Belichev I. F. *ta in*. Tiotriazolin u pidvyshchenni efektyvnosti i bezpeky kompleksnoho likuvannia COVID-19 // *Novyny medytsyny ta farmatsii*. – 2022. – № 2 (779). – S. 6–10.

10. Protokol «Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)». Nakaz MOZ Ukrainy vid 02. 02. 2020 r. № 762 (u redaktsii vid 22. 02. 2022 r. № 358). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020\\_762\\_protokol\\_covid19.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf)

11. Antykoahuliantna terapiia v patsientiv iz COVID-19: mistse u vitchyznianskykh i mizhnarodnykh standartakh likuvannia // *Zdorovia Ukrainy* vid 13. 12. 2020 r. – URL: <https://health-ua.com/article/62659-antikoagulyantna-terapya-vpatntv-zCOVID19-mstceuvtchiznyanih-mzhnarodnih>

12. Iak provodyty reabilitatsiiu patsientiv z postkovidnym syndromom. – URL: <https://www.medsprava.com.ua/article/2414-yak-provoditi-reablatsyu-patsntv-z-postkovdnim-syndromom>

13. Protokol nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsientam z koronavirusnoiu khvoroboiu (COVID-19) ta rekonvalescentam, zatverdzeni nakazom MOZ vid 20. 04. 2021 r. № 771. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0771282-21#Text>

14. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: <http://www.drlz.com.ua/>

15. Chynnyi vypusk Derzhavnogo formulira likarskykh zasobiv. – URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>

16. Dovidnyk likarskykh preparativ Kompendium. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>

17. Koronavirus v Ukraini. – URL: <https://covid19.gov.ua/>

Надійшла до редакції 16 вересня 2022 р.

Прийнято до друку 28 вересня 2022 р.

О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

О. М. Семенов (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

#### ОГЛЯД ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ АНТИКОАГУЛЯНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** антикоагулянти, гепарин, тромбози, коронавірусна хвороба (COVID-19)

#### А Н О Т А Ц І Я

Війна в Україні не змінила епідемічну ситуацію з коронавірусною хворобою (COVID-19). Далі щоденно фіксують нові випадки захворювання та смертності серед населення. Скупчення людей в укриттях та бомбосховищах, в транспорті під час евакуації збільшує ризик інфікування.

Одним із основних ускладнень, що виникає у хворих на COVID-19, є утворення тромбів, що може призвести до негативних наслідків та смерті пацієнта, і тому на сучасному етапі застосування антикоагулянтів у вигляді низькомолекулярних гепаринів відіграє дуже важливу роль в стаціонарному лікуванні коронавірусної хвороби.

Гепарин потенційно має переваги щодо інших антикоагулянтів за свої не тільки антикоагулянтні, але і протизапальні властивості (зменшення запалення легень та покращення оксигенації), а також потенційно противірусні властивості.

Метою нашого дослідження був аналіз забезпеченості та асортименту антикоагулянтів, які застосовують для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та постковідного синдрому в Україні.

Матеріалами нашого дослідження стали дані Державного реєстру лікарських засобів, довідника «Компендіум», Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби та ціни на антикоагулянти в аптеках міста Львова.

Нами проаналізовано вітчизняний ринок низькомолекулярних гепаринів за міжнародною непатентованою назвою з урахуванням усіх форм випуску, виробників та цін, які застосовують для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) та постковідного синдрому.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України дані лікарські засоби представлено 9-ма торговельними назвами, які, в свою чергу, поділено за кількістю діючої речовини в 1 мл розчину. Аналізуючи фірми-виробники встановлено, що більша половина (52,6%) представлених гепаринів вироблено в Україні, а 47,4% торговельних назв препаратів імпортують.

Проаналізовано стан забезпеченості та цін на низькомолекулярні гепарини в аптечних закладах м. Львова. Встановлено, що аптеки міста забезпечено достатньою кількістю цих лікарських засобів, широко представлено фірми-виробники та дозування.

Незважаючи на те, що на сьогодні кількість активних хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) в Україні порівняно з 2021 р. зменшилась, залишається ще велика кількість пацієнтів, які отримують лікування антикоагулянтами після перенесеного захворювання як профілактику чи проходять курс реабілітації. Тому забезпеченість аптечних закладів широким асортиментом антикоагулянтних лікарських засобів у достатній кількості та різноманітності дозування відіграє важливу роль у наданні фармацевтичної опіки населенню в повному обсязі.

O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

O. M. Semenov (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF ANTICOAGULANTS FOR THE TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) DURING MARITAL STATE IN UKRAINE

**Key words:** anticoagulants, heparin, thrombosis, coronavirus disease (COVID-19)

**ABSTRACT**

The war in Ukraine has not changed the epidemic situation with coronavirus disease (COVID-19). Further, new cases of disease and death among the population are recorded every day. A large number of people in shelters and bomb shelters, in transport during the evacuation, increases the risk of infection.

One of the main complications that occur in patients with COVID-19 is the formation of blood clots, which can lead to negative consequences and death of the patient, and therefore, at the present stage, the use of anticoagulants in the form of low molecular weight heparins plays a very important role in the hospital treatment of coronavirus disease.

Heparin potentially has advantages over other anticoagulants for its not only anticoagulant but also anti-inflammatory properties (reducing lung inflammation and improving oxygenation) and also has potential antiviral properties.

The purpose of our study was to analyze the availability and range of anticoagulants used to treat coronavirus disease (COVID-19) and post-COVID syndrome in Ukraine.

The materials of our study were the data of the State Register of Medicines, the Compendium directory, the Register of wholesale selling prices for medicines and the prices for anticoagulants in Lviv pharmacies.

We have analyzed the domestic market of low molecular weight heparins used for the treatment of coronavirus disease (COVID-19) and post-covid syndrome according to the international non-proprietary name, taking into account all forms of production, manufacturers and prices.

It has been established that in the pharmaceutical market of Ukraine these medicines are represented by 9 trade names, which in turn are divided according to the amount of active substance in 1 ml of solution. Analyzing the manufacturing companies, it was found that more than half (52.6%) of the presented heparins were produced in Ukraine, and 47.4% of the trade names of drugs are imported.

The state of supply and prices for low molecular weight heparins in pharmacies in Lviv was analyzed. It has been established that the pharmacies of the city are provided with a sufficient amount of these medicines, manufacturers and dosages are widely represented.

Although the current number of active patients coronavirus disease (COVID-19) in Ukraine has decreased compared to 2021, there is still a large number of patients who are treated with anticoagulants after an illness as a preventive measure or rehabilitation. Therefore, the provision of pharmacies with a wide range of anticoagulant drugs in sufficient quantity and variety of dosage plays an important role in providing pharmaceutical assistance to the population in full.

*Електронна адреса для листування з авторами: [olzaliska@ukr.net](mailto:olzaliska@ukr.net)  
(Заліська О. М.)*

М. Б. ДЕМЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>), канд. фарм. наук, доцент,  
Н. В. МАЛАНЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>),  
Т. А. ГРОШОВИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>), д-р фарм. наук, проф.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*  
**РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ КОМБІНОВАНИХ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ЗА 2022  
РІК ПОРІВНЯНО З 2015 РОКОМ**

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбіновані антигіпертензивні засоби, дослідження асортименту, фармацевтичний ринок

---

М. В. DEMCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>),  
N. V. MALANCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>),  
T. A. GROSHOVYI (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University*

**RETROSPECTIVE RESEARCH OF THE RANGE OF COMBINED  
ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN UKRAINE IN 2022 COMPARED TO 2015**

**Key words:** arterial hypertension, combined antihypertensive drugs, assortment research, pharmaceutical market

---

Високий артеріальний тиск (АТ) є одним із найважливіших факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, інших серцево-судинних захворювань, хронічних захворювань нирок і деменції. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) має тенденцію до скорочення у країнах із високим рівнем доходу починаючи з 1970-х років. Проте ця проблема набуває загрозливих масштабів у країнах із низьким і середнім доходом, зокрема і в Україні. Дослідження, які здійснили за останні десятиліття, вказують на неспинне зростання захворюваності на АГ та смертності від серцево-судинних захворювань. У 2015 р. близько 8,5 мільйонів смертей було спричинено систолічним артеріальним тиском > 115 мм рт. ст., 88% з яких були в країнах із низьким і середнім рівнем доходу [1–3].

Всього в Україні у 2021 р. зареєстровано 13 млн. хворих на АГ. За даними STEPS, 34,8% населення України мали підвищений АТ чи гіпертензію або приймали антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростає з віком. Якщо у віковій категорії від 18 до 29 років АГ виявляють у близько 12,7% населення, то у віковій групі від 45 до 59 років частка хворих зростає до 50,6%, а у віці від 60 до 69 р. – до 71,1% населення [4]. Достатньо висока поширеність АГ серед людей працездатного віку створює додаткове економічне навантаження на бюджет країни. У багатоцентрових контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ у розвитку таких серцево-судинних ускладнень як інсульт та інфаркт міокарда, які зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення.

Для лікування АГ використовують антигіпертензивні препарати з доведеною ефективністю, до них належать: діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-адреноблокатори (β-АБ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та їх комбінації.

Вітчизняні та міжнародні клінічні настанови з лікування АГ рекомендують надавати перевагу використанню комбінацій лікарських засобів (ЛЗ) різних груп для лікування АГ як окремими таблетками, так і у вигляді фіксованих комбінацій в одній лікарській формі, підкреслюючи їх переваги – досягнення оптимальних рівнів артеріального тиску, підвищення прихильності пацієнтів до лікування та запобігання серцево-судинних ускладнень [5–7].

Практичні рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії, видані Міжнародним товариством гіпертензії для початкового лікування АГ, рекомендують призначати подвійну фіксовану комбінацію препаратів іАПФ або БРА з БКК або діуретиком. Початкове застосування двох антигіпертензивних препаратів дає змогу швидше знизити АТ, легше титрувати дози, є зручнішим і частіше досягає успіху [8, 9]. Початкова комбінована терапія забезпечує вирішальні довгострокові переваги, зокрема частіше досягнення цільових рівнів АТ через 1 рік від початку лікування та значно нижчу частоту припинення лікування порівняно з монотерапією [10].

Згідно з рекомендаціями, наступні кроки у менеджменті АГ передбачають застосування потрібної комбінації препаратів іАПФ або БРА з БКК та діуретиком. У разі резистентної гіпертензії у схему лікування можуть вводити спіронолактон або інший діуретик,  $\beta$ -АБ [8, 9].

Фіксовані комбінації забезпечують додаткові переваги для пацієнтів і програм охорони здоров'я, зокрема простіші схеми дозування, покращену прихильність або комплаєнс, а також кращі показники контролю АТ. Вартість комбінованих лікарських препаратів із фіксованою дозою може бути такою самою або нижчою за вартість окремих монопрепаратів, якщо вони придбаються окремо, але логістичні витрати, пов'язані з їх дистрибуцією є нижчими [10, 11].

Під час вибору можливих комбінацій антигіпертензивних препаратів для лікування хворих на АГ необхідно брати до уваги наявність супутніх захворювань, а також індивідуальну непереносимість окремих компонентів. Тому номенклатура антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку постійно розширюється.

**Мета** роботи – аналіз динаміки зміни асортименту фіксованих комбінацій антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ), що зареєстровані на фармацевтичному ринку України у 2022 р., порівняно з 2015 р.

### **Матеріали та методи дослідження**

Аналіз асортименту препаратів, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, здійснювали згідно з Державним реєстром лікарських засобів України [12]. Використано результати власних досліджень ринку антигіпертензивних ЛЗ, виконаних у 2015 р. [13]. Дослідження робили з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

### **Результати дослідження та обговорення**

За даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на травень 2022 р. зареєстровано 155 торгових назв комбінованих антигіпертензивних ЛЗ або понад 410 ЛЗ з урахуванням кількості доз в упаковці, які належать до групи С – засоби, що впливають на серцево-судинну систему, згідно з анатомо-терапевтичною хімічною класифікацією (АТХ-класифікацією). Наведена кількість ЛЗ у проаналізованій фармакотерапевтичній групі свідчить про достатній рівень забезпеченості хворих комбінованими ЛЗ.

За результатами ретроспективного аналізу встановлено, що загальна кількість зареєстрованих ЛЗ збільшилася на 28%. За проаналізований період асортимент вітчизняного ринку доповнено новими комбінаціями антигіпертензивних ЛЗ, що сприяє якісному та кількісному розширенню асортименту комбінованих антигіпертензивних ЛП.

У проаналізований період спостерігали тенденцію до збільшення частки ЛЗ, що містили фіксовану потрібну комбінацію діючих речовин, що виявляють антигіпертензивну дію (рис. 1).

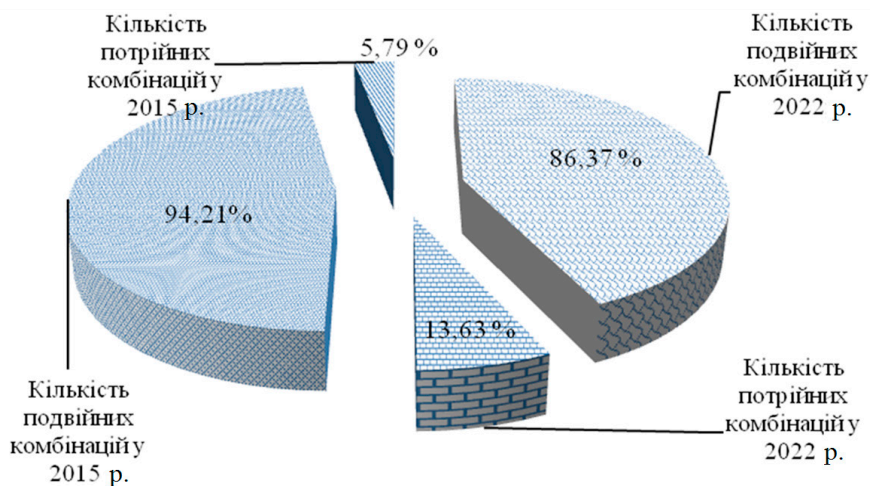


Рис. 1. Співвідношення лікарських препаратів, що містили подвійну та потрійну комбінації лікарських засобів

Аналіз асортименту комбінованих антигіпертензивних препаратів (рис. 2) дав змогу встановити суттєве домінування двох груп, а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з діуретиками (майже 27% асортименту) та інгібіторів АПФ із діуретиками (від 36,1% до 20% асортименту). Найменш численними були: група С02 L – комбіновані препарати, які містять алкалоїди раувольфії і діуретики, С03Е А – комбінації діуретиків, які включають калійзберігаючі препарати.

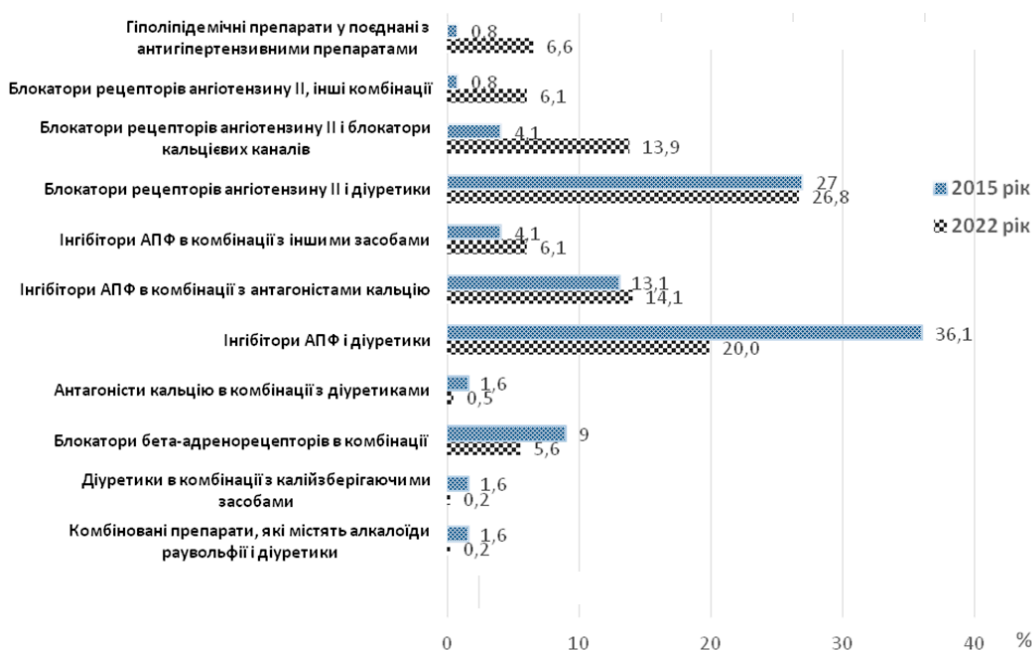


Рис. 2. Структура асортименту комбінованих антигіпертензивних лікарських препаратів за АТХ-групами

До підгрупи С02 належить лише один комбінований препарат, що виявляє гіпотензивну дію – Норматенс (ICN Polfa Rzeszow A., Польща), у 2015 р. також на вітчизняному ринку був зареєстрований препарат Адельфан-езидрекс (Novartis Pharma, Швейцарія) [13].

У 2015 р. було зареєстровано два комбіновані ЛЗ, що містять гідрохлортіазид із калійзберігаючими препаратами – Триампур® Композитум та Діуретидин, проте станом на 2022 р. реєстраційні посвідчення на ці лікарські препарати втратили чинність. У групі С03Е А представлено комбінований препарат Спінол – Н, який містить поєднання двох діуретичних засобів із різними механізмами і локалізацією дії, та забезпечують адитивний діуретичний і антигіпертензивний ефекти.

Блокатори β-адренорецепторів успішно застосовують у кардіології понад 50 років. Асортимент комбінацій блокаторів β-адренорецепторів на фармацевтичному ринку України у 2022 р. дещо змінився порівняно із 2015 р. У 2015 р. були зареєстровані комбінації бісопрололу з кислотою ацетилсаліциловою, метопрололу з фелодипіном, атенололу з амлодипіном, бісопрололу з тіазидами, бісопрололу з амлодипіном та ін. Сьогодні асортимент комбінованих препаратів на основі β-адренорецепторів доповнено лікарськими засобами, що містять карведилол з івабридином та комбінаціями небівололу з гідрохлортіазидом (рис. 3).

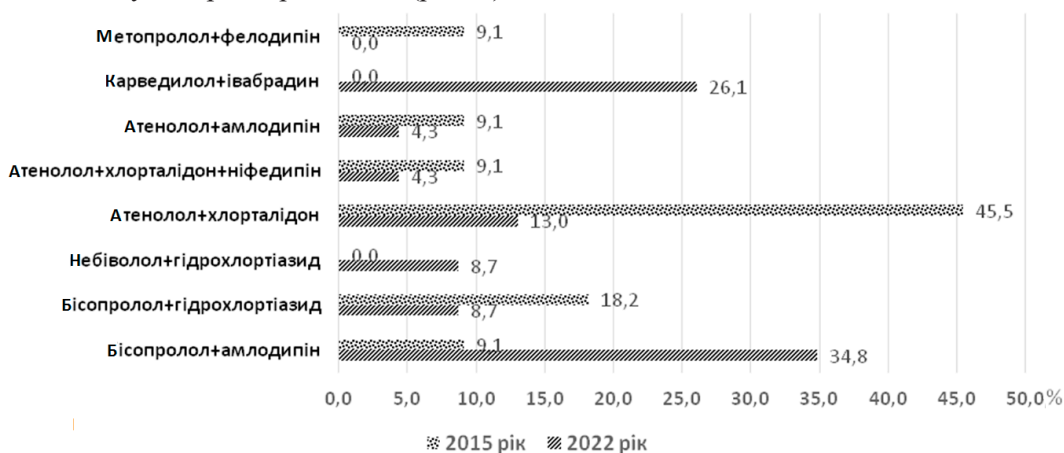


Рис. 3. Структура асортименту комбінованих лікарських засобів, що містять блокатори β-адренорецепторів

Група антагоністів кальцію в комбінації з діуретиками у 2015 р. була представлена на ЛЗ на основі амлодипіну з гідрохлортіазидом – Азолекс Н та з індапамідом – Арифам, і її частка становила 1,65% асортименту. У 2022 р. зареєстрований лише один ЛЗ Арифам компанії Servier.

Комбіновані препарати інгібіторів АПФ формують підгрупу С09 В, яка представлена комбінованими препаратами інгібіторів АПФ із діуретиками (С09В А), комбінованими ЛЗ інгібіторів АПФ з антагоністами кальцію (С09В В) та комбінованими засобами інгібіторів АПФ з іншими препаратами (С09В Х).

На вітчизняному фармацевтичному ринку у групі С09В А (рис. 4) найбільш численно представлені комбінації периндоприлу з індапамідом (26,8% асортименту групи), раміприлу з гідрохлортіазидом (23,2%), еналаприлу з гідрохлортіазидом (20,7%), лізіноприлу з гідрохлортіазидом (19,5%).

Також фармацевтичні виробники пропонують ЛЗ, що містять поєднання каптоприлу з діуретиком (3,7%), квінаприлу з діуретиком (2,4%), еналаприлу з індапамідом (2,4%) та зофенаприлу з гідрохлортіазидом (1,2%).

Структура асортименту цієї підгрупи порівняно з 2015 р. дещо змінилася, значно зросла кількість запропонованих ЛЗ на основі периндоприлу з індапамідом, а також лізіноприлу з гідрохлортіазидом. Завершилася реєстрація комбінованого ЛЗ Фозикард Н, що містить поєднання фозиноприлу з гідрохлортіазидом.

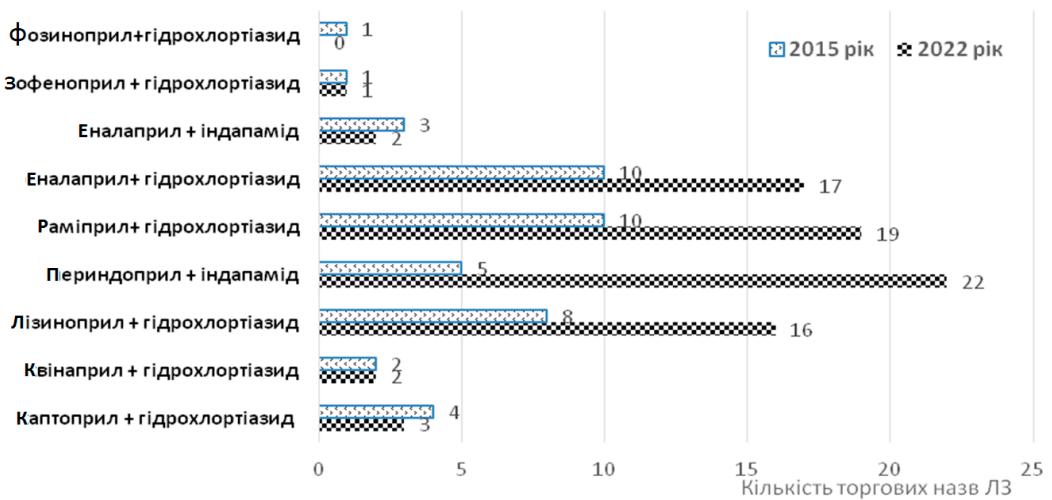


Рис. 4. Структура асортименту комбінованих препаратів інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з діуретиками

У групі С09В В – інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію (рис. 5), найбільше пропозицій від фармацевтичних виробників зафіксовано для комбінацій амлодипіну з периндоприлом (50% від кількості запропонованих ЛЗ у підгрупі) та амлодипіну з раміприлом (27,6% від усіх ЛЗ підгрупи). Порівняно з 2015 р. збільшилася кількість зареєстрованих лікарських препаратів, що містять саме ці поєднання. Також представлено по декілька ЛЗ, що містять поєднання еналаприлу з нітрендипіном (Енеас), еналаприлу з лерканідипіном (Коріпрен, Леркамен АПФ), лізіноприлу з амлодипіном (Екватор, Амліпін, Комбіприл-КВ), трандолаприлу з верапамілом (Тарка).

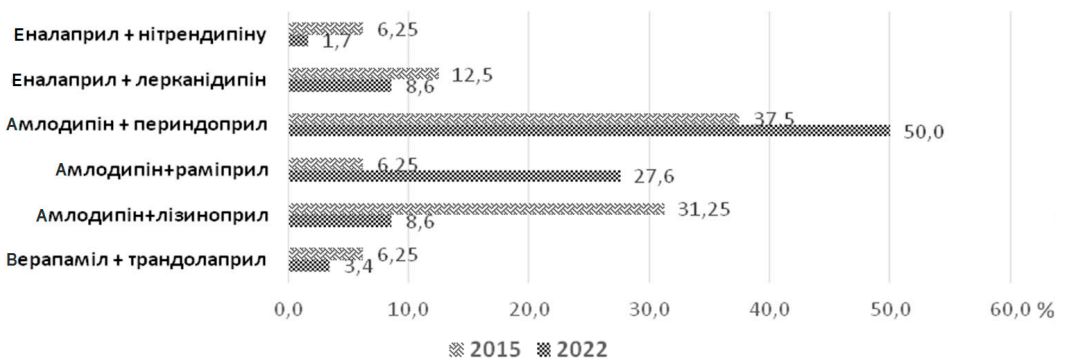


Рис. 5. Структура асортименту комбінованих препаратів інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту з антагоністами кальцію

Група комбінованих ЛП інгібіторів АПФ з іншими препаратами (С09В Х) сформована потрібною комбінацією периндоприлу, амлодипіну з індапамідом, а також поєднання периндоприлу з бісопрололом.

У комбінованій терапії АГ також використовують поєднання блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) із діуретиками (група С09D А), із блокаторами кальцієвих каналів (група С09D В) та інші комбінації (група С09D Х).

У групі С09D А (рис. 6) найбільшу частку становлять комбіновані ЛЗ на основі валсартану та гідрохлортіазиду (44,5% асортименту групи), лозартану з гідрохлортіазидом (17,3%), а також олмесартану з гідрохлортіазидом (10,9%). В аналізований



період кількість запропонованих ЛЗ, що містили ці комбінації, зростала. У 2015 р. на фармацевтичному ринку України був представлений комбінований ЛЗ Теветен Плюс, що містив поєднання епрозартану з гідрохлортіазидом. Станом на 2022 р. комбінованих препаратів епрозартану з діуретиками не зареєстровано. Порівняно з 2015 р. асортимент групи С09D А доповнено комбінацією азилсартану медоксомілу з хлорталідоном під торговою маркою Едарбіклор.

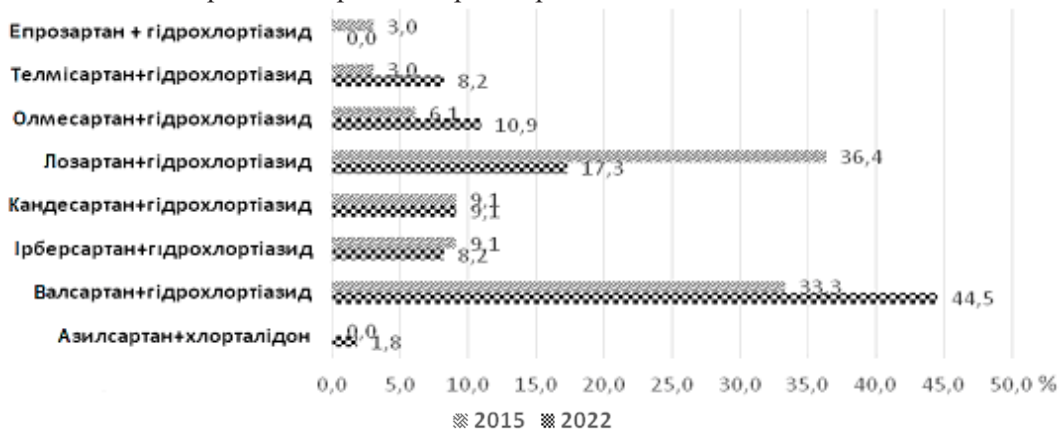


Рис. 6. Структура асортименту комбінованих препаратів блокаторів рецепторів ангіотензину II з антагоністами кальцію

У 2022 р. структура групи С09D В, що містить поєднання блокаторів рецепторів ангіотензину II із блокаторами кальцієвих каналів, значно змінилася порівняно з 2015 р. Суттєво збільшилася кількість комбінованих ЛЗ, що містять валсартан з амлодипіном порівняно з 2015 р. Серед комбінованих препаратів лозартану з амлодипіном присутній лише один ЛЗ під торговою маркою Лортенза.

Із 2018 р. на фармацевтичному ринку України з'являються комбіновані препарати телмісартану з амлодипіном, частка яких зараз становить 28,1% асортименту групи С09D В. Із 2019 р. групу доповнено комбінованими препаратами олмесартану медоксомілу з амлодипіном – Севікар та Аттеніто.

Порівняно з 2015 р. групу С09D Х доповнено комбінаціями валсартану з сакубітрилом, а також олмесартану з амлодипіном та гідрохлортіазидом. Зараз 68% асортименту групи С09D Х становлять ЛЗ, що містять потрійну комбінацію валсартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду. 20% асортименту підгрупи С09D Х складають ЛЗ, що містять потрійну комбінацію амлодипіну, валсартану та гідрохлортіазиду, решта – препарати, що містять валсартан з сакубітрилом.

АГ та гіперхолестеринемія є найпоширенішими факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Незважаючи на багаторічні зусилля лікарів щодо інформування пацієнтів про необхідність контролю цих чинників, значна частка хворих не отримує належної терапії, або ж не всі досягають бажаних показників. Сучасні ЛЗ, що містять поєднання гіполіпідемічних з антигіпертензивними речовинами, забезпечують можливості для підвищення ефективності антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, зокрема в осіб із високим серцево-судинним ризиком [14].

Комбіновані засоби з гіполіпідемічними та антигіпертензивними речовинами належать до групи С10В Х. Структура групи сформована подвійними комбінаціями – амлодипіну з аторвастатином (7,1% асортименту), валсартану з розувастатином (14,3%), амлодипіну з розувастатином (21,4%). У цій групі запропоновано багато потрійних комбінацій, зокрема раміприлу з ацетилсаліциловою кислотою та аторвастатином (10,7% асортименту групи), амлодипіну з периндоприлом та аторвастатином

(17,9%), амлодипіну з периндоприлом та розувастатином (14,3%), периндоприлу з індапамідом та розувастатином (14,3%).

Враховуючи тенденції державної політики імпортозаміщення у терапії основних соціально значущих захворювань, важливим етапом дослідження став аналіз вибірки ЛЗ із урахуванням країни виробництва ЛЗ. За результатами аналізу встановлено домінування на фармацевтичному ринку України ЛЗ закордонного виробництва (рис. 7).

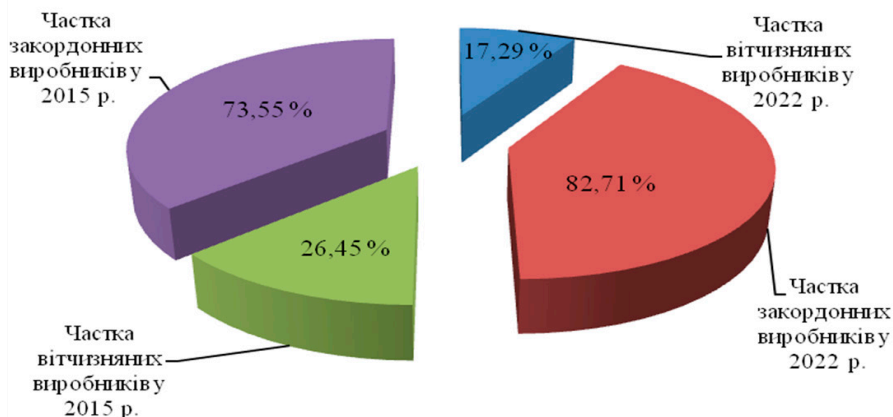


Рис. 7. Співвідношення частки вітчизняних та закордонних виробників комбінованих антигіпертензивних лікарських засобів у 2015–2022 рр.

Як у 2015 р., так і у 2022 р. серед іноземних підприємств-виробників комбінованих антигіпертензивних ЛЗ найбільша частка припадала на виробників із Словенії (18,9% асортименту у 2022 р, та 10,7% – у 2015 р.), Індії (8,5% – у 2022 р., та 9,1% – у 2015 р.), Польщі (8,3% асортименту). Частка виробників із Ірландії, Франції, Німеччини та Угорщини коливається від 7,3 до 5,1% асортименту. Частка інших країн, зокрема Іспанії, Болгарії, Італії, Мальти, Сербії, Румунії коливається від 3,5 до 1%.

Здійснений аналіз вітчизняного ринку комбінованих антигіпертензивних препаратів показав значну насиченість асортименту ЛЗ у аналізованих групах, зростання глибини товарного асортименту ЛЗ. Спостерігалось поступове зростання частки фіксованих потрійних комбінацій; домінування двох груп ЛЗ, а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з діуретиками та інгібіторів АПФ з діуретиками, у структурному аналізі асортименту. Встановлено суттєве переважання комбінованих антигіпертензивних засобів закордонного виробництва, що зумовлює доцільність створення і розроблення вітчизняних комбінованих антигіпертензивних препаратів.

## Висновки

1. За результатами аналізу асортименту комбінованих антигіпертензивних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку встановлено, що загальна кількість зареєстрованих ЛЗ збільшилася на 28% до 2022 р. За проаналізований період асортимент вітчизняного ринку доповнено новими комбінаціями антигіпертензивних ЛЗ, що сприяє якісному та кількісному розширенню асортименту комбінованих антигіпертензивних ЛЗ.

2. У проаналізований період спостерігали тенденцію до збільшення частки ЛЗ, що містили фіксовану потрійну комбінацію діючих речовин, що виявляють антигіпертензивну дію, від 5,8% асортименту у 2015 р. до 13,6% у 2022 р.

3. Аналіз структури асортименту комбінованих антигіпертензивних препаратів дав змогу встановити суттєве домінування двох груп, а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з діуретиками (майже 27% досліджуваного асортименту) та інгібіторів АПФ із діуретиками (від 36,1% до 20% асортименту).

4. За результатами аналізу встановлено домінування на фармацевтичному ринку України ЛЗ закордонного виробництва. У 2015 р. частка українських виробників у проаналізованій вибірці становила 26,45%, але розширення асортименту ЛЗ до 2022 р. забезпечили закордонні компанії-виробники, що зумовило зниження частки вітчизняних ЛЗ до 17,3%.

#### Список використаної літератури

1. Zhou B., Perel P., Mensah G. A. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – N 18 (11). – P. 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>

2. Terenda N., Petrashyk Y., Slobodian N. et al. Morbidity and prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine: trends and forecasts until 2025 // *Georgian Med. News.* – 2018. – V. 9, N 282. – P. 79–82.

3. International Society of Hypertension, Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH 2020), Medscape, May 2020. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

4. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336642/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

5. 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>

6. Rea F., Corrao G., Merlino L. et al. Two-Drug Fixed-Dose combination as initial antihypertensive treatment strategy confers higher medication adherence compared to monotherapy // *J. Hypertension.* – 2021. – V. 39 – P. 43. <https://doi.org/10.1097/01.Hjh.0000744812.30266.80>

7. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С. та ін. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 14–24. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.02>

8. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.* – 2018. – V. 39, N 33. – P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

9. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії) // *Укр. мед. часопис: Академія – дистанційна освіта on-line.* – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 127 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenziya-standarti-nadannya-medichnoyi-dopomogi-likaryami-pervinnoyi-lanki-za-materialami-nastanovi-yevropejskogo-tovaristva-z-arterialnoyi-gipertenziyi-yevropejskogo-tovaristva-kardio#list>

10. Kishore S. P., Salam A., Rodgers A. et al. Fixed combinations for hypertension // *Lancet.* – 2018. – V. 392, Iss. 10150. – P. 819–820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31814-2)

11. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension.* – 2021. – V. 77, N 2. – P. 692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>

12. Сайт Державного реєстру лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlez.com.ua/>

13. Полуйчак Н. Ю., Демчук М. Б., Юр'єва О. О. та ін. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі // *Фарм. часопис.* – 2015. – № 3. – С. 34–39. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4943>

14. Berdnyk O. H., Shuliak L. M. Гіполідемічні лікарські засоби групи статинів в Україні: аналіз асортименту, економічної доступності та об'ємів споживання / Babkina T. M., Storozhchuk Yu. O., Bilous Z. O. et al. Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph. – Riga: I Publishing House «Baltija Publishing», 2020. – P. 656–677. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-44-0/32>

## References

1. Zhou B., Perel P., Mensah G. A. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2021. – N 18 (11). – P. 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
2. Terenda N., Petrashyk Y., Slobodian N. et al. Morbidity and prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine: trends and forecasts until 2025 // *Georgian Med. News.* – 2018. – V. 9, N 282. – P. 79–82.
3. International Society of Hypertension, Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH 2020), Medscape, May 2020. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
4. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336642/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Sholoiko N. V., Honchar A. O. Porivnialnyi analiz asortymentu likarskykh zasobiv dlya likuvannya arterialnoyi hipertenzii zghidno z vitchyznyanymy ta mizhnarodnymy klinichnymy nastanovamy // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 1. – S. 31–39. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.03>
6. Rea F., Corrao G., Merlino L. et al. Two-Drug Fixed-Dose combination as initial antihypertensive treatment strategy confers higher medication adherence compared to monotherapy // *J. Hypertension.* – 2021. – V. 39 – P. 43. <https://doi.org/10.1097/01.Hjh.0000744812.30266.80>
7. Symonenko N. A., Podhayna M. V., Nemchenko A. S. ta in. Retrospektyvnyi analiz farmatsevychnoho rynku kardiologichnykh preparativ v Ukraini za 2016–2020 roky // *Farmats. zhurn.* – 2021. – T. 76, № 3. – S. 14–24. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.02>
8. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.* – 2018. – V. 39, N 33. – P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
9. Arterialna hipertenzija. Standarty nadannya medychnoi dopomohy likaryamy pervynnoi lanky (za materialamy Nastanovy Yevropeiskoho tovarystva z arterialnoi hipertenzii/Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv (ESC/ESH) 2018 r. z likuvannya arterialnoyi hipertenzii) // *Ukr. med. chasopys: Akademiya – dystantsiina osvita on-line.* – 2018. – T. 5, № 1. – S. 127 [Electronic resource]. – URL: <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenzija-standarti-nadannya-medichnoyi-dopomogi-likaryami-pervynnoyi-lanki-za-materialami-nastanovi-yevropejskogo-tovarystva-z-arterialnoyi-gipertenziji-yevropejskogo-tovarystva-kardio#list>
10. Kishore S. P., Salam A., Rodgers A. et al. Fixed combinations for hypertension // *Lancet.* – 2018. – V. 392, Iss. 10150. – P. 819–820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31814-2)
11. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension.* – 2021. – V. 77, N 2. – P. 692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>
12. Sait Derzhavnoho reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy [Electronic resource]. – URL: <http://www.drll.com.ua/>
13. Poluichak N. Yu., Demchuk M. B., Yuryeva O. O. Doslidzhennya asortymentu antyhipertenzivnykh preparativ, yaki predstavleni na farmatsevychnykh rynkakh Ukrainy ta Polshchi // *Farm. chasopys.* – 2015. – № 3. – S. 34–39. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4943>
14. Berdnyk O. H., Shuliak L. M. Hipolipidemichni likarski zasoby hrupy statyniv v Ukraini: analiz asortymentu, ekonomichnoi dostupnosti ta obiemiv spozhyvannia / Babkina T. M., Storozhchuk Yu. O., Bilous Z. O. et al. Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph. – Riga: 1 Publishing House «Baltija Publishing», 2020. – P. 656–677. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-44-0/32>

Надійшла до редакції 10 жовтня 2022 р.  
Прийнято до друку 19 жовтня 2022 р.

М. Б. Демчук (<https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>),  
Н. В. Маланчук (<https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>),  
Т. А. Грошовий (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

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

## РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ КОМБІНОВАНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ЗА 2022 РІК ПОРІВНЯНО З 2015 РОКОМ

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбіновані антигіпертензивні засоби, дослідження асортименту, фармацевтичний ринок

### А Н О Т А Ц І Я

Поширеність артеріальної гіпертензії набуває загрозливих масштабів у країнах із низьким і середнім доходом, зокрема і в Україні. Достатньо висока поширеність артеріальної гіпертензії серед людей працездатного віку створює додаткове економічне навантаження на бюджет країни.

Вітчизняні та міжнародні клінічні настанови з лікування артеріальної гіпертензії рекомендують надавати перевагу використанню комбінацій лікарських засобів різних груп. Фіксовані комбінації забезпечують додаткові переваги для пацієнтів і програм охорони здоров'я, зокрема простіші схеми дозування, покращену прихильність до лікування, а також кращі показники контролю значень артеріального тиску.

Метою роботи було виконання аналізу динаміки зміни асортименту фіксованих комбінацій антигіпертензивних лікарських засобів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, у 2022 р. порівняно із 2015 р. Об'єктом дослідження були дані Державного реєстру лікарських засобів України за 2015 та 2022 роки. Дослідження було здійснено з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

За результатами ретроспективного аналізу наявності комбінованих антигіпертензивних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку встановлено, що загальна кількість зареєстрованих лікарських засобів збільшилася на 28%. За проаналізований період асортимент вітчизняного ринку доповнено новими комбінаціями антигіпертензивних лікарських засобів, що сприяє якісному та кількісному розширенню асортименту комбінованих антигіпертензивних лікарських препаратів.

У проаналізований період спостерігали тенденцію до збільшення частки лікарських засобів, що містили фіксовану потрібну комбінацію діючих речовин, що проявляють антигіпертензивну дію, від 5,8% асортименту у 2015 р. до 13,6% у 2022 р.

Аналіз структури асортименту комбінованих антигіпертензивних препаратів дав змогу встановити суттєве домінування двох груп, а саме блокаторів рецепторів ангіотензину II у поєднанні з діуретиками (майже 27% досліджуваного асортименту) та інгібіторів АПФ з діуретиками (від 36,1% до 20% асортименту).

За результатами аналізу встановлено домінування на фармацевтичному ринку України лікарських засобів закордонного виробництва. У 2015 р. частка українських виробників у проаналізованій вибірці становила 26,45%, але розширення асортименту препаратів у період до 2022 р. забезпечили закордонні компанії-виробники, що зумовило зниження частки вітчизняних лікарських засобів до 17,3%.

Здійснений аналіз вітчизняного ринку комбінованих антигіпертензивних препаратів показав значну насиченість асортименту лікарських засобів у аналізованих групах, зростання глибини товарного асортименту лікарських засобів у період до 2022 р., проте також дав змогу встановити доцільність створення і розроблення вітчизняних комбінованих антигіпертензивних препаратів.

M. B. Demchuk (<https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>),  
N. V. Malanchuk (<https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>),  
T. A. Groshovyi (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

*Horbachevsky Ternopil National Medical University*

## RETROSPECTIVE RESEARCH OF THE RANGE OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN UKRAINE IN 2022 COMPARED TO 2015

**Key words:** arterial hypertension, combined antihypertensive drugs, assortment research, pharmaceutical market

### А Б С Т Р А К Т

The prevalence of arterial hypertension is reaching alarming proportions in low- and middle-income countries, including Ukraine. A sufficiently high prevalence of hypertension among people of the working age creates an additional economic burden on the country's budget.

Domestic and international clinical guidelines for the treatment of hypertension recommend to prefer using the combinations of drugs from different groups for the treatment of hypertension. Fixed combinations

provide additional benefits for patients and healthcare programs, including simpler dosing regimens, improved adherence and better blood pressure control.

The aim of this research was to analyze the dynamics of changes in the range of fixed combinations of antihypertensive drugs registered at the pharmaceutical market of Ukraine in 2022 compared to 2015.

The object of the research was the data of the State Register of Medicinal Products of Ukraine for 2015 and 2022. The research was conducted using modern methods of analysis, systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

According to the results of the retrospective analysis it was established that the total number of registered drugs increased by 28%. During the analyzed period, the assortment of the domestic market was supplemented with new combinations of antihypertensive drugs, which contribute to the qualitative and quantitative expansion of the assortment of combined antihypertensive drugs.

In the analyzed period, there was a tendency to increase the share of medicines containing a fixed triple combination of active substances, which have antihypertensive effect, from 5.8% in 2015 to 13.6% of the assortment in 2022.

The analysis of the assortment structure of combined antihypertensive drugs made it possible to establish a significant dominance of two groups, namely, angiotensin II receptor blockers in combination with diuretics (almost 27% of the assortment) and angiotensin-converting enzyme inhibitor with diuretics (from 36.1% to 20% of the assortment).

According to the analysis, the dominance of foreign medicines at the pharmaceutical market of Ukraine was established. In 2015, the share of Ukrainian manufacturers was 26.45%, but the expansion of the range of drugs in the period until 2022 was provided by foreign manufacturing companies, which led to decrease in the share of domestic drugs to 17.3%.

The analysis of the domestic market of combined antihypertensive drugs showed significant saturation and increase in the depth of the product range in the period to 2022. Nevertheless, it also made possible to establish the feasibility of creating and developing domestic combined antihypertensive drugs.

*Електронна адреса для листування з авторами: [pravljukm@tdmu.edu.ua](mailto:pravljukm@tdmu.edu.ua)  
(Демчук М. Б.)*

О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,  
О. П. БАУЛА (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, проф.,  
К. Ю. МЕЛЕШ (<https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>),

Г. І. КУЗЬМІНА (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент

*Київський національний університет технологій та дизайну*

## **МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок, маркетинг, морська сіль, спрей назальний, розчин для промивання

---

О. О. SALIY (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
О. P. BAULA (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
K. Y. MELESH (<https://orcid.org/0000-0002-3275-673X>),  
G. I. KUZMINA (<https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>)

*Kyiv National University of Technology and Design*

## **MARKETING RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICINAL PRODUCTS BASED ON SALTS OF NATURAL ORIGIN**

**Key words:** pharmaceutical market, marketing, sea salt, nasal spray, irrigation solution

---

Як джерело збалансованого комплексу солей у фармацевтичній практиці застосовують морську воду (МВ) або морську сіль (МС), яку отримують методом звичайного випарювання, або сольові розчини, виготовлені зі стандартизованої сировини неорганічних солей, таких як натрію хлорид, магнію хлорид, калію хлорид тощо. Глибоководна морська вода, що зазвичай накачується з глибини понад 200 м, містить багато природних мікроелементів, до яких належать магній, кальцій, калій, хром, селен, цинк і ванадій. Менший фотосинтез рослинного планктону, споживання поживних речовин і органічне розкладання призводять до формуванню у МВ великої кількості корисних сполук. Завдяки цьому МВ має потужний потенціал джерела активних речовин для створення лікарських засобів для здоров'я людини [1].

Глибоководна МВ має такі характеристики, як висока чистота, низька температура, багатий природний комплекс поживних речовин та корисних мікроелементів. Очікується, що такі унікальні характеристики МВ сприятимуть зростанню ринку препаратів на основі глибоководної МВ та/або океанічної води в найближчі роки. Ринок глибоководної МВ сегментований за типом використання – у харчовій промисловості та виробництві напоїв, а також у косметичній та фармацевтичній промисловості [2]. Із МВ отримують морську сіль, застосовуючи технології звичайного випарювання. МС із низьким вмістом натрію має незліченні переваги для здоров'я споживачів, оскільки вона містить менше натрію та має високу інтенсивність йоду та інших мінералів, які дуже корисні для здоров'я людини і є ключовим чинником збільшення попиту. Зростаючі екологічні проблеми, розповсюдження інфекційних та алергічних захворювань, стрімкий попит споживачів на здоровий спосіб життя стали рушійними факторами, які призводять до збільшення асортименту засобів із МВ та МС [3].

Застосування сольового розчину для промивання носа відоме з давніх часів. Сьогодні зростає кількість наукових досліджень, що охоплюють вплив сольових розчинів від досліджень *in vitro* до рандомізованих клінічних досліджень [4]. Цими науковими роботами було доведено, що МВ окремо, або в поєднанні з іншими препаратами ефективна у разі лікування захворювань, пов'язаних зі способом життя, таких як серцево-судинні захворювання, діабет, ожиріння, рак, захворювання верхніх дихальних шляхів, проблеми зі шкірою, алергічні захворювання, риніти тощо [5]. Застосування сольових розчинів при обробленні носової порожнини сприяє значному поліпшенню

життєвих показників за різних захворювань. Так, терапія у разі алергічного риніту зумовлена необхідністю механічного видалення алергенів зі слизової оболонки носової порожнини. Для цього застосовують сольові розчини різного складу [6]. Промивання носової порожнини сольовими розчинами різної концентрації широко застосовують у лікуванні низки хвороб верхніх відділів дихальних шляхів, насамперед хронічних (рино)синуситів, алергічного риніту та гострих інфекцій, післяопераційних відновлень. Під час коронавірусної пандемії використання промивань у домашніх умовах дає можливість природним шляхом пришвидшити одужання, допомагаючи зменшити вірусне навантаження в основних воротах інфекції [7], додаткове зволоження слизової оболонки носової порожнини перешкоджає потенціалу поширення COVID19 і проникненню вірусу до організму людини [8].

Препарати на основі сольових розчинів на фармацевтичному ринку пропонують як лікарські засоби, медичні вироби та косметичні засоби. Але МВ та/або МС як вихідна сировина для застосування у виробництві потребує застосування фармакопейних вимог для забезпечення якості та безпеки готового лікарського засобу на будь-якому етапі фармацевтичної діяльності, що стосується здоров'я та життя громадян [9].

Позитивна динаміка ринку засобів із МВ та/або МС потребує зростання обсягів виробництва сировини та вимог до забезпечення її якості. Виробники препаратів на основі МВ та/або МС мають забезпечувати якість цих лікарських засобів на всіх етапах життєвого циклу. Однак проблеми, з якими стикається вітчизняний ринок, спричинені тим, що фармацевтичні підприємства України змінили обсяги вироблених засобів на основі МВ у зв'язку з військовим станом, порушенням налагоджених логістичних шляхів із постачання необхідної сировини та продажів лікарських засобів на окупованій території. Також відсутні наукові дослідження щодо маркетингового аналізу вітчизняного ринку засобів на основі МВ, тому такі дослідження сучасних ЛЗ на основі МВ є актуальним напрямом і потребують постійного оновлення.

**Мета** роботи – дослідити асортимент препаратів на основі солей природного походження та проаналізувати сегмент таких засобів на фармацевтичному ринку України станом на червень 2022 р.

### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження здійснювали на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України [10], інформаційно-пошукової програми «Моріон», класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online [11] станом на червень 2022 р. Вивчили склади відомих назальних сольових розчинів на основі відомостей, що подані в тезах, статтях, патентах, та інших джерелах фахової літератури. Для досягнення зазначеної мети було використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення, статистичного оброблення, табличних і графічних засобів наочної презентації одержаних даних.

### **Результати дослідження та обговорення**

На першому етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні лікарські засоби, медичні вироби та косметичні засоби, джерело походження активних речовин яких є МВ та/або МС, сформовано інформаційний набір даних із 150 найменувань лікарських засобів з урахуванням форм випуску і дозувань. Розподіл асортименту зареєстрованих лікарських засобів, медичних виробів та косметичних препаратів, що містять МВ та /або МС, за Міжнародною системою класифікації лікарських засобів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) (АТС) за точками прикладання, що враховує розподіл препаратів за складом та джерелом отримання, наведено в табл. 1.



**Розподіл асортименту зареєстрованих лікарських засобів, медичних виробів та косметичних препаратів, що містять морську воду та/або морську сіль, за АТС-класифікацією**

АТС-код групи	АТС-код підгрупи	Діюча речовина (ЛЗ)	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %	Частка ЛЗ, за категорією, %
<i>Лікарські засоби</i>					
R01 – Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа	R01A X Інші засоби для лікування захворювань порожнини носа	Натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,5 мг	9	90	6
B05 – Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів	B05X A Розчини електролітів	Натрію хлорид; 1 мл розчину містить натрію хлориду 9,0 мг	1	10	0,67
<i>Медичні вироби</i>					
01 Вироби, що застосовуються в лікувально-діагностичному процесі	Витратні матеріали. Інші матеріали	Морська сіль, ефірні олії	1	1,30	2,6
		Морська сіль	1	1,30	
13 Інші вироби для лікування	Розчини для промивання, зрошування, лікування. Сольові розчини для промивання носа	Вода Атлантичного океану	4	5,20	46,74
		Вода Атлантичного океану, екстракт алое вера	1	1,30	
		Вода Атлантичного океану, олія евкаліпта	1	1,30	
		Сіль кам'яна, сода харчова, екстракт кореня солодки	2	2,60	
		Сіль кам'яна, сода харчова	1	1,30	
		Гіпертонічний розчин морської води	3	3,90	
		Гіпертонічний розчин морської води, алое, ромашка	1	1,30	
		Гіпертонічний розчин Моршинської ропи № 6	1	1,30	
		Гіпертонічний розчин морської води, ефірне масло евкаліпта кулястого, екстракт дикої м'яти	1	1,30	
		Гіпертонічний розчин морської води Адріатичного моря, натуральні солі, мікроелементи	1	1,30	
		Ізотонічний розчин морської води	13	16,88	
		Ізотонічний розчин Моршинської ропи	5	6,50	
		Ізотонічний розчин натрію хлориду, Йота-карагінан Бета-глокан	1	1,30	
		Ізотонічний розчин морської води Адріатичного моря, натуральні солі, мікроелементи, Д-пантенол	7	9,09	
		Морська вода, гіалуронат натрію, екстракт алое вера	1	1,30	
		Морська вода, екстракт алое вера, олія евкаліптова	1	1,30	
		Морська сіль	4	5,20	
		Морська сіль, ефірні олії	1	1,30	
		Морська сіль, екстракт прополісу	1	1,30	
		Натрію хлорид	4	5,20	
		Натрію хлорид, декспантенол	1	1,30	
		Натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид та натрію лактат	1	1,30	
		Натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, олія евкаліпта кулястого, ментол	1	1,30	
		Натрію хлорид, лізоциму гідрохлорид	1	1,30	
		Натрію хлорид, магнію сульфат гептагідрат, магнію хлорид гексагідрат, кальцію хлорид дигідрат, натрію гідрокарбонату	2	2,60	

АТС-код групи	АТС-код підгрупи	Діюча речовина (ЛЗ)	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %	Частка ЛЗ, за категорією, %
		Натрію хлорид, натрію гіалуронат	4	5,20	
		Розчин морської солі Адріатичного моря, екстoїн	1	1,30	
		Розчин морської солі, екстракт евкаліпта, прополісу та чебрецю	1	1,30	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря, натуральні мікроелементи	2	2,60	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря, екстракт прополісу	2	2,60	
		Ізотонічний розчин морської води Егейського моря, ефірна олія евкаліпта, екстракт м'яти	1	1,30	
		Стерильний ізотонічний розчин морської води, CO <sub>2</sub>	1	1,30	
		Натрію хлорид, бікарбонат натрію, хлорид калію, хлорид кальцію	1	1,30	
22 Інші вироби медичного призначення	Інші ВМП	Термальна вода Кастера-Вердюзан, морська вода	1	1,30	1,33
		Натрію хлорид, ацетилцистеїн	1	1,30	
<i>Косметичні засоби</i>					
04 Засоби по догляду за слизовими оболонками	4.2. Інші засоби по догляду за слизовими оболонками	Гіпертонічний розчин морської солі	2	3,18	40,67
		Гіпертонічний розчин натрію хлориду	2	3,18	
		Гіпертонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи	1	1,59	
		Ізотонічний розчин морської солі	1	1,59	
		Ізотонічний розчин морської води, D-пантенол, екстракт календули	2	3,18	
		Ізотонічний розчин морської води, касторова олія, екстракт алое, екстракт календули, вітамін А	1	1,59	
		Ізотонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи/D-пантенол	2	3,18	
		Ізотонічний розчин морської солі Середземного моря, натуральні мінерали, мікроелементи, прополіс	1	1,59	
		Сіль морська, Колоїдний розчин срібла 45–55 ppm, екстракт алое, D-пантенол	2	3,18	
		Гіпертонічний розчин морської води	3	4,76	
		Ізотонічний розчин морської солі	5	7,94	
		Морська сіль, D-пантенол	2	3,18	
		Морська сіль, екстракт ламінарії	2	3,18	
		Морська сіль, сульфат цинку	1	1,59	
		Натрію хлорид	2	3,18	
		Натрію хлорид, декспантенол, гіалуронат натрію	1	1,59	
		Натрію хлорид, екстракт алое вера	2	3,18	
		Сіль морська	18	28,57	
		Сіль морська, екстракт ромашки	5	7,94	
		Сіль морська, екстракт евкаліпта, екстракт прополісу, ефірна олія м'яти, ефірна олія евкаліпта	2	3,18	
Сіль морська, хлоргексидин	2	3,18			
Сіль морська, хлоргексидин (0,05%), полоксамін	2	3,18			
11 Засоби для ванни та душу	Засоби для ванни та душу	Сіль Середземного моря	2	3,18	1,33

Із наведених даних під час структурного та внутрішньо-групового аналізу відповідно до АТС встановлено, що досліджувані препарати, що містять МВ та/або МС, представлені у семи анатомічних групах, з яких дві анатомічні групи ЛЗ – R01 та B05, три анатомічні групи медичних виробів – 01, 13 та 22, дві анатомічні групи косметичних засобів – 04 та 11. Вони різні за складом, спрямованістю впливу та подібні за основним ефектом їх застосування. Серед них провідні позиції займають анатомічні групи – Медичні вироби 13 «Інші вироби для лікування», підгрупа «Розчини для промивання, зрошення, лікування. Сольові розчини для промивання носа» становить 46,74% від асортименту ЛЗ, що містять МВ та/або МС, та Косметичні засоби 04 «Засоби по догляду за слизовими оболонками» підгрупа «4.2. Інші засоби з догляду за слизовими оболонками» становить 40,67% від асортименту таких засобів. Тобто, переважна кількість асортименту призначена для промивання, зрошення, лікування та догляду за слизовими оболонками носа.

Виконаними дослідженнями було встановлено, що на фармацевтичному ринку України серед засобів, що містять МВ та/або МС, найпоширенішими є медичні вироби (51%), та косметичні засоби (42%), зареєстровані ЛЗ становлять лише 7% (рис. 1).



**Рис. 1. Розподіл лікарських засобів, що містять морську воду та/або морську сіль, за типом реєстрації**

Під час структурного та внутрішньо-групового аналізу було встановлено, що з вибірки 150 найменувань препаратів з урахуванням форм випуску і дозувань лише препарати 3-х торгових назв (ТН) зареєстровані як лікарські засоби (всього 10 ЛЗ), 77 найменувань – як медичні вироби та 63 найменування – як косметичні засоби. Оскільки, такі засоби не проявляють системної дії, то реєстрація за типом медичні вироби та косметичні засоби не вимагає досліджень та інформації для споживача щодо фармакокінетики та фармакодинаміки, сумісності з іншими препаратами тощо. Безпеку препаратів на основі як фізіологічного сольового розчину, так і МВ та МС доведено в численних наукових дослідженнях, в яких брали участь різні люди, від здорових людей до немовлят і вагітних жінок [12]. Але залишаються відкритими питання про стандартизацію та контроль вхідної сировини МВ та МС, чистоту та наявність домішок у такій сировині, вибір матеріалу первинного пакування, дослідження взаємодії продукту з матеріалом упаковки та ін.

Наступним етапом досліджень було вивчення асортименту зареєстрованих лікарських засобів за ознакою «Діюча речовина», а саме за активними компонентами та джерелами їх отримання (табл. 2).

**Джерела отримання діючих речовин для засобів, що містять морську воду або морську сіль**

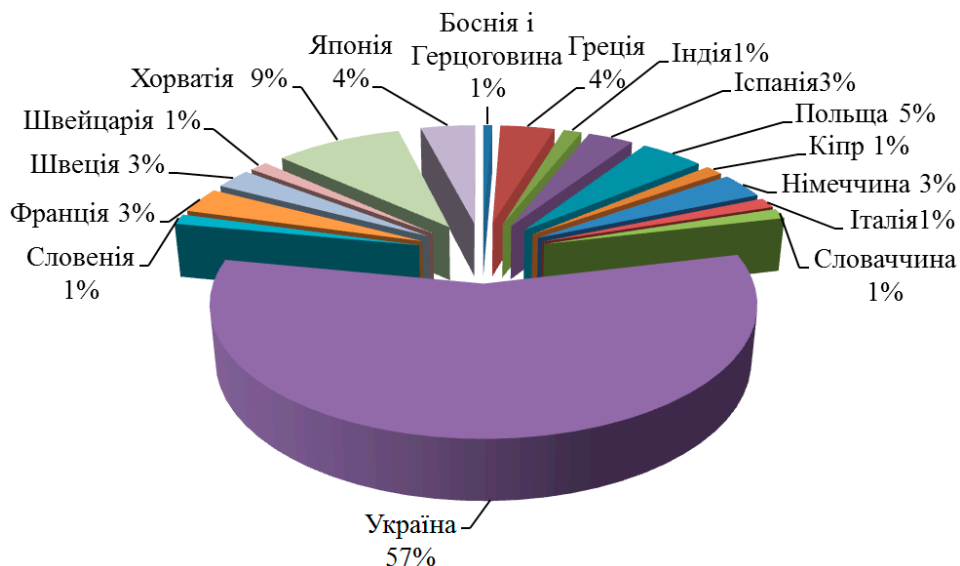
Активні компоненти	Джерело отримання	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %
Морська сіль	Адріатичне море	2	1,33
	Середземне море	7	4,67
	Морська сіль острова Кіпр	2	1,33
	Походження не вказано	45	30,00
Морська вода	Егейське море	6	4,00
	Атлантичний океан	6	4,00
	Адріатичне море	10	6,67
	Морська вода з фьорду Gullmarsfjorden, Швеція	5	3,33
	Залив Канкаль, Бретань, Франція	4	2,67
	Морська вода французьких вод	4	2,67
	Походження не вказано	18	12,00
Розчин мінеральних солей	Стандартизовані Мінеральні солі	5	3,33
	Моршинська ропа, Україна	7	4,67
Термальна вода	Термальна вода Кастера-Вердюзан, Франція	1	0,67
Натрію хлорид	Стандартизована вхідна сировина фармацевтичної якості	25	16,67
Сіль кам'яна	Походження не вказано	3	2,00

Встановлено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. МВ як діючу речовину застосовують у 53% найменувань, із них у 18% товарів відсутня інформація для споживача про походження МВ. Виробники використовують морську воду, яку отримано з глибоких басейнів води Адріатичного моря за допомогою кількох етапів фільтрації з метою видалення як різних залишків морських організмів, так і мікроорганізмів [13], Егейського моря, Середземного моря, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фьорду Gullmarsfjorden, Швеція, з якого водозбір здійснюють з глибини 32 метри нижче рівня моря. Низка виробників застосовують сіль натрію хлориду, або сольовий комплекс мікроелементів (магнію, натрію, кальцію) у різних співвідношеннях. Виробництво препаратів із МВ у формі інтраназальних розчинів за своєю природою переважно є гіпер- або ізотонічними плазмі крові. Виявлено, що незважаючи на наявний асортимент, відсутні лікарські засоби, виготовлені з джерел МВ, видобутої з басейну Чорного моря, яка перспективна для створення вітчизняних лікарських засобів та є природньою сировиною із вмістом корисних компонентів.

Під час сегментації ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника визначено, що зі 150 зареєстрованих засобів загальної кількості вибірки 85 найменувань виробляють в Україні вітчизняні виробники (57%). Інші 65 препаратів на фармацевтичному ринку України представлені іноземними компаніями, що становить 43% (рис. 2).

Основну частку групи препаратів закордонного виробництва випускають у 15 країнах, серед них: Хорватія (9%), Польща (5%), Японія (4%), Греція (4%), Іспанія (3%), Німеччина (3%), Франція (3%). Інші 12% ЛЗ, що увійшли до загальної досліджуваної вибірки, виробляють підприємства 8 країн, таких як Боснія і Гер-

цоговина, Індія, Кіпр, Італія, Словаччина, Словенія, Швеція та Швейцарія. Серед закордонних компаній незмінно найбільшу кількість засобів, що містять МВ, репрезентують компанії Jadran-Galenski Laboratorij d.d., Хорватія – лінійка з 12 найменувань із розчином морської солі Адріатичного моря, та фірма Gofarm Ltd. Co., Польща – 7 найменувань на основі природної морської демінералізованої води з Атлантичного океану.



**Рис. 2. Розподіл лікарських засобів закордонного та вітчизняного виробництва на основі морської води**

За результатами аналізу структури асортименту сольових розчинів встановлено, що український сегмент виробництва досліджуваних препаратів становить 57%, його забезпечує 21 компанія-виробник (рис. 3). Найбільший асортимент сольових розчинів у компанії АТ «Фармак», м. Київ. На підприємстві виробляють препарат «Но-соль Зволожуючий» на основі натрію хлориду у формі назальних крапель та спрею у флаконі 10 та 15 мл; медичні вироби, серед яких «Но-соль Очищаючий» на основі Моршинської ропи у 3-х формах випуску. Компанією впроваджено випуск медичних виробів на основі морської води з Gullmarsfjorden, який являє собою 25-кілометровий морський фіорд, розташований на західному узбережжі Швеції. Серед них 4 ТН: Пшик для дорослих, Пшик для дітей, Пшик для вагітних із додаванням алое та ромашки, Пшик гіпертонічний – на основі морської води, розведеної до гіпертонічної концентрації (2,1%), та Спарклін – єдиний на ринку розчин з додаванням 0,4% CO<sub>2</sub>, що створює шипучий сольовий розчин.

Серед виробників косметичних засобів на основі МВ та МС лідером є ТОВ «Краса та Здоров'я», м. Харків. Широко представлений на ринку бренд Азова, в основі якого морська вода для промивання у формі назальних крапель та спреїв різної концентрації. Судячи з назви припустимо, що джерелом походження є вода Азовського моря, але інформація відсутня як для споживача (склад на первинному пакуванні, інструкція), так і у науковій літературі.

Під час сегментації ринку препаратів за лікарськими формами було встановлено, що досліджувана товарна група випускається у 7 лікарських формах (ЛФ) (рис. 4).

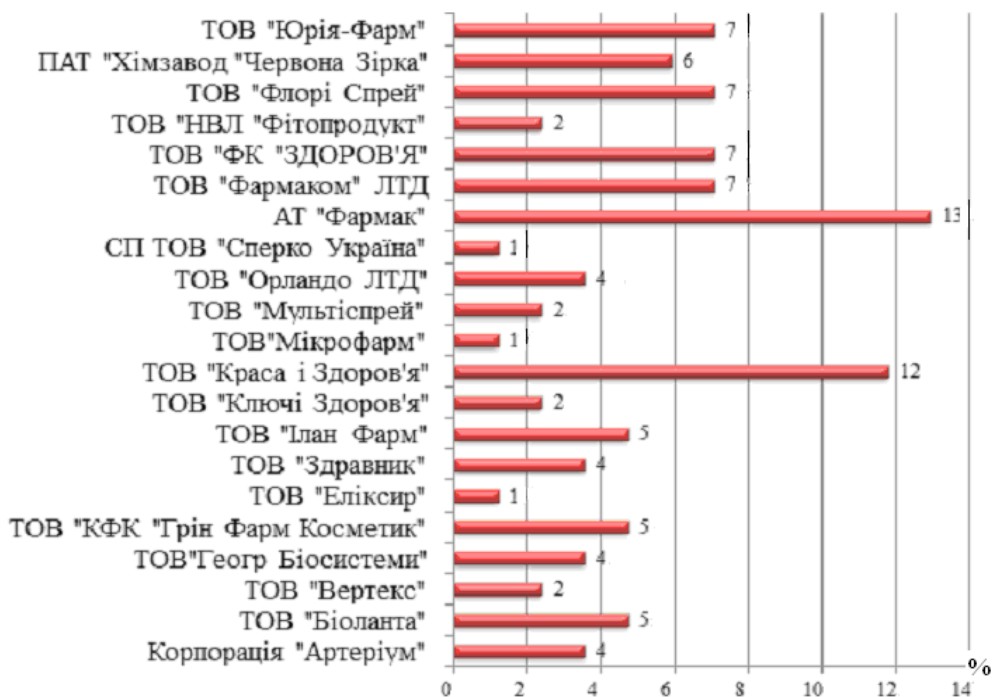


Рис. 3. Розподіл вітчизняних компаній-виробників, представлених на українському фармацевтичному ринку, залежно від кількості зареєстрованих препаратів

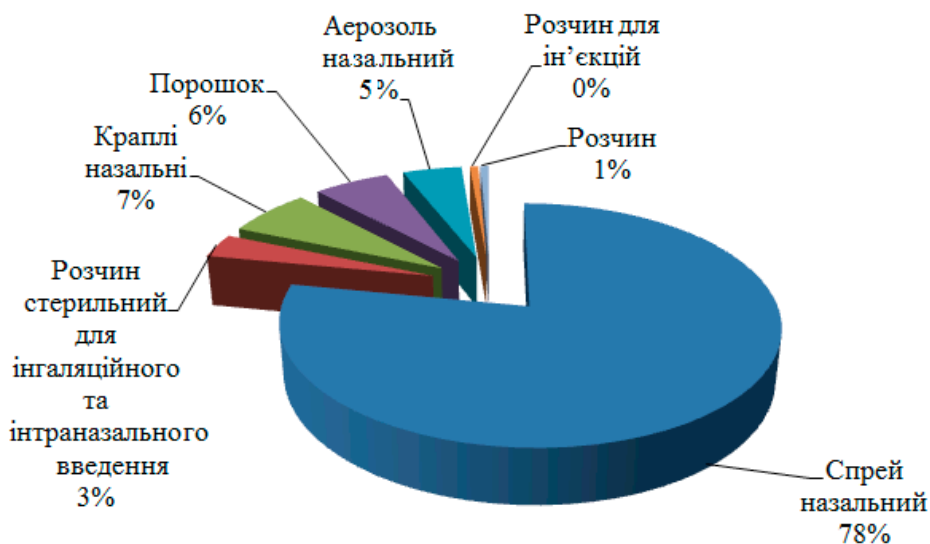


Рис. 4. Розподіл лікарських засобів на основі морської води та/або морської солі за формами випуску

Основна кількість препаратів (78%) представлена у вигляді назальних спреїв. Інші ЛФ (розчин стерильний для інгаляційного та інтраназального введення, краплі назальні, порошок для приготування розчинів, аерозоль назальний, розчин для ін'єкцій, розчин для зовнішнього застосування) у сукупності становлять близько 22% всього асортименту.

Визначено, що така ЛФ як назальний спрей є оптимальною для промивання носової порожнини завдяки зручному об'єму, багатодозовому контейнеру, забезпечує зберігання стерильності за багаторазового використання, водночас не вимагає введення консервантів у склад. Подача рідини виконується за рахунок механічного тиску, що забезпечує доставку препарату без введення пропелентів. Отже, застосування назальних спреїв забезпечує простий, недорогий спосіб лікування, який полегшує симптоми різноманітних захворювань пазух і носа, зменшує використання медичних ресурсів і може допомогти мінімізувати необхідність застосування антибіотиків, гормонів та зменшує залежність від судинозвужувальних засобів.

Аналіз ринку за ознакою «Продукт» встановив, що ринок поділяється на 2 категорії – ізотонічні розчини на основі МВ (0,9%) та гіпертонічні розчини на основі МВ (0,9–2,5%), з яких частка ізотонічних розчинів становить 84%, гіпертонічних – 10%, та частка МС, з якої у подальшому готують розчини – 6%. Споживачі обирають фізіологічні розчини при закладеності носа, сухості носових ходів, свербінні в носі, нежиті, кровотечі з носа та щоденному догляді за слизовою оболонкою, тобто за нескладних становищах захворювань. Особливістю гіпертонічних розчинів є те, що вони не тільки очищують слизову, а й «витагують» рідину з тканин внутрішньої поверхні носа, що сприяє зменшенню набряку, відкриванню заблокованих пазух і носових ходів. Лікарі рекомендують гіпертонічні розчини, зокрема у разі закладеності носа, через більшу концентрацію солі, яка ефективно виводить рідину та слиз, також дає змогу уникнути використання судинозвужувальних препаратів, що за тривалого застосування спричиняють звикання. Визначено, що забруднення повітря є потужним фактором зростання асортименту лікарських засобів на основі МВ, які допомагають очистити носовий хід і змити будь-який пил, пилок, цвіль або інші забруднювачі, що вдихаються, та можуть спричинити алергію та симптоми синуситів.

Таким чином, МВ та отримана з неї МС є якісною сировиною для виробництва широкого спектра засобів, що використовують у разі захворювань порожнини носа та горла, тому рушійною силою українського ринку є такий фактор як освоєння нових морських басейнів.

## **В и с н о в к и**

1. Виконаний аналіз за системою АТС встановив, що лікарські засоби на основі морської води та отриманої з неї морської солі представлені у семи анатомічних групах, з яких дві анатомічні групи ЛЗ – R01 та B05, три анатомічні групи медичних виробів – 01, 13 та 22, дві анатомічні групи косметичних засобів – 04 та 11. Провідні позиції займають анатомічні групи – Медичні вироби 13 «Інші вироби для лікування», підгрупа «Розчини для промивання, зрошення, лікування. Сольові розчини для промивання носа» становлять 46,74% від кількості досліджуваної групи та Косметичні засоби підгрупа «4.2. Інші засоби з догляду за слизовими оболонками», становить 40,67% вибірки. Переважна кількість асортименту призначена для промивання, зрошення, лікування та догляду за слизовими оболонками носа.

2. Встановлено, що за типом реєстрації найпоширенішими є медичні вироби (51%) та косметичні засоби (42%), зареєстровані ЛЗ становлять лише 7%, тому залишаються відкритими питання про стандартизацію та контроль вхідної сировини, як МВ так і МС, чистоту та наявність домішок у такій сировині, вибір матеріалу первинного пакування, дослідження взаємодії продукту з матеріалом упаковки та ін.

3. Визначено, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують МС (56% номенклатури), однак 30% засобів не містять інформації щодо джерела походження МС. Використання МВ як діючої речовини застосовано у 53% найменувань, з них у 18% товарів відсутня інформація для споживача про походження

МВ. Виробники використовують морську воду, яку отримано з басейнів глибокої води Адріатичного, Егейського, Середземного морів, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фіорду Gullmarsfjorden, Швеція. Низка виробників застосовують стандартизовану сіль натрію хлориду або неорганічні солі фармацевтичної якості (магнію, натрію, кальцію) у різних співвідношеннях.

4. Аналіз фармацевтичного ринку України встановив, що більша частина засобів для промивання (57%) вітчизняного виробництва, представлена 21 компаніями, серед яких АТ «Фармак», ТОВ «Юрія-Фарм», ТОВ ФК «Здоров'я», ТОВ «Мікрофарм», Корпорація «Артеріум», ТОВ «Краса та Здоров'я», а інші 43% виробляють у 15 країнах світу. Серед країн-імпортерів лідером є Хорватія, яка представлена фірмою Jadran-Galenski Laboratorij d.d.

5. Під час сегментації ринку препаратів за ЛФ було встановлено, що лікарські засоби випускають у 7 ЛФ. Найрозповсюдженішою формою (78%) є назальні спреї.

6. Виявлено, що незважаючи на наявний асортимент лікарських засобів, медичних та косметичних виробів, виготовлених зі застосуванням МВ та МС на фармацевтичному ринку, склад вод Азовського та Чорного морів недостатньо вивчений, що є підґрунтям для досліджень та створення нових лікарських засобів. Морська вода та отримана з неї морська сіль є стратегічною сировиною для виробництва широкого спектра засобів, що використовують при захворюваннях порожнини носа та горла, тому рушійною силою українського ринку є такий фактор, як освоєння нових морських та океанічних басейнів.

#### Список використаної літератури

1. Mohd Nani S. Z. et al. Potential health benefits of deep sea water: A Review // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – V. 2016. – P. 1–18. <https://doi.org/10.1155/2016/6520475>
2. Global Market Study on Bottled Deep Ocean Water: Manufacturers Targeting Well-off Consumers for Increased Profits. – 2021. – Режим доступу: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/bottled-deep-ocean-water-market.asp>
3. Low Sodium Sea Salt Market Share & Trends Analysis, By Source (Rock, Sea), By Product Type (Large particles, Small particles), By Application (Pharma Industry, Bakery Products, Savory products) & By Region Forecast – Global Review 2020 to 2030. – Режим доступу: <https://www.factmr.com/report/4912/low-sodium-sea-salt-market>
4. Štanfel D. et al. The role of seawater and saline solutions in treatment of upper respiratory conditions // Marine Drugs. – 2022. – V. 20, N 5. – P. 330. <https://doi.org/10.3390/md20050330>
5. Yoshioka S., Hamada A., Cui T. et al. Pharmacological activity of deep-sea water: examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect // Biol. Pharmac. Bull. – 2003. – V. 26, N 11. – P. 1552–1559. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.1552>
6. Бурлака Б. С. Перспективи створення нового інтраназального лікарського засобу на основі природної сировини для комплексної терапії алергічних ринітів // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Т. 1, № 17 – С. 48–50. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41392>
7. Papsin B., McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment // Can Fam Physician. – 2003. – V. 49. – P. 168–173. PMID: 12619739; PMCID: PMC2214184
8. Стрільчук Л. Промивання носової порожнини сольовим розчином: ефективний і доступний метод зменшення вираженості симптоматики та зниження потенціалу поширення COVID-19 // Здоров'я України. – 2020. – № 20. – С. 489. – Режим доступу: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU\\_20\\_2020/ZU\\_20\\_2020\\_st31](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_20_2020/ZU_20_2020_st31)
9. Баула О. П. Ризик-орієнтований підхід до розробки та впровадження фармацевтичної системи якості на виробництві готових лікарських засобів із продукції in bulk // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2021. – Т. 65, № 1. – С. 4–13. <https://doi.org/10.24959/uekj.21.1>
10. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua>
11. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
12. Peri'c A., Kova'cevi'c S. V., Bara'c A. et al. Efficacy of Hypertonic (2.3%) Sea Water in Patients with Aspirin-Induced Chronic Rhinosinusitis Following Endoscopic Sinus Surgery // Acta Otolaryngol. – 2019. – V. 139, N 6. – P. 529–535. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1605454>
13. Znezevic Z., Popovic N., Kamber S., Mavrinac M. Nasal composition containing sea water as stability-improving excipient. United States Patent Application 20170348230 A61K9/00. – 2017, Application Number: 15/537977.



## References

1. Mohd Nani S. Z. *et al.* Potential health benefits of deep sea water: A Review // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2016. – V. 2016. – P. 1–18. <https://doi.org/10.1155/2016/6520475>
2. Global Market Study on Bottled Deep Ocean Water: Manufacturers Targeting Well-off Consumers for Increased Profits. – 2021. – Режим доступу: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/bottled-deep-ocean-water-market.asp>
3. Low Sodium Sea Salt Market Share & Trends Analysis, By Source (Rock, Sea), By Product Type (Large particles, Small particles), By Application (Pharma Industry, Bakery Products, Savory products) & By Region Forecast – Global Review 2020 to 2030. – Режим доступу: <https://www.factmr.com/report/4912/low-sodium-sea-salt-market>
4. Štanfel D. *et al.* The role of seawater and saline solutions in treatment of upper respiratory conditions // Marine Drugs. – 2022. – V. 20, N 5. – P. 330. <https://doi.org/10.3390/md20050330>
5. Yoshioka S., Hamada A., Cui T. *et al.* Pharmacological activity of deep-sea water: examination of hyperlipemia prevention and medical treatment effect // Biol. Pharmac. Bull. – 2003. – V. 26, N 11. – P. 1552–1559. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.1552>
6. Burlaka B. S. Perspektyvy stvorennia novoho intranazalnogo likarskoho zasobu na osnovi pryrodnoi syrovyny dlia kompleksnoi terapii alerhichnykh rynitiv // Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. – 2015. – T. 1, № 17 – S. 48–50. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41392>
7. Papsin B., McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment // Can Fam Physician. – 2003. – V. 49. – P. 168–173. PMID: 12619739; PMCID: PMC2214184
8. Strilchuk L. Promyvannia nosovoi porozhnyny solovym rozchynom: efektyvnyi i dostupnyi metod zmenshennia vyrazhenosti symptomatyky ta znyzhennia potentsialu poshyrennia COVID-19 // Zdorovia Ukrainy. – 2020. – № 20. – S. 489. – Rezhym dostupu: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU\\_20\\_2020/ZU\\_20\\_2020\\_st31](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/ZU_20_2020/ZU_20_2020_st31)
9. Baula O. P. Ryzyk-oriientovani pidkhid do rozrobky ta vprovadzhenia farmatsevychnoi systemy yakosti na vyrobnytstvi hotovykh likarskykh zasobiv iz produktsii in bulk // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2021. – T. 65, № 1. – С. 4–13. <https://doi.org/10.24959/uekj.21.1>
10. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua>
11. Compendium – likarski preparaty. Dovidnyk likarskykh zasobiv v Ukraini. – Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
12. Peri'c A., Kova'cevi'c S. V., Bara'c A. *et al.* Efficacy of Hypertonic (2.3%) Sea Water in Patients with Aspirin-Induced Chronic Rhinosinusitis Following Endoscopic Sinus Surgery // Acta Otolaryngol. – 2019. – V. 139, N 6. – P. 529–535. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1605454>
13. Znezevic Z., Popovic N., Kamber S., Mavrincac M. Nasal composition containing sea water as stability-improving excipient. United States Patent Application 20170348230 A61K9/00. – 2017, Application Number: 15/537977.

Надійшла до редакції 30 вересня 2022 р.  
Підписано до друку 15 жовтня 2022 р.

О. О. Салій (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
О. П. Баула (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
К. Ю. Мелеш (<https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>),  
Г. І. Кузьміна (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>)  
Київський національний університет технологій та дизайну

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

**Ключові слова:** фармацевтичний ринок, маркетинг, морська сіль, спрей, розчин для промивання  
А Н О Т А Ц І Я

Як джерело постачання збалансованого комплексу солей у фармацевтичній практиці застосовують морську воду, морську сіль, що видобувають методом звичайного випарювання, або сольові розчини, виготовлені зі стандартизованої сировини. Глибоководна морська вода, що зазвичай накачують із глибини понад 200 м, містить багатство мікроелементів, до яких належать магній, кальцій, калій, хром, селен, цинк і ванадій. Завдяки цьому морська вода має потенціал джерела та сировини для створення лікарських засобів для здоров'я людини.

Метою роботи було дослідження асортименту препаратів на основі морської води та аналіз сегменту таких засобів на фармацевтичному ринку України станом на червень 2022 р.

Дослідження здійснювали на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-пошукової програми «Моріон» та класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online. У роботі застосовано методи структурного, статистичного та графічного аналізу, а також проведено їх узагальнення та систематизацію.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України сегмент лікарських засобів, медичних виробів та косметичних засобів, джерело походження активних речовин яких є морська вода та/або морська

сіль, представлений 150 торговельними найменуваннями. Визначено, що за типом реєстрації найпоширенішими є медичні вироби (51%) та косметичні засоби (42%), зареєстровані лікарські засоби становлять лише 7%. Виробники використовують морську воду, яку отримано з басейнів глибокої води Адріатичного, Егейського, Середземного морів, Атлантичного океану, заливу Канкаль, морську воду фіорду Gullmarsfjorden. Препарати вітчизняного виробництва досліджуваного сегмента ринку займають частку 57%. Серед країн-імпортерів лідерами є Хорватія (9%) та Польща (5%). Аналіз номенклатури встановив, що найрозповсюдженішою лікарською формою препаратів є назальні спреї (78%).

Одержані дані свідчать, що як діючу речовину сольових розчинів виробники декларують морську сіль (56% номенклатури) та морська вода (53%), однак, не всі засоби містять інформації щодо джерела походження морської солі/морської води. Визначено, що на фармацевтичному ринку України відсутні засоби на основі морської води та морської солі Чорного та Азовського морів, що є підґрунтям для досліджень та створення нових лікарських засобів вітчизняного виробництва.

O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

O. P. Baula (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

K. Y. Melesh (<https://orcid.org/0000-0002-3275-673X>),

G. I. Kuzmina (<https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>)

*Kyiv National University of Technology and Design*

#### MARKETING RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICINAL PRODUCTS BASED ON SALTS OF NATURAL ORIGIN

**Key words:** pharmaceutical market, marketing, sea salt, nasal spray, irrigation solution

#### ABSTRACT

As a source of supply of a balanced complex of salts in pharmaceutical practice, sea water (MW), sea salt (MS), obtained by the method of ordinary evaporation, or salt solutions made from standardized raw materials are used. Deep seawater (SW), typically pumped from depths greater than 200 m, contains a wealth of trace elements, including magnesium, calcium, potassium, chromium, selenium, zinc, and vanadium. Due to this, SW has the potential of a source and raw material for the creation of medicinal products for human health.

The purpose of the work was to research the assortment of preparations based on salts of natural origin and analyze the segment of such products on the pharmaceutical market of Ukraine as of June 2022.

The research was conducted on the basis of data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine, the Morion information search program, and the classification system of the ATS electronic resource Compendium.online. Methods of structural, statistical and graphic analysis were applied in the work, and their generalization and systematization was carried out.

It was established that on the pharmaceutical market of Ukraine, the segment of medicines, medical products and cosmetics, the source of active substances of which is SW and/or SS, is represented by 150 trade names. It was determined that by type of registration, the most common are medical products (51%) and cosmetics (42%), only 7% of registered drugs are registered. Manufacturers use sea water obtained from the deep water basins of the Adriatic, Aegean, Mediterranean Seas, Atlantic Ocean, Kankal Bay, sea water of Gullmarsfjorden. Domestically produced drugs of the investigated market segment occupy a share of 57%. Among the importing countries, the leaders are Croatia (9%) and Poland (5%). The analysis of the nomenclature established that the most common medicinal form of the drugs are nasal sprays (78%).

The obtained data show that as the active substance of saline solutions, manufacturers declare SS (56% of the nomenclature) and SW (53%), however, not all products contain information about the source of origin of SS/SW. It was determined that there are no products on the pharmaceutical market of Ukraine based on the SW and SS of the Black and Azov seas, which is the basis for research and the creation of new drugs of domestic production.

*Електронна адреса для листування з авторами: [saliy.oo@knuutd.edu.ua](mailto:saliy.oo@knuutd.edu.ua)  
(Салій О. О.)*

**АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ПІДЛЯГАЮТЬ РЕІМБУРСАЦІЇ В УКРАЇНІ****Ключові слова:** цукрознижувальні препарати, цукровий діабет, асортимент, доступність, реімбурсація, співоплата пацієнтаI. O. VLASENKO (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv***ANALYSIS OF ORAL HYPOGLYCEMIC DRUGS THAT ARE SUBJECT TO REIMBURSEMENT IN UKRAINE****Key words:** hypoglycemic drugs, diabetes mellitus, assortment, affordability, reimbursement, patient co-payments

За оцінкою Міжнародної діабетичної федерації, 537 мільйонів дорослих у віці 20–79 років у всьому світі страждають на цукровий діабет (ЦД). Очікується зростання кількості хворих у 2030 р. до 643 мільйонів, а у 2045 р. – до 783 мільйонів. В Україні також спостерігається загальносвітова тенденція зростання поширеності ЦД, яке на сьогодні становить 7,1%, причому більшу частину (87–95%) становлять хворі на ЦД 2-го типу [1].

У зв'язку з високою поширеністю ЦД та його довгостроковою терапією зросли витрати на цукрознижувальні препарати (ЦЗП) як систем охорони здоров'я, так і індивідуальних хворих. Ці витрати становлять значну частку бюджетів охорони здоров'я та впливають на доступність медичної та медикаментозної допомоги. Низька доступність ЦЗП, яка може бути спричинена декількома факторами (високі ціни на лікарські засоби (ЛЗ); недостатнє призначення як інноваційних брендів, так і генериків; неефективні системи медичної допомоги; відсутність дотримання пацієнтами режиму застосування ЛЗ), потенційно може негативно вплинути на частину населення [2].

У звіті ВООЗ зазначено, що в країнах із низьким та середнім доходом обмежено доступ до технологій та основних ЛЗ для терапії ЦД. Препарати для лікування ЦД та супутніх захворювань часто недоступні або доступні лише періодично, незважаючи на існування генериків. У дослідженні, що охопило 40 країн із низьким та середнім доходом, метформін та глібенкламід були доступні лише у 65% приватних та 49,5% державних медичних закладах [3].

Доступність ЛЗ та медичних виробів є складовою налагодженої системи охорони здоров'я та важливою передумовою кращих результатів лікування [4]. Тому, зі збільшенням тягаря захворювань і зміною моделей ринку ЛЗ, необхідно зосередити увагу на забезпеченні доступу людей до основних ЛЗ. Саме підвищення доступності фармацевтичного забезпечення для населення є найважливішим завданням урядів країн, особливо в умовах реформування системи охорони здоров'я, але для цього потрібні їх узгоджені дії з громадянським суспільством та приватним сектором [5].

В Україні зареєстровано широкий асортимент ЦЗП, який дає змогу застосовувати сучасні схеми лікування ЦД згідно з міжнародними стандартами, але результати лікування хворих на ЦД 2 типу залишаються недостатніми [6]. Сучасні рекомендації Американської діабетичної асоціації зазначають значний вплив соціально-економічних факторів (фінансові обмеження, недоступність здорової їжі тощо) на контроль захворювання, ризик його ускладнень і смертність пацієнтів, які необхідно враховувати при прийнятті клінічних рішень [7]. Тому питання доступності ЦЗП залишається актуальним.

За допомогою реімбурсації система охорони здоров'я впливає на доступність ЛЗ та медичних послуг для населення [8]. Тому враховуючи, що відшкодування вартості ЛЗ збільшує їх доступність, актуальним є аналіз оновленого переліку ЦЗП, які підлягають реімбурсації.

**Мета роботи** – провести аналіз асортименту пероральних ЦЗП для лікування ЦД 2 типу, які підлягають відшкодуванню за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення в Україні.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження слугували дані Державного реєстру лікарських засобів ([http:// www.drlz.com.ua](http://www.drlz.com.ua)), Реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Застосовували АТХ-класифікацію. Суму доплати DDD розраховували з урахуванням даних АТС/DDD індексу Центру співпраці ВООЗ із методології статистики [9]. Використовували бібліосемантичний, маркетинговий, аналітичний, графічний, узагальнювальний аналізи та математичні розрахунки.

### **Результати дослідження та обговорення**

В Україні система реімбурсації діє з 2016 р. [10], а з 2019 р. відпуск і реімбурсація ЛЗ здійснюється за електронними рецептами [11].

У 2017 р. в Україні було впроваджено програму реімбурсації ЛЗ «Доступні ліки», щоб підвищити доступність якісних, ефективних і безпечних препаратів для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), бронхіальної астми, ЦД 2 типу [12, 13, 14].

У 2022 р. МОЗ України визначило список ЛЗ, які реімбурсують за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [15], але згідно з постійним відтермінуванням введення в дію [16] цього Реєстру, затвердженого наказом № 366 від 25. 02. 2022 р. [17], протягом 2022 р. діяв Реєстр, який було затверджено наказом МОЗ України від 10. 08. 2021 р. № 1705. Відповідно до Порядку реімбурсації ЛЗ [19], реалізація ліків, які підлягають реімбурсації, що були закуплені до дати затвердження МОЗ оновленого Реєстру, здійснюється протягом 30 календарних днів за цінами та в порядку, що застосовувалися до дати затвердження оновленого Реєстру. Тобто, до 29 листопада 2022 р. допускається відпуск препаратів за цінами, передбаченими в наказі № 1705. Тому вивчали Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 05 серпня 2021 р (документ діє до 01. 11. 2022 р.) [18].

Попередніми маркетинговими дослідженнями стану реєстрації препаратів групи А10В – Гіпоглікемічні препарати, за виключенням інсулінів, яка входить за класифікацією АТХ у групу А – Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм (А10 – Антидіабетичні препарати), на 10. 02. 2022 р. встановлено кількість ЦЗП з урахуванням дозування та фасування, яка становила 161 торгову назву (ТН) препаратів, які містять за міжнародною непатентованою назвою (МНН) 16 найменувань та 8 їх комбінацій.

Враховуючи АТХ-класифікацію, аудит ЦЗП, за виключенням інсулінів, показав, що реімбурсації підлягають тільки 3 найменування МНН, що становить тільки 12,5% від усіх МНН зареєстрованих в Україні ЦЗП та їх комбінацій. Відшкодуванню підлягає метформін (група бігуанідів) та два препарати (МНН) із групи сульфонілсечовини – глібенкламід та гліклазид. Але ЦЗП з інших груп та жоден комбінований препарат не внесено в програму реімбурсації в Україні. У таблиці наведено узагальнену інформацію щодо пероральних ЦЗП з урахуванням дозування, фасування та виробників, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення відповідно до останнього Реєстру.

**Пероральні цукрознижувальні препарати, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [18]**

Код АТХ	МНН	ТН	Форма випуску	Дозування, мг, кількість в упаковці	Виробник, країна	
A10BB01	Глібенкламід ( <i>Glibenclamide</i> )	Глібенкламід	Табл.	5 № 30	ПрАТ «Технолог», Україна	
		Глібенкламід	Табл.	5 № 100	АТ «Фармак», Україна	
		Глібенкламід-Здоров'я	Табл.	5 № 50	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна	
A10BB09	Гліклазид ( <i>Gliclazide</i> )	Діаглізид® MR	Табл. з модиф. вивільн.	30 № 60	АТ «Фармак», Україна	
		Гліклада	Табл. з модиф. вивільн.	60 № 30	КРКА, д.д., Словенія	
		Гліклазид-Тева	Табл. з модиф. вивільн.	60 № 30	Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія	
		Діабетон® MR 60 мг	Табл. з модиф. вивільн.	60 № 30, № 90	Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція/Ірландія	
		Гліклазид-Здоров'я	Табл.	80 № 30	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна	
		Діаглізид®	Табл.	80 № 60	АТ «Фармак», Україна	
		Діаглізид® MR	Табл. з модиф. вивільн.	60 № 30	АТ «Фармак», Україна	
A10BA02	Метформін ( <i>Metformin</i> )	Діаформін®	Табл.	500 № 30	АТ «Фармак», Україна	
				500 № 60		
				850 № 30		
				850 № 60		
				Табл., вкриті плівк. оболон.	1 000 № 60	
		Метамін®	Табл., вкриті оболон.	500 № 30	ТОВ «Кусум Фарм», Україна	
				500 № 60		
				500 № 100		
				850 № 30;		
				850 № 60, № 100		
				1 000 № 30, № 90		
				1 000 № 60		
		Метафора®	Табл., вкриті плівк. оболон.	500 № 30, № 60	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	
				850 № 30		
				850 № 60		
				1 000 № 30		
				1 000 № 60		
		Метформін-Астрафарм	Табл.	500 № 30, № 60	ТОВ «Астрафарм», Україна	
				850 № 30, № 60		
				1 000 № 30, № 60		
Метформін-Санофі	Табл., вкриті плівк. оболон.	500 № 30	Санофі Індія Лімітед, Індія / «Зентіва С.А.», Румунія			
		850 № 30				
		1 000 № 30				
Метформін	Табл.	500 № 60	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна			
		850 № 60				
		Табл., вкриті плівк. оболон.	1 000 № 60			
Метформін Сандоз®	Табл., вкриті плівк. оболон.	500 № 120	Лек С.А., Польща			
		850 № 120				
Метформін-Тева	Табл.	500 № 30	ТОВ Тева Оперейшнз Польанд, Польща			
		850 № 30				
			Тева, Чеська Республіка / Індія / Угорщина			
Метформін-Тева	Табл., вкриті плівк. оболон.	1 000 № 30	Тева, Ізраїль / Угорщина / Чеська Республіка			
Метфогама® 850	Табл., вкриті плівк. оболон.	850 № 120	Драгенофарм Аптекарь			
Метфогама® 1 000	Табл., вкриті плівк. оболон.	1 000 № 30, № 120	Пюшл ГмбХ, Німеччина			

Примітка: кольором відмічено лікарські засоби, які підлягають повному відшкодуванню.

Кількість ТН становить 51 ЦЗП як українського, так і закордонного виробництва, причому більшість (74,1%) – вітчизняні препарати (рис. 1).

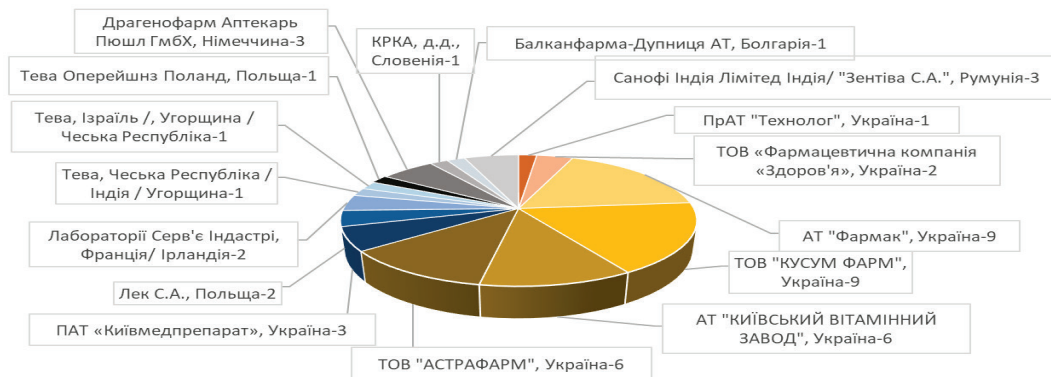


Рис 1. Сегментація кількості цукрознижувальних препаратів, що підлягають реімбурсації, за виробником та країною

Згідно з Реєстром у програму реімбурсації включено: препарати гліклазиду двох українських виробників (ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», АТ «Фармак») та трьох закордонних компаній (Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція/Ірландія; КРКА, Словенія; Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія); глібенкламід – трьох українських виробників (ПрАТ «Технолог», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», АТ «Фармак») та метформіну – 5 українських заводів та 6 іноземних фармацевтичних фірм (таблиця). Причому препарати метформіну, які підлягають реімбурсації, становлять 76,9% від усіх зареєстрованих в Україні ЛЗ метформіну (52 ТН).

Аудит ЦЗП, що підлягають реімбурсації, за дозуванням (рис. 2) показав, що наявні всі види дозування, які існують для цих трьох досліджувальних препаратів. Так, таблетки глібенкламід представлено по 5 мг № 30 та № 50, та № 100, які забезпечують різні виробники. Гліклазид є у різних дозуваннях (по 30 мг, 60 мг та 80 мг) із різною кількістю таблеток в упаковці (№ 30, № 60 та № 90). Більшість препаратів гліклазиду (шість ТН із восьми) із модифікованим вивільненням (30 мг та 60 мг), як вітчизняного так і іноземного виробництва. Найбільша кількість пероральних ЦЗП, що підлягають реімбурсації, для ЦД 2 типу є препарати метформіну, які також мають всі варіації дозування – 500 мг, 850 мг та 1 000 мг, що розфасовані з різною кількістю таблеток в упаковці (рис. 2). Але відсутні пролонговані форми препарату, хоча їх зареєстровано на фармацевтичному ринку України.

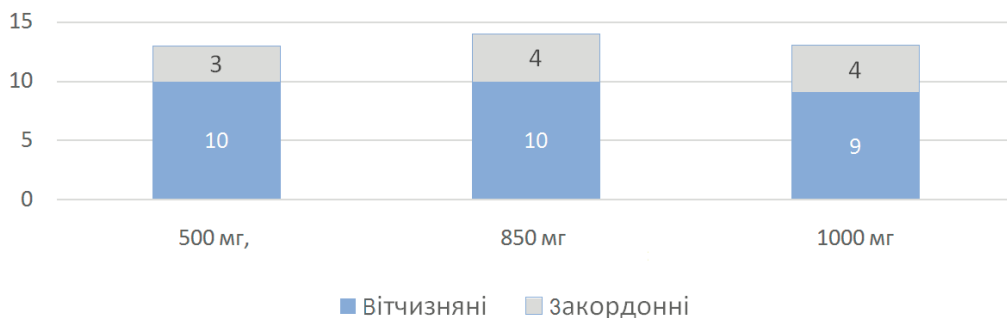


Рис. 2. Розподіл кількості лікарських засобів метформіну, що підлягають реімбурсації, за дозуванням та виробником

Таким чином, забезпечення потреб хворих на ЦД 2 типу у різних дозуваннях, фасуванні визначеними трьома ЦЗП не можна вважати тільки частково задовільним, тому що відсутні пролонговані форми препаратів. Доцільно розширити перелік ЦЗП за рахунок пролонгованих форм метформіну, тим більш, що їх зареєстровано на фармацевтичному ринку України.

Враховуючи, що пацієнти мають пріоритети при виборі ЛЗ [20] і розмір співплати за ЛЗ впливає на вибір препарату пацієнтом, проведено аудит цінових аспектів ЦЗП, що підлягають реімбурсації, який включав роздрібну ціну та доплату за упаковку, при цьому розраховували суму доплати DDD кожного препарату, враховуючи дані АТС/DDD індексу.

Аналіз показав, що всі ЛЗ глібенкламіду підлягають повному відшкодуванню, що свідчить про повну доступність цих препаратів для хворих з точки зору економічної доступності. Другий ЦЗП із групи сульфонілсечовини – гліклазид – 1 препарат із 8 українського виробника (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»») підлягає повній реімбурсації, а отримання інших ЛЗ потребує співплати пацієнта.

Здійснено розрахунки доплати DDD препаратів, які частково підлягають реімбурсації, з урахуванням дозування та фасування. Суму доплат за DDD препаратів гліклазиду з урахуванням дозування та кількості таблеток в упаковці наведено на рис. 3.

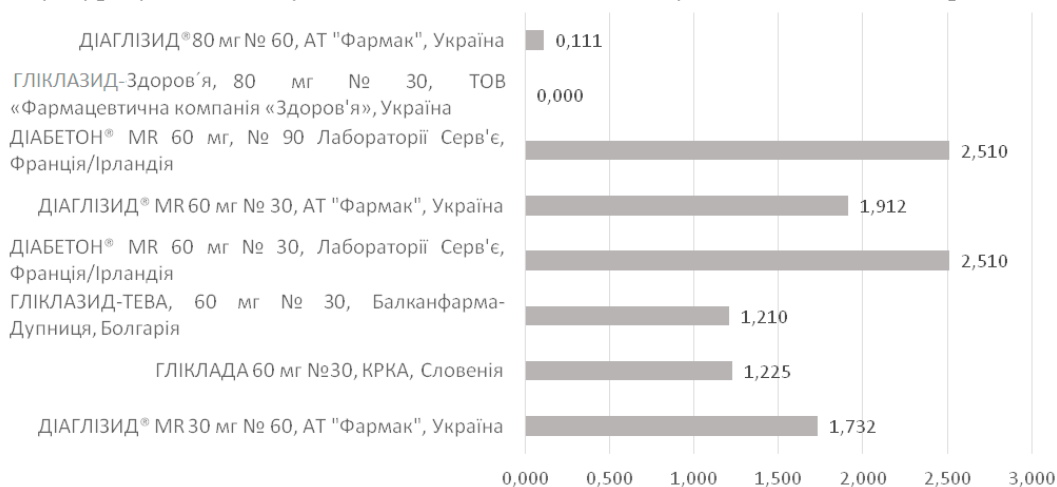


Рис. 3. Доплата за DDD препаратів гліклазиду (грн.)

13 ЛЗ із 40 препаратів метформіну, які входять до програми реімбурсації, в основному вітчизняного виробництва, підлягають повному відшкодуванню. На рис. 4. показано для порівняння суму доплат за DDD препаратів метформіну, що підлягають повній та частковій реімбурсації. Доплата за DDD становить для гліклазиду від 0,111 до 2,510 грн., а для метформіну – від 0,105 до 1,576 грн. Доплата за ЦЗП іноземного виробництва більша, ніж вітчизняного.

Дослідження показало, що доступність генеричних форм глібенкламіду, гліклазиду та метформіну, який вважається золотим стандартом лікування ЦД 2 типу [21], достатньо висока. Це відповідає результатам дослідження закордонних вчених, які вивчали доступність чотирьох основних ЛЗ для лікування ЦД 2 типу в 17 країнах, що найдешевший генерик метформіну (500 мг) мав найвищу доступність [22].

При забезпеченні пацієнтів аптечний працівник має надати фармацевтичну допомогу, а саме інформувати пацієнта, які препарати, що підлягають повному відшкодуванню, наявні в аптеці, а на які встановлено доплату. Це допоможе зменшити фінансове навантаження на пацієнтів та збільшить доступність ЦЗП, що є однією зі задач реімбурсації [30]. Одночасно надати вибір пацієнту, якщо він має пріоритети при виборі ЛЗ [20].

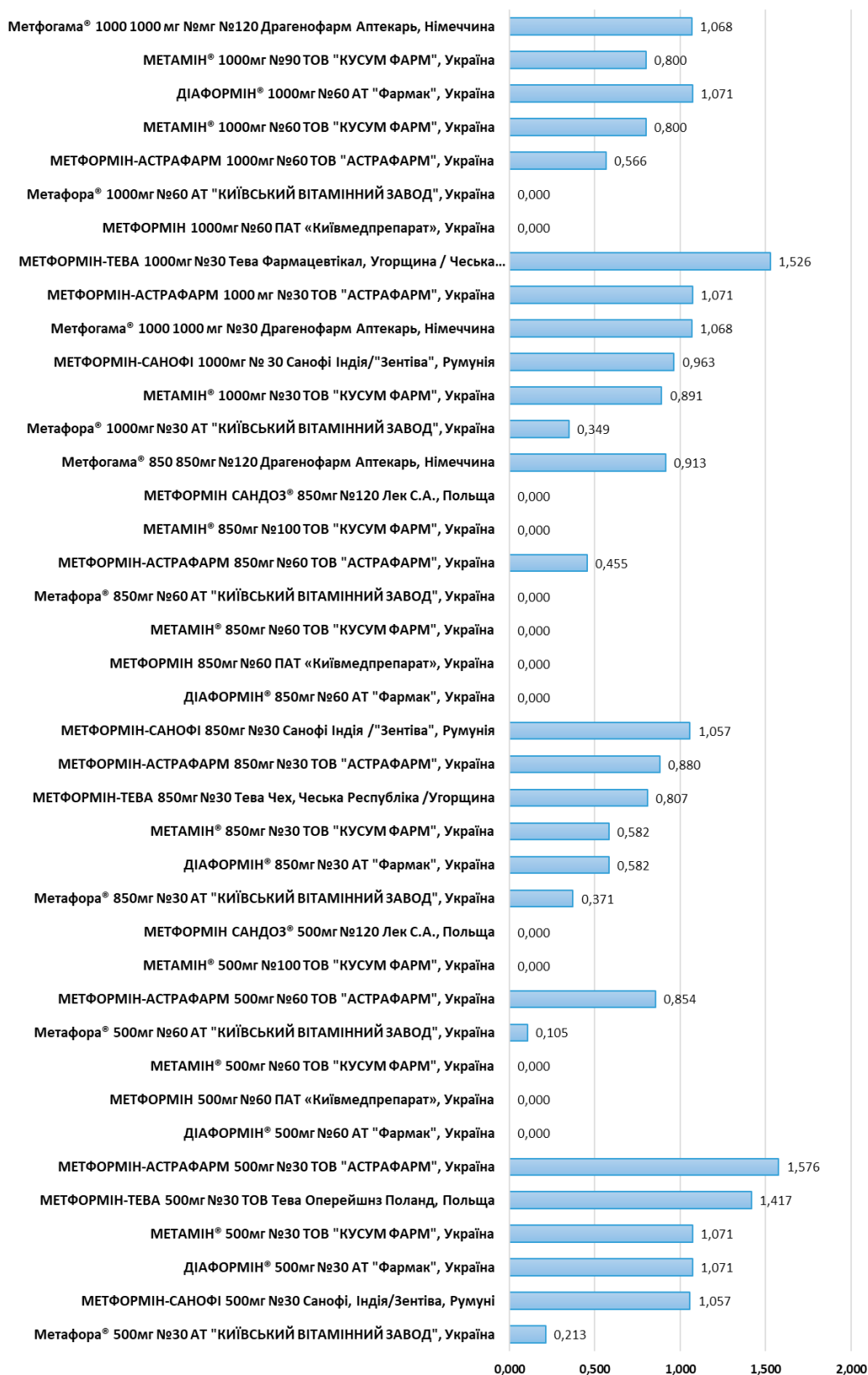


Рис. 4. Доплата за DDD препаратів метформіну (грн.)



Таким чином, аудит показав наявність широкого переліку генеричних ЦЗП, що відповідає задачам підвищення соціальної доступності ЛЗ, яка полягає не тільки в наявності ЛЗ, а й заклади охорони здоров'я мають забезпечувати можливість вибору ЛЗ і пропонувати високоякісні генерики за помірною вартістю [4]. Але незважаючи на те, що кількість пероральних ЦЗП для лікування ЦД 2 типу, зокрема і згідно з сучасними рекомендаціями, достатньо значна, але перелік ЦЗП, вартість яких повністю або частково відшкодовується державою, незначний та включає тільки 3 МНН – метформін, гліклазид і глібенкламід.

Необхідно розширити перелік ЦЗП, що включені до програми реімбурсації, зокрема за рахунок інноваційних препаратів.

У сучасному погляді на лікування ЦД зміщуються акценти – лікарі мають приділяти увагу не лише глікемічним цілям, а й здоров'ю серця та нирок. У настановах Американської діабетичної асоціації за 2021 р. зазначено: «При наявності у пацієнта ССЗ, хвороби нирок або високого ризику цих ускладнень рекомендовано застосування додаткових та/або альтернативних препаратів: агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) для зменшення ускладнень зі здоров'ям, незалежно від рівня HbA1c чи застосування метформіну». Порівняно з інтенсивними схемами інсулінотерапії застосування базального інсуліну в поєднанні з агоністами рецепторів GLP1 здійснює потужну цукрознижувальну дію і водночас зменшує ризик розвитку гіпоглікемії та протидіє збільшенню маси тіла. Тому сьогодні рекомендовано не тільки додавати базальний інсулін до агоністів рецепторів GLP1, а й агоністи рецепторів GLP1 до базального інсуліну (якщо раніше агоністи рецепторів GLP1 не було призначено) [7].

У вітчизняному Уніфікованому клінічному протоколі первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» за 2012 р. [23], як і в міжнародних рекомендаціях, для першої лінії терапії пропонується метформін, який є основою лікування ЦД 2 типу, або сульфонілсечовина (при протипоказаннях до метформіну). Метформін має кардіопротекторні властивості, а ССЗ є провідною причиною смерті від ЦД. Метформін допомагає зменшити масу тіла, що важливо, враховуючи поширеність ожиріння у популяції пацієнтів із ЦД 2 типу та вираженого негативного впливу надмірної ваги на ризик ССЗ. Але в сучасних міжнародних стандартах в першій лінії терапії при протипоказаннях до метформіну рекомендують інші групи ЦЗП: інгібітори DPP4 або піоглітазони, або сульфонілсечовину, або інгібітор SGLT2 [24–27].

Низька доступність іноваційних ЦЗП (висока ціна, відсутність в протоколах лікування та переліку реімбурсованих препаратів) може спричинити передчасний перевід на лікування інсуліном при незадовільному результаті лікування метформіном та препаратами сульфонілсечовини. Препарати інсуліну також є вартісними ЛЗ, але підлягають відшкодуванню, що збільшує доступність терапії інсуліном, але за інсулінотерапії збільшується ризик гіпоглікемії.

Наприклад, в Республіці Казахстан в Перелік ЛЗ для безкоштовного пільгового амбулаторного забезпечення громадян для лікування ЦД 2 типу за наявності ожиріння та факторів ризику ССЗ за призначенням ендокринолога включено агоністи рецепторів GLP-1, інгібітори SGLT2 та інгібітори дипептидил пептидази-4 (DPP-4). Згідно зі звітом головного позаштатного ендокринолога МОЗ Республіки Казахстан Аканова Ж. А., на перше півріччя 2022 р., станом на березень 2022 р., на препарати інсуліну припадало 33% бюджетних видатків на амбулаторне лікарське забезпечення пацієнтів із ЦД та ожирінням, а роком раніше на інсуліни припадало 40% витрат. Таким чином, спостерігається зниження потреби в інсулінах на 7% за рахунок доступності (повне бюджетне забезпечення) новими дороговартісними ЦЗП [28].

Тому розширення переліку ЦЗП, які підлягають відшкодуванню, сприятиме поліпшенню результатів лікування, що, в свою чергу, знизить розвиток ускладнень ЦД та підвищить якість життя хворих. Такі заходи зменшать навантаження ЦД на систему охорони здоров'я у наступні роки. На необхідності вжити заходів для зниження тягаря неінфекційних захворювань за рахунок посилення профілактики діабету та боротьби з ускладненнями наголошується в Резолюції ВООЗ за 2021 р. [29].

## Висновки

1. Проведено аудит ЦЗП, за винятком інсулінів, для лікування хворих на ЦД 2 типу, вартість яких підлягає відшкодуванню за програмою державних гарантій. Відшкодуванню підлягають тільки три ЛЗ за МНН: метформін, глібенкламід та гліклазид. Кількість ТН становить 51 ЦЗП як українського, так і закордонного виробництва, причому більшість (76,9%) становлять вітчизняні ЛЗ.

2. Таблетки препаратів метформіну, гліклазиду та глібенкламідів представлено достатнім асортиментом 40, 8, 3 ЛЗ відповідно, у різних дозуваннях та фасуванні (№ 30, № 60, № 90, № 120). Відсутні пролонговані форми метформіну, хоча їх зареєстровано на фармацевтичному ринку України.

3. Повному відшкодуванню підлягають 3 препарати глібенкламідів, 1 препарат із 8 – гліклазиду та 13 із 40 ЛЗ – метформіну. Інші потребують соплатежів від пацієнта.

4. Проведено розрахунки доплати DDD препаратів, які частково підлягають реімбурсації, з урахуванням дозування та фасування. Доплата за DDD становить для гліклазиду від 0,111 до 2,510 грн., а для метформіну – від 0,105 до 1,576 грн. Доплата за ЦЗП іноземного виробництва більша, ніж вітчизняного.

5. Для підвищення доступності ЛЗ та впровадження сучасних схем лікування необхідно розширити перелік ЦЗП, що підлягають відшкодуванню, зокрема і за рахунок пролонгованих форм метформіну та інноваційних препаратів, які рекомендовано застосовувати на початку лікування, що запобігають розвитку ускладнень ССЗ.

## Список використаної літератури

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 10 th edition. – URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Mendis S., Fukino K., Cameron A. et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries // Bull. World Health Organ. – 2007. – V. 85, N 4. – P. 279–288. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.033647>
3. Глобальний доповідь про діабету [Global report on diabetes]. – Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я, 2016. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
4. Оцінка доступності основних лікарських засобів для амбулаторного лікування в Україні. – Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2021. – 94 p. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343084/WHO-EURO-2021-2770-42528-59326-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Beran D., Ewen M., Lipska K. et al. Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment // Curr. Diab. Rep. – 2018. – V. 18, N 8. – Art. 48. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1019-z>
6. Чумак І. Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу в розрізі сучасних рекомендацій // Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади. – 2021. – № 1 (53). – URL: <https://health-ua.com/article/65179-ntensifikatsya-terap-tcukrovogo-dabetu-2tipu-vrozrz-suchasnih-rekomendatcj>
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. – 2021. – V. 44, Suppl. 1. <https://doi.org/10.2337/dc21>
8. Немченко А. С., Назаркіна В. М. Удосконалення сучасних підходів до референтного ціноутворення на препарати інсуліну // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 23–33. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.03>
9. ATC/DDD Index 2022. – URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)
10. Постанова Кабінету Міністрів України від 9 листопада 2016 р. № 862 «Про державне регулювання цін на лікарські засоби». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/862-2016-%D0%BF#Text>
11. Постанова Кабінету Міністрів України від 28 липня 2021 р. № 854 «Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#n293>
12. Немченко А. С., Тораєв К. Н., Назаркіна В. М. Аналіз ринку антидіабетичних лікарських засобів на основі метформіну // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 60–71.

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.107>

13. 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>

14. Костюк І. А., Пеліх Ю. В. Аналіз динаміки номенклатури лікарських засобів в урядовій програмі «Доступні ліки» // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.01>

15. Наказ МОЗ України від 18. 01. 2022 р. № 100 «Про затвердження реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 січня 2022 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0100282-22#Text>

16. Наказ МОЗ України від 29. 08. 2022 р. № 1552 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02 березня 2022 року № 399». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1552282-22#Text>

17. Наказ МОЗ України від 25. 02. 2022 р. № 366. «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>

18. Наказ МОЗ України від 10. 08. 2021 р. № 1705 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 05 серпня 2021 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1705282-21#Text>

19. Постанова Кабінету Міністрів України від 28. 07. 2021 р. № 854 «Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#n293>

20. Немченко А. С., Ляденко Г. В. Дослідження впливу співоплати пацієнта на вибір лікарського засобу при амбулаторному лікуванні за урядовими програмами. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів / Мат. наук.-практ. конф. з міжн. участю 22–23 вересня 2022 року. – Тернопіль: ТНМУ «Укрмеднига», 2022. – С. 123–124. – URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17571>

21. Luo F., Das A., Chen J. et al. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – V. 18. – Art. 54.

22. Babar Z. U., Ramzan S., El-Dahiyat F. et al. The Availability, Pricing, and Affordability of Essential Diabetes Medicines in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries // *Front. Pharmacol.* – 2019. – V. 10. – P. 1375. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01375>

23. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України 21. 12. 2012 р. № 1118). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012\\_1118ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf)

24. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. – URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>

25. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care.* – 2022. – V. 45, N 1. – P. 125–143 <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>

26. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. – URL: <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update>.

27. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain) Type 2 diabetes in adults: choosing first-line medicines. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/visual-summary-short-version-choosing-medicines-for-firstline-treatment-pdf-10956472094>

28. Қазақстан Республикасының белгілі бір аурулары (жай-күйлері) бар азаматтарының жекелеген санаттарын тегін және (немесе) жеңілдікті амбулаториялық қамтамасыз етуге арналған дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың тізбесін бекіту туралы. – URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2100023885>

29. Resolution WHO 24 May 2021 Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA74/A74\\_ACONF5-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf)

30. Zaliska O., Huz V., Maksymovych N. Reimbursement Program «Affordable Medicines» in Ukraine: Issues and Challenges // *Value in Health.* – 2020. – V. 21, N 1. – P. 107–108. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.725>

## Reference

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 10 th edition. – URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Mendis S., Fukino K., Cameron A. et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries // *Bull. World Health Organ.* – 2007. – V. 85, N 4. – P. 279–288. <https://doi.org/10.2471/BLT.06.033647>
3. Global'nyj doklad po diabetu [Global report on diabetes]. – Zheneva: Vsemirnaya organizaciya zdoravohraneniya, 2016. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>

4. Otsinka dostupnosti osnovnykh likarskykh zasobiv dlia ambulatornoho likuvannia v Ukraini. – Kopenhagen: Yevropeiske rehionalne biuro VOOZ, 2021. – 94 s. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343084/WHO-EURO-2021-2770-42528-59326-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. *Beran D., Ewen M., Lipska K. et al.* Availability and Affordability of Essential Medicines: Implications for Global Diabetes Treatment // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – V. 18, N 8. – Art. 48. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1019-z>
6. *Chumak I.* Intensyfikatsiia terapii tsukrovoho diabetu 2 typu v rozrizi suchasnykh rekomendatsii // *Diabetologhii. Tyreoidologhii. Metabolichni rozlady.* – 2021. – № 1 (53). – URL: <https://health-ua.com/article/65179-ntensifikatsiia-terap--tsukrovogo-dabetu-2tipu-vrozzr-suchasnih-rekomendacij>
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. – 2021. – V. 44, Suppl. 1. <https://doi.org/10.2337/dc21>
8. *Nemchenko A. S., Nazarkyna V. M.* Udoskonalennia suchasnykh pidkhodiv do referentnoho tsinoutvorennia na preparaty insulynu // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 5. – S. 23–33. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.03>
9. ATC/DDD Index 2022. – URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)
10. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 9 lystopada 2016 r. № 862 «Pro derzhavne rehuliuвання tsin na likarski zasoby». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/862-2016-%D0%BF#Text>
11. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28 lypnia 2021 r. № 854 «Deiaki pytannia reimpursatsii likarskykh zasobiv za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#n293>
12. *Nemchenko A. S., Toraiev K. N., Nazarkina V. M.* Analiz rynku antydiabetychnykh likarskykh zasobiv na osnovi metforminu // *Cotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia.* – 2018. – T. 4, № 1. – S. 60–71. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.107>
13. *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>
14. *Kostiuk I. A., Pelykh Yu. V.* Analiz dynamiky nomenklatury likarskykh zasobiv v uriadovii prohrami «Dostupni liky» // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 3. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.01>
15. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18. 01. 2022 p. № 100 «Pro zatverdzhennia reiestru hranychnykh optovidpusknykh tsin na likarski zasoby, yaki pidlihaiut reimpursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia, stanom na 14 sichnia 2022 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0100282-22#Textvtratyv>
16. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29. 08. 2022 r. № 1552 «Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 02 bereznia 2022 roku № 399». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1552282-22#Text>
17. Nakaz MOZ Ukrainy vid 25. 02. 2022 r. № 366. «Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidlihaiut reimpursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia, stanom na 18 liutoho 2022 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>
18. Nakaz MOZ Ukrainy vid 10. 08. 2021 r. № 1705 «Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidlihaiut reimpursatsii, stanom na 05 serpnia 2021 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1705282-21#Text>
19. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28. 07. 2021 r. № 854 «Deiaki pytannia reimpursatsii likarskykh zasobiv za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleennia». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#n293>
20. *Nemchenko A. S., Liadenko H. V.* Doslidzhennia vplyvu spivoplaty patsiienta na vybir likarskoho zasobu pry ambulatornomu likuvanni za uriadovymi prohramami. Naukovo-tekhnicnyi prohres i optymizatsiia tekhnologichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ / *Mat. nauk.-prakt. konf. z mizhn. uchastiu 22–23 veresnia 2022 roku.* – Ternopil: TNMU «Ukrmedknyha», 2022. – S. 123–124. – URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17571>
21. *Luo F., Das A., Chen J. et al.* Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – V. 18. – Art. 54.
22. *Babar Z. U., Ramzan S., El-Dahiyat F. et al.* The Availability, Pricing, and Affordability of Essential Diabetes Medicines in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries // *Front. Pharmacol.* – 2019. – V. 10. – P. 1375. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01375>
23. Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Tsukrovyi diabet 2 typu (nakaz MOZ Ukrainy 21. 12. 2012 p. № 1118). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012\\_1118ykpm.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf)
24. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. – URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>
25. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care.* – 2022. – V. 45, N 1. – P. 125–143 <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>
26. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. – URL: <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update>.

27. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain) Type 2 diabetes in adults: choosing first-line medicines. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/visual-summary-short-version-choosing-medicines-for-firstline-treatment-pdf-10956472094>

28. Qazaqstan Respublikasynyñ belgili bir aurulary (jai-küileri) bar azamattarynyñ jekelegen sanattaryn tegin jáne (nemese) jeñildikti ambulatorialyq qamtamasyz etuge arnalğan dārılık zattar men medisinalyq bñiymdardyñ tızbesin bekıtu turaly. – URL: <https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2100023885>

29. Resolution WHO 24 May 2021 Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA74/A74\\_ACONF5-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf).

30. *Zaliska O., Huz V., Maksymovych N.* Reimbursement Program «Affordable Medicines» in Ukraine: Issues and Challenges // *Value in Health.* – 2020. – V. 21, N 1. – P. 107–108. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.725>

Надійшла до редакції 30 вересня 2022 р.

Прийнято до друку 16 жовтня 2022 р.

I. O. Vlasenko (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

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

#### АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПЕРОРАЛЬНИХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ПІДЛЯГАЮТЬ РЕІМБУРСАЦІЇ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** цукрознижувальні препарати, цукровий діабет, асортимент, доступність, реімбурсація, співплата пацієнта

#### А Н О Т А Ц І Я

Підвищення доступності фармацевтичного забезпечення для населення є найважливішим завданням урядів країн, особливо в умовах реформування системи охорони здоров'я. Тому, враховуючи, що відшкодування вартості лікарських засобів збільшує їх доступність, актуальним є аналіз оновленого переліку цукрознижувальних препаратів, які підлягають реімбурсації.

Мета роботи – здійснити аналіз асортименту пероральних цукрознижувальних препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу, які підлягають відшкодуванню в Україні, та вивчити їх доступність.

Об'єктами дослідження слугували дані Державного реєстру лікарських засобів, Реєстру граничних оптово-відпускних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Використовували бібліосемантичний, маркетинговий, аналітичний, графічний, узагальнювальний аналізи та математичні розрахунки.

Проведено аудит цукрознижувальних препаратів, за винятком інсулінів, для лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, вартість яких підлягає відшкодуванню за програмою державних гарантій. Відшкодуванню підлягає тільки три лікарські засоби за МНН – метформін, глібенкламід та гліклазид. Кількість торгових назв становить 51 цукрознижувальний препарат як українського, так і закордонного виробництва, причому більшість (76,9%) становлять вітчизняні лікарські засоби. Таблетки препаратів метформіну, гліклазиду та глібенкламід представлено достатнім асортиментом 40, 8, 3 відповідно, у різних дозуваннях та фасуванні (№ 30, № 60, № 90, № 120). Відсутні пролонговані форми метформіну, хоча їх зареєстровано на фармацевтичному ринку України. Повному відшкодуванню підлягають 3 препарати глібенкламід, 1 препарат із 8 – гліклазиду та 13 із 40 лікарських засобів – метформіну. Інші потребують співплати пацієнта. Виконано розрахунки доплати DDD препаратів, які частково підлягають реімбурсації, з урахуванням дозування та фасування. Доплата за DDD становить для гліклазиду від 0,111 до 2,510 грн., а для метформіну – від 0,105 до 1,576 грн. Доплата за цукрознижувальні препарати іноземного виробництва більша, ніж вітчизняного.

Для підвищення доступності лікарських засобів та впровадження сучасних схем лікування необхідно розширити перелік цукрознижувальних препаратів, що підлягають відшкодуванню, зокрема і за рахунок пролонгованих форм метформіну та інноваційних препаратів, які рекомендовано застосовувати на початку лікування, що запобігають розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

I. O. Vlasenko (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

#### ANALYSIS OF ORAL HYPOGLYCEMIC DRUGS THAT ARE SUBJECT TO REIMBURSEMENT IN UKRAINE

**Key words:** hypoglycemic drugs (GLD), diabetes mellitus (DM), assortment, affordability, reimbursement, patient co-payments

#### A B S T R A C T

Increasing the affordability of pharmaceutical provision to the population is the most important task of the governments, especially in the context of health care reform. Therefore, considering that reimbursement of the cost of drugs increases their affordability, it is relevant to analyze the updated list of GLDs that are subject to reimbursement.

The purpose of the work is to conduct an audit of oral GLDs for the treatment of type 2 diabetes, which are subject to reimbursement under the state program in Ukraine, and to study their affordability.

The objects of the research were the State Register of Medicinal Products, the Register of Maximum Wholesale and Retail Prices for Drugs, which are subject to reimbursement under the program of state guarantees of medical care for the population. Bibliosemantic, marketing, analytical, graphical, generalizing analyzes and mathematical calculations were used.

An audit was conducted of GLDs, except of insulin, for the treatment of patients with type 2 diabetes, the cost of which is subject to reimbursement under the program under the state guarantee program. Only three drugs under the INN are subject to reimbursement: metformin, glibenclamide, and gliclazide. The number of TNs is 51 Ukrainian-made and foreign-made GLDs, and the majority (76.9%) are domestic products. Metformin, gliclazide, and glibenclamide tablets are available in a sufficient assortment of 40 TN, 8 TN, and 3 TN tablets, respectively, in different dosages and packaging (No 30, No 60, No 90, No 120). There are no prolonged forms of metformin, although they are available on the pharmaceutical market of Ukraine. 3 glibenclamide drugs, 1 drug out of 8 – gliclazide, and 13 out of 40 drugs – metformin are subject to full reimbursement. Others require co-payments from the patient. Calculations of co-payments DDD of GLDs that are partially reimbursable, taking into account dosage and packaging, have been carried out. The co-payments for DDD ranges from UAH 0.111 to UAH 2.510 for gliclazide, and from UAH 0.105 to UAH 1.576 for metformin. The co-payments for foreign-made drugs is more than that of the domestic one.

To increase the affordability of GLDs and the introduction of modern treatment schemes, it is necessary to expand the list of reimbursable GLDs, including prolonged forms of metformin and innovative drugs. Innovative drugs such as GLP1 and SGLT2 are recommended to be used at the beginning of treatment to prevent the development of DM complications.

*Електронна адреса для листування з автором: [vlasenkoiruna5@gmail.com](mailto:vlasenkoiruna5@gmail.com)  
(Власенко І. О.)*

**НАПРЯМИ РОЗШИРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАВДАНЬ  
КОМП'ЮТЕРНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ЗНАТЬ З ОГЛЯДУ НА  
ПЕРІОДИ РІЗНОТИПНИХ КРИЗОВИХ СИТУАЦІЙ****Ключові слова:** фармацевтична інформатика, база знань, фармацевтична допомога, кризова ситуація, цукровий діабет, COVID-19, воєнний станА. І. БОЙКО (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>),І. Ю. REVYATSKYY (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***DIRECTIONS OF DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL MISSIONS OF COMPUTER  
PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE BASES TALKING INTO ACCOUNT VARIOUS  
TYPES OF CRISIS SITUATIONS****Key words:** pharmaceutical informatics, knowledge base, pharmaceutical care, crisis situation, diabetes mellitus, COVID-19, martial law

Основою теоретичних та прикладних досліджень фармацевтичної інформатики є фундаментальне використання сучасних комп'ютерних технологій для оптимізації вирішення класичних фармацевтичних завдань: рецептурного обігу лікарських засобів (ЛЗ), аналізу споживання та визначення потреби в ЛЗ, взаємодії ЛЗ, фармацевтичної профілактики, фармацевтичної діагностики, фармацевтичної допомоги тощо [1].

У теорії фармацевтичної інформатики нами узагальнено методи побудови багатаспектних комп'ютерних фармацевтичних баз даних, доведено актуальність створення комп'ютерних фармацевтичних баз знань (КФБЗ) та досліджено методологію їх формування. Опрацьовано спеціалізовані КФБЗ із позиції інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги. Доведено доцільність їх використання для наукових досліджень – КФБЗ «Наукові дослідження з фармацевтичної інформатики», інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги при окремих захворюваннях – КФБЗ «Фармацевтична допомога хворим на діабет» та використання у системі післядипломної підготовки спеціалістів фармації [1]. При цьому обов'язковими є перспективне оновлення і динамічний розвиток структурних елементів КФБЗ, зокрема з урахуванням фактора виникнення кризових ситуацій, сутність яких опрацьовано проф. Ситником Г. П. При цьому акцентовано увагу на те, що такі ситуації можуть бути різного типу, зокрема виникати внаслідок епідемій чи воєнних конфліктів, а їх подолання вимагає обґрунтованих управлінських рішень [2].

Спалах коронавірусної інфекції у грудні 2019 р. трансформувався в пандемію COVID-19, яка і сьогодні впливає на світову систему охорони здоров'я [3]. Сьогодні в Україні триває правовий режим воєнного стану, введений у відповідь на військову агресію Російської Федерації [4, 5]. Відповідно, виникає необхідність реалізації складних завдань функціонування системи охорони здоров'я (ОЗ). Вони торкаються надання медичної та фармацевтичної допомоги за інфекційних хвороб, зокрема COVID-19, та хронічних неінфекційних захворюваннях [6], до яких належить цукровий діабет (ЦД) – соціально значуще захворювання, що за означенням ВООЗ набуло ознак епідемії, заходи подолання якої потребували відповідних формулювань в окремій Резолюції ООН 61/225 із цукрового діабету, ухваленій 20 грудня 2006 р.

У періоди гуманітарних криз, спричинених пандемією COVID-19 чи воєнними діями з припиненням роботи лікувально-профілактичних та аптечних закладів, наявності великої кількості переселенців та біженців, застосування цифрових техно-

логії медичними, фармацевтичними спеціалістами та пацієнтами – практично єдиний інструмент для надання та отримання спеціалізованої інформації і знань [7–11]. Відповідно, актуальними є теоретичні дослідження численних аспектів функціонування КФБЗ та перспективних можливостей їх застосування для інформаційного забезпечення під час кризових ситуацій різного типу.

**Метою** нашої роботи було обґрунтування актуальності опрацювання КФБЗ «Фармацевтична допомога хворим на діабет» із розширенням функціональних завдань класичних інформаційних блоків управління лікарським забезпеченням, індивідуальної фармацевтичної допомоги хворим, дидактичного забезпечення системи підготовки фармацевтичних спеціалістів в умовах кризових ситуацій різного типу.

### **Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано системи інформації про ЛЗ у разі фармакотерапії соціально значущих, соціально небезпечних захворювань та лікування хвороб із врахуванням вікової приналежності; динаміку розвитку фармацевтичних інформаційно-пошукових систем (ІПС) до сучасних комп'ютерних фармацевтичних баз даних та баз знань; проблеми розвитку системи фармацевтичної інформації України за матеріалами та доповідями на Національних/Республіканських з'їздах фармацевтів України; методологію 38 дисертаційних досліджень із наукової дисципліни «Фармацевтична інформатика» з виявленням факторів формування розвитку їх напрямів та реалізації у системі ОЗ; навчальні програми, навчальні посібники, монографії та інші дидактичні матеріали для підготовки фармацевтичних спеціалістів з інформаційного забезпечення раціонального використання ЛЗ у системі ОЗ України. Розроблено КФБЗ «Наукові дослідження з фармацевтичної інформатики» та КФБЗ «Фармацевтична допомога хворим на діабет» у фармацевтичній інформаційній системі про ЛЗ. Враховуючи сформовані вище проблемні питання, додатково вивчено інформаційні матеріали наукового, регуляторного, прикладного характеру з проблематики фармацевтичної допомоги хворим на ЦД у період епідемії COVID-19 та період воєнного стану. Опрацьовано інтернет-ресурс із пошуку та замовлення ЛЗ [tabletki.ua](http://tabletki.ua).

Використано методи загальної та фармацевтичної інформатики, зокрема вивчення потреби в інформації про ЛЗ шляхом пробільного аналізу та експертної оцінки, фармацевтичної діагностики, побудови інформаційних масивів КФБЗ. Методика опрацювання інтернет-ресурсу [tabletki.ua](http://tabletki.ua) полягала в аналізі наявності протидіабетичних ЛЗ (код АТХ А10) у аптеках обласних центрів України з щомісячною фіксацією наступних показників: для інсулінів та їх аналогів – вид, міжнародна непатентована назва, торгова назва, виробник, лікарська форма, дозування, форма випуску; для інших гіпоглікемічних ЛЗ – міжнародна непатентована назва, торгова назва, виробник, лікарська форма, дозування, форма випуску.

### **Результати дослідження та обговорення**

Опрацьована та впроваджена нами структура інформаційного масиву КФБЗ «Наукові дослідження з фармацевтичної інформатики», зокрема включає такі інформаційні блоки: «Основні напрями досліджень»; «Методологія досліджень»; «Опрацьовані інформаційно-пошукові системи, бази даних, бази знань»; «Лікарські засоби в ІПС та базах даних»; «Наукові публікації з акцентуванням уваги на нові теоретичні та прикладні дослідження лікарських засобів (в т. ч. диференційовані у конкретні ІПС, бази даних, бази знань)» [1].

Складові елементи вказаних блоків КФБЗ є актуальними також для фармацевтичних ІПС у широкій сфері застосування ЛЗ. Нашим завданням було обґрунтування структури КФБЗ, орієнтованої на функціонування у практичній системі ОЗ.



При цьому врахована необхідність включення окремих інформаційних блоків щодо лікарського забезпечення в кризових ситуаціях, а також для відповідної підготовки фармацевтичних кадрів.

Таким чином, КФБЗ «Фармацевтична допомога хворим на діабет» містить такі блоки:

- «Лікарські засоби» – з особливими класифікаційними розподілами, характерними для лікування кожного захворювання та можливістю розширення щодо коморбідних патологій;
- «Управління фармацевтичною допомогою», в якому передбачено індивідуальні особливості (інформація про застосування ЛЗ специфічної дії, їх споживання, потребу, фармацевтичну профілактику, фармацевтичну діагностику тощо);
- «Реформування системи охорони здоров'я (фармацевтична підсистема)», де у загальному процесі трансформації ОЗ формуються конкретні проблемні завдання для кожного захворювання;
- «Підготовка фармацевтичних спеціалістів (післядипломний етап)» – призначений для системного інформаційного забезпечення інтеграції фармацевтичної дидактики з новими потребами сучасної ОЗ та корелюється з усіма розділами, включаючи актуальні напрями підготовки спеціалістів до реформування ОЗ, використання сучасних комп'ютерних технологій, управління фармацевтичними процесами.

Спеціальним завданням світової системи ОЗ є боротьба з епідемією COVID-19. Для розширення КФБЗ до блоку «Лікарські засоби» доцільно включати дані основних публікацій та аналітичних матеріалів щодо створення та застосування нових ЛЗ специфічної дії; класичних ЛЗ із доведеною ефективністю у лікуванні COVID-19; ЛЗ, що можуть застосовувати для реабілітації [12, 13]. Окремим аспектом є обговорення доцільності включення питань вакцинації проти COVID-19.

Блок «Управління фармацевтичною допомогою» доцільно розширити за рахунок залучення систематизованих сучасних наукових даних із проблеми спеціалізації інформаційного забезпечення фармацевтичної допомоги хворим на ЦД та COVID-19, представлених у таких напрямках: дія протидіабетичних ЛЗ та ЛЗ для лікування COVID-19 на перебіг відповідних захворювань у коморбідних пацієнтів; вплив ЛЗ для лікування ускладнень ЦД та коморбідних станів на патогенез COVID-19; взаємодія протидіабетичних ЛЗ та препаратів для лікування COVID-19 з акцентуванням на випадки потенційного взаємовпливу, які можуть вимагати додаткових заходів контролю чи корекції схем фармакотерапії; дія ЛЗ для лікування COVID-19 на інші аспекти фармацевтичної допомоги хворим на ЦД [14–16]. Особливу увагу при цьому приділяють науково обґрунтованим результатам узагальнення досягнень у фармакотерапії COVID-19, програмам виконання вимог щодо науково обґрунтованого надання індивідуальної фармацевтичної допомоги хворому у стаціонарі відповідно до затверджених вимог медичної допомоги [17–19]. Прагматично важливим елементом блоку є звіти на основі результативних спостережень за фармакотерапією конкретних хворих [20]. Безумовною потребою є матеріали – рекомендації лікування хворих різних вікових груп, наявності супутніх захворювань, вагітності, прагматичних рекомендацій у галузі дієтології тощо [21, 22]. Багатоаспектність актуальної проблеми формування запасів профільних ЛЗ потребує інтеграції та кореляції з даними про нові препарати блоку «Лікарські засоби».

На нашу думку, блок «Реформування системи охорони здоров'я (фармацевтична підсистема)» КФБЗ безумовно слід розвивати з позиції інформаційного забезпечення управління лікарським забезпеченням з огляду на систематизовані нами заходи боротьби з епідемічними процесами таких захворювань, як туберкульоз, ВІЛ/СНІД, COVID-19 [23–26].

При цьому класичну структуру КФБЗ щодо блоку «Підготовка фармацевтичних спеціалістів (післядипломний етап)» доцільно розширити інформаційними матеріалами досліджень із тактичної та стратегічної потреби в сучасних протидіабетичних ЛЗ у кризовій ситуації, зумовленій епідемією COVID-19. Апробована структура КФБЗ у частині дидактики використовує методологію навчального посібника «Фармацевтична інформатика», рекомендованого МОЗ України та МОН України для фармацевтичних спеціалістів, які проходять інтернатуру чи є слухачами закладів (факультетів) післядипломної освіти [27]. Розглядаються відповідні питання та завдання фармацевтичного інформаційного забезпечення у інтеграції з вимогами медичного забезпечення. Додатково цей блок слід наповнювати оглядово-аналітичними матеріалами щодо нових ЛЗ, змін у принципах фармакотерапії, підходів до лікування соціально значущих та соціально небезпечних захворювань, фармацевтичної допомоги індивідуальним хворим. Okремо доцільно акцентувати увагу на фармацевтичному забезпеченні хворих, які одночасно мають діабет і COVID-19.

Гуманітарна криза, що виникла та триває в Україні у період воєнного стану, суттєво впливає на фармацевтичну підсистему ОЗ [28]. Спостерігаються кількісні та якісні зміни асортименту ЛЗ, трансформуються та адаптуються до кризових умов принципи фармацевтичної допомоги хворим, у системі ОЗ запроваджуються заходи антикризового реагування. Вказане, безперечно, вимагає розширення напрямів інформаційного забезпечення фармацевтичних спеціалістів, що потребує розвитку інформаційних масивів КФБЗ із залученням відповідно проблемно орієнтованих джерел інформації. Так, блок «Лікарські засоби» КФБЗ доцільно розширити інформацією щодо аспектів застосування ЛЗ, передбачених постановою Кабінету Міністрів України № 471 від 15. 04. 2022 р. [29].

З позиції інтеграції медичної та фармацевтичної допомоги наказом МОЗ України № 421 від 07. 03. 2022 р. [30] затверджено адаптивний інструктивний алгоритм виписування препаратів інсуліну та його аналогів. У разі відсутності конкретного призначеного ЛЗ, необхідним є індивідуальне інформаційне забезпечення інсулінзалежного хворого про порядок використання препаратів інсуліну, яким доцільно розширити блок «Управління фармацевтичною допомогою» КФБЗ.

Особливістю формування КФБЗ є її використання з метою раціональної індивідуальної фармацевтичної допомоги хворим на ЦД. Нашим наступним завданням було вивчення доцільності розширення КФБЗ «Фармацевтична допомога хворим на діабет» на основі результатів досліджень потреби в інформації у сучасних умовах воєнного стану. Методом пробільного аналізу було встановлено необхідність пріоритетного забезпечення хворих на ЦД ЛЗ специфічної дії з врахуванням змін дислокації аптечних закладів. Із позиції фармацевтичної допомоги, необхідної при безпосередньому відпуску протидіабетичних ЛЗ за вимогами їх реімбурсації, завданням КФБЗ є забезпечення максимальної консультативної функціональності щодо ефективного та безпечного їх застосування.

Нами проведено аналіз наявності протидіабетичних ЛЗ (код АТХ А10) у аптеках обласних центрів України, що подають відповідну інформацію до сайта-агрегатора [tabletki.ua](http://tabletki.ua) на основі щомісячно зафіксованих відповідних даних за період 01. 05.–01. 09. 2022 р. Вибір цього інформаційного ресурсу обґрунтований відновленням його роботи у квітні 2022 р. із наявністю окремого розділу «Інсуліни», значною кількістю залучених аптечних закладів та визнаними провідними позиціями серед ресурсів із пошуку і замовлення ЛЗ в Україні [31]. Територіальне розташування аптечних закладів аналітично кластеризовано з урахуванням положень Наказу Міністерства з питань реінтеграції тимчасово окупованих територій України від 25. 04. 2022 р. № 75 (зі змінами) [32]. Особливу увагу було приділено ЛЗ, включеним до актуаль-

них на період дослідження «Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення» та «Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації» [33, 34].

У результаті аналізу даних нами виявлено характерний випадок – у травні 2022 р. у жодній з аптек м. Вінниці не зафіксовано наявності інсуліну людини короткої дії Генсулін Р 100 ОД/мл у флаконах 10 мл, одночасно у 7-ми аптеках встановлено наявність інсуліну Генсулін Р 100 ОД/мл у картриджах 3 мл. Отже, слід констатувати необхідність індивідуального інформаційного забезпечення хворих щодо використання інсуліну за можливої зміни не тільки торгової назви в межах дотримання вимог різновидних характеристик (інсулін людини, різноманітні аналоги інсуліну) та тривалістю дії [30], а й вимушеній зміні засобу його уведення: флакон – шприц-ручка зі змінним картриджем – попередньо заправлена шприц-ручка. Таким чином, КФБЗ може сприяти інформаційному забезпеченню належного з позиції фармацевтичної допомоги індивідуального консультування хворого на ЦД при відпуску цукрознижуючих ЛЗ.

Також, з огляду на отримані дані, у період активних воєнних (бойових) дій доцільно вивчити питання виділення в певному регіоні аптечних закладів з оптимальною територіальною дислокацією для пріоритетного забезпечення пацієнтів препаратами інсуліну. Блок «Реформування системи охорони здоров'я (фармацевтична підсистема)» може виконувати функції оперативного інформування та направлення інсулінзалежних хворих у такі аптеки. Доцільно констатувати, що сучасне реформування системи лікарського забезпечення в Україні на основі поступового переходу до електронних рецептів також слід розглянути з позиції корекції з врахуванням реальних умов воєнного стану. Закономірно, що у такий період прийнято рішення про можливість виписування рецептів на ЛЗ, які підлягають реімбурсації, також і на паперових бланках [35], при цьому доцільно підтримувати максимально спроможний рівень використання електронних рецептів, оскільки відповідна фармацевтична діагностика суттєво покращується за їх використання.

Для прийняття оптимальних управлінських рішень у кризових ситуаціях нами виділено наступні актуальні матеріали: опрацьований членами Глобального альянсу з боротьби з діабетом у кризових ситуаціях (The Global Alliance for Diabetes in Crises (GADiC)) інформаційний масив з 19-ти релевантних публікацій, представлений на офіційному сайті [36]; публікації за матеріалами науково-практичного видання «Фармацевтичний журнал» [37, 38].

Сформована у XXI ст. система підготовки спеціалістів із наукової дисципліни «Фармацевтична інформатика» та сучасних проблемних і перспективних питань раціонального інформаційного забезпечення ОЗ України про ЛЗ акцентує увагу на ефективності використання сучасних комп'ютерних технологій [1, 27]. Відповідні структурні інформаційні блоки КФБЗ у зв'язку з виникненням різнотипних кризових ситуацій мають додатково розглядати нові проблеми лікарського забезпечення з акцентуванням уваги на можливості його індивідуалізації. Також актуальними є систематизовані та підготовлені до практичного використання дидактичні матеріали про нові вимоги лікарського забезпечення та фармацевтичної допомоги, зумовлені кризовими ситуаціями різного типу.

## **Висновки**

1. Управління лікарським забезпеченням в Україні у період кризових ситуацій потребує розширення функцій інформаційного забезпечення застосування ЛЗ для спеціалізованої фармацевтичної допомоги індивідуальним хворим із відповідною підготовкою фармацевтичних кадрів.

2. КФБЗ із фармацевтичної допомоги за певних захворюваннях у період кризових ситуацій доцільно розширити в напрямках антикризового управління лікарським забезпеченням та індивідуальною фармацевтичною допомогою при особливому контролі пацієнтів із соціально значущими та соціально небезпечними захворюваннями.

3. У період кризових ситуацій, нових вимог ОЗ, завдань фармацевтичної допомоги, раціонально відповідно орієнтувати систему підготовки фармацевтичних спеціалістів із використанням можливостей КФБЗ.

#### Список використаної літератури

1. *Бойко А. І.* Розвиток теорії фармацевтичної інформатики в Україні: Монографія. – Львів: Кварт, 2020. – 198 с.

2. *Ситник Г. П.* Сутність кризових ситуацій соціального характеру у контексті національної безпеки: філософсько-управлінський аспект // Державне управління: удосконалення та розвиток. – 2019. – № 8. <https://doi.org/10.32702/2307-2156-2019.8.2>

3. *Sun J., He W. T., Wang L. et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives // Trends in Molecular Medicine. – 2020. – N 26 (5). – P. 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>

4. Указ Президента України від 24. 02. 2022 р. № 64/2022 «Про введення воєнного стану в Україні» (зі змінами). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/64/2022#Text>

5. Закон України від 24. 02. 2022 р. № 2102-IX «Про затвердження Указу Президента «Про введення воєнного стану в Україні»» – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2102-20#Text>

6. *Zaliska O., Oleshchuk O., Forman R., Mossialos E.* Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action // Lancet. – 2022. – V. 399, Iss. 10334. – P. 1450–1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00615-8)

7. *Mahmood S., Hasan K., Colder Carras M., Labrique A.* Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health // JMIR Public Health Surveill. – 2020. – V. 6, N 2. – P. e18980. <https://doi.org/10.2196/18980>

8. *Uohara M. Y., Weinstein J. N., Rhew D. C.* The Essential Role of Technology in the Public Health Battle Against COVID-19 // Popul. Health Manag. – 2020. – N 23 (5). – P. 361–367. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0187>

9. *Yao Y., Zhang H., Liu Xet et al.* Bridging the digital divide between old and young people in China: challenges and opportunities // Lancet Healthy Longev. – 2021. – V. 2, N 3. – P. e125 – e126. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00032-5](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00032-5)

10. *Maitland C., Xu Y. A* Social Informatics Analysis of Refugee Mobile Phone Use: A Case Study of Za'atari Syrian Refugee Camp (March 31, 2015) / TPRC 43 – Research Conference on Communications, Information, and Internet Policy (Arlington, VA, USA, Sept. 24–27, 2015 p.). – URL: <https://ssrn.com/abstract=2588300>

11. *Khan Y., Albache N., Almasri I., Gabbay R. A.* The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis // Diabetes Spectr. – 2019. – V. 32, N 3. – P. 264–269. <https://doi.org/10.2337/ds18-0070>

12. Pfizer Newsletter, November 5th, 2021. Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study. – URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidat>

13. *Dyer O.* COVID-19: FDA expert panel recommends authorising molnupiravir but also voices concerns // BMJ. – 2021. – V. 375. – P. n2984. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2984>

14. *Lim S., Bae J. H., Kwon H.-S., Nauck M. A.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // Nature Rev. Endocrinol. – 2020. – V. 17, N 1. – P. 11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>

15. *Wicaksana A. L., Hertanti N. S., Ferdiana A., Pramono R. B.* Diabetes management and specific considerations for patients with diabetes during coronavirus diseases pandemic: A scoping review // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2020. – V. 14, Iss. 5. – P. 1109–1120. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.070>

16. *Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P. A., Vlaisavljevic Z.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // Diabetes Res. Clin. Practice. – 2020. – V. 166. – P. 108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>

17. *Agarwal A., Rochweg B., Lamontagne F. et al.* A Living WHO guideline on drugs for COVID-19 // BMJ. – 2020. – V. 370. – P. m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>

18. Алгоритм надання амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги при COVID-19: інфографіка. – URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>

19. *Bornstein S. R., Rubino F., Khunti K. et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – N 8 (6). – P. 546–550. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30152-2)

20. Siemieniuk R. A., Bartoszko J. J., Zeraatkar D. et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. – 2020. – V. 370. – P. m2980. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
21. UNFPA statement on novel coronavirus (COVID-19) and pregnancy. – URL: <https://www.unfpa.org/press/unfpa-statement-novel-coronavirus-covid-19-and-pregnancy>
22. Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J. et al. Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients // *J. Clin. Med.* – 2020. – V. 9, N 8. – P. 2589. <https://doi.org/10.3390/jcm9082589>
23. Dooley K. E., Chaisson R. E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – N 9 (12). – P. 737–746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
24. Bailey S. L., Grant P. «The tubercular diabetic»: the impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control // *Clin. Med. J.* – 2011. – N 11 (4). – P. 344–347. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-4-344>
25. Deng C., Wang X., Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology // *Microbial. Pathogenesis.* – 2016. – V. 92. – P. 43–45. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.005>
26. Oti S. O. HIV and noncommunicable diseases: a case for health system building // *Current Opinion in HIV and AIDS.* – 2013. – N 8 (1). – P. 65–69. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835b8088>
27. Бойко А. І. Фармацевтична інформатика: навчальний посібник для провізорів-інтернів і провізорів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти / За ред. Б. Л. Парновського. – Львів: Кварт, 2010. – 140 с.
28. War in Ukraine: situation report from WHO Ukraine country office // World Health Organization. Regional Office for Europe. – 2022. – Iss. 26. – Document number: WHO/EURO: 2022-5319-45083-66414. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363389>
29. Постанова кабінету міністрів України від 15 квітня 2022 р. № 471 «Деякі питання екстреної державної реєстрації лікарських засобів, медичних імунобіологічних препаратів, препаратів крові, що виробляються або постачаються в Україну протягом періоду дії воєнного стану, під зобов'язання». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/471-2022-%D0%BF#Text>
30. Наказ МОЗ України від 07. 03. 2022 р. № 421 «Деякі питання надання медичної допомоги хворим із діабетом в умовах воєнного стану». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>
31. Панацея – 2020 / Щорічний конкурс професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея». – URL: <https://panaceja.ua/archive/panacea-2020>
32. Наказ Міністерства з питань реінтеграції тимчасово окупованих територій України від 25. 04. 2022 р. № 75 (зі змінами) «Про затвердження Переліку територіальних громад, які розташовані в районі проведення воєнних (бойових) дій або які перебувають в тимчасовій окупації, оточенні (блокуванні) станом на 23 липня 2022 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0453-22#Text>
33. Наказ МОЗ України від 02. 03. 2022 р. № 399 «Про відтермінування дії Наказу МОЗ України від 25 лютого 2022 року № 366 «Про затвердження реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0399282-22#n2>
34. Наказ МОЗ України від 10. 08. 2021 р. № 1705 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 05 серпня 2021 р.». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1705282-21#Text>
35. Наказ МОЗ України від 03. 05. 2022 № 272 «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо забезпечення функціонування сфери охорони здоров'я у період воєнного стану». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
36. Resources: Relevant publications // Global endocrinology. Brigham and Women's Hospital. Harvard medical school. – URL: <https://globalendocrinology.bwh.harvard.edu/relevant-publications/>
37. Власенко І. О., Комаріда О. О., Давтян Л. Л. Вивчення потреб та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет під час воєнного стану // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 22–32. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.03>
38. Власенко І. О., Комаріда О. О., Давтян Л. Л. Елементи належної аптечної практики за реалізації фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет під час воєнного стану // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 20–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.03>

## Reference

1. Boiko A. I. Rozvytok teorii farmatsevychnoi informatyky v Ukraini: Monohrafiya. – Lviv: Kwart, 2020. – 198 s.
2. Sytnyk H. P. Sutnist kryzovykh sytuatsii sotsialnoho kharakteru u konteksti natsionalnoi bezpeky: filosofsko-upravlynskyi aspekt // *Derzhavne upravlinnia: udoskonalennia ta rozvytok.* – 2019. – № 8. <https://doi.org/10.32702/2307-2156-2019.8.2>
3. Sun J., He W. T., Wang L. et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives // *Trends in Molecular Medicine.* – 2020. – N 26 (5). – P. 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
4. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 64/2022 «Pro vvvedennia voiennoho stanu v Ukraini» (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/64/2022#Text>

5. Zakon Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 2102-IKh «Pro zatverdzhennia Ukazu Prezydenta «Pro vvedennia voiennoho stanu v Ukraini»». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2102-20#Text>
6. *Zaliska O., Oleshchuk O., Forman R., Mossialos E.* Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action // *Lancet*. – 2022. – V. 399, Iss. 10334. – P. 1450–1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00615-8)
7. *Mahmood S., Hasan K., Colder Carras M., Labrique A.* Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health // *JMIR Public Health Surveill*. – 2020. – V. 6, N 2. – P. e18980. <https://doi.org/10.2196/18980>
8. *Uohara M. Y., Weinstein J. N., Rhew D. C.* The Essential Role of Technology in the Public Health Battle Against COVID-19 // *Popul. Health Manag.* – 2020. – N 23 (5). – P. 361–367. <https://doi.org/10.1089/pop.2020.0187>
9. *Yao Y., Zhang H., Liu Xet et al.* Bridging the digital divide between old and young people in China: challenges and opportunities // *Lancet Healthy Longev.* – 2021. – V. 2, N 3. – P. e125 – e126. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00032-5](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00032-5)
10. *Maitland C., Xu Y.* A Social Informatics Analysis of Refugee Mobile Phone Use: A Case Study of Za’atari Syrian Refugee Camp (March 31, 2015) / TPRC 43 – Research Conference on Communications, Information, and Internet Policy (Arlington, VA, USA, Sept. 24–27, 2015 p.). – URL: <https://ssrn.com/abstract=2588300>
11. *Khan Y., Albache N., Almasri I., Gabbay R. A.* The Management of Diabetes in Conflict Settings: Focus on the Syrian Crisis // *Diabetes Spectr.* – 2019. – V. 32, N 3. – P. 264–269. <https://doi.org/10.2337/ds18-0070>
12. Pfizer Newsletter, November 5th, 2021. Pfizer’s novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study. – URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidat>
13. *Dyer O.* COVID-19: FDA expert panel recommends authorising molnupiravir but also voices concerns // *BMJ*. – 2021. – V. 375. – P. n2984. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2984>
14. *Lim S., Bae J. H., Kwon H.-S., Nauck M. A.* COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nature Rev. Endocrinol.* – 2020. – V. 17, N 1. – P. 11–30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
15. *Wicaksana A. L., Hertanti N. S., Ferdiana A., Pramono R. B.* Diabetes management and specific considerations for patients with diabetes during coronavirus diseases pandemic: A scoping review // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. – 2020. – V. 14, N 5. – P. 1109–1120. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.070>
16. *Abdi A., Jalilian M., Sarbarzeh P. A., Vlasisavljevic Z.* Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // *Diabetes Res. Clin. Practice*. – 2020. – V. 166. – P. 108347. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108347>
17. *Agarwal A., Rochweg B., Lamontagne F. et al.* A Living WHO guideline on drugs for COVID-19 // *BMJ*. – 2020. – V. 370. – P. m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
18. Alhorytm nadannia ambulatornoi ta stacionarnoi medychnoi dopomohy pry COVID-19: infografika. – URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
19. *Bornstein S. R., Rubino F., Khunti K. et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19 // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020. – N 8 (6). – P. 546–550. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30152-2)
20. *Siemieniuk R. A., Bartoszko J. J., Zeraatkar D. et al.* Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis // *BMJ*. – 2020. – V. 370. – P. m2980. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
21. UNFPA statement on novel coronavirus (COVID-19) and pregnancy. – URL: <https://www.unfpa.org/press/unfpa-statement-novel-coronavirus-covid-19-and-pregnancy>
22. *Fernández-Quintela A., Milton-Laskibar I., Trepiana J. et al.* Key Aspects in Nutritional Management of COVID-19 Patients // *J. Clin. Med.* – 2020. – V. 9, N 8. – P. 2589. <https://doi.org/10.3390/jcm9082589>
23. *Dooley K. E., Chaisson R. E.* Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – N 9 (12). – P. 737–746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70282-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70282-8)
24. *Bailey S. L., Grant P.* «The tubercular diabetic»: the impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control // *Clin. Med. J.* – 2011. – N 11 (4). – P. 344–347. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.11-4-344>
25. *Deng C., Wang X., Liao Y.* Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology // *Microbial. Pathogenesis*. – 2016. – V. 92. – P. 43–45. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.12.005>
26. *Oti S. O.* HIV and noncommunicable diseases: a case for health system building // *Current Opinion in HIV and AIDS*. – 2013. – N 8 (1). – P. 65–69. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32835b8088>
27. *Boiko A. I.* Farmatsevtichna informatyka: navchalnyi posibnyk dlia provizoriv-interniv i provizoriv-slukhachiv zakladiv (fakultetiv) pisliadyplomnoi osvity / Za red. B. L. Parnovskoho. – Lviv: Kvart, 2010. – 140 s.
28. War in Ukraine: situation report from WHO Ukraine country office // World Health Organization. Regional Office for Europe. – 2022. – Iss. 26. – Document number: WHO/EURO: 2022-5319-45083-66414. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363389>

29. Постанова Кабінету Міністрів України від 15 квітня 2022 р. № 471 «Деякі питання екстреної державної реєстрації лікарських засобів, медичних імунобіологічних препаратів, препаратів крові, шcho виробляються або постачаються в Україну протягом періоду дії воєнного стану, під зобов'язання». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/471-2022-%D0%BF#Text>

30. Nakaz MOZ Ukrainy vid 07. 03. 2022 r. № 421 «Deiaki pytannia nadannia medychnoi dopomohy khvorym z diabetom v umovakh voiennoho stanu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>

31. Panatseia – 2020 / Shchorichni konkurs profesionaliv farmatsevychnoi haluzi Ukrainy «Panatseia». – URL: <https://panaceja.ua/archive/panacea-2020>

32. Nakaz Ministerstva z pytan reintehratsii tymchasovo okupovanykh terytorii Ukrainy vid 25. 04. 2022 r. № 75 (zi zminamy) «Pro zatverdzhennia Pereliku terytorialnykh hromad, yaki roztashovani v raioni provedennia voiennykh (boiovykh) dii або yaki perebuvaiut v tymchasovii okupatsii, otochenni (blokuvanni) stanom na 23 lystnia 2022 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0453-22#Text>

33. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02. 03. 2022 r. № 399 «Pro vidterminuvannia dii nakazu MOZ Ukrainy vid 25 liutoho 2022 roku № 366 «Pro zatverdzhennia reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 18 liutoho 2022 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0399282-22#n2>

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

35. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03. 05. 2022 № 272 «Pro zatverdzhennia Zmin do deiakykh normatyvno-pravovykh aktiv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy shchodo zabezpechennia funktsionuvannia sfery okhorony zdorovia u period voiennoho stanu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>

36. Resources: Relevant publications // Global endocrinology. Brigham and Women's Hospital. Harvard medical school. – URL: <https://globalendocrinology.bwh.harvard.edu/relevant-publications/>

37. Vlasenko I. O., Komarida O. O., Davtian L. L. Vyvchennia potreb ta farmatsevychnoho zabezpechennia khvorykh na tsukrovii diabet pid chas voiennoho stanu // Farmats. zhurn. – 2022. – T. 77, № 3. – S. 22–32. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.03>

38. Vlasenko I. O., Komarida O. O., Davtian L. L. Elementy nalezhnoi aptechnoi praktyky za realizatsii farmatsevychnoi dopomohy khvorym na tsukrovii diabet pid chas voiennoho stanu // Farmats. zhurn. – 2022. – T. 77, № 4. – S. 20–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.03>

Надійшла до редакції 10 жовтня 2022 р.

Прийнято до друку 21 жовтня 2022 р.

А. І. Бойко (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>),

І. Ю. Рев'язький (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

#### НАПРЯМИ РОЗШИРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАВДАНЬ КОМП'ЮТЕРНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ БАЗ ЗНАНЬ З ОГЛЯДУ НА ПЕРІОДИ РІЗНОТИПНИХ КРИЗОВИХ СИТУАЦІЙ

**Ключові слова:** фармацевтична інформатика, база знань, фармацевтична допомога, кризова ситуація, цукровий діабет, COVID-19, воєнний стан

А Н О Т А Ц І Я

Комп'ютерні фармацевтичні бази знань – ефективні засоби інформаційної підтримки організації лікарського забезпечення, надання фармацевтичної допомоги, підготовки фармацевтичних спеціалістів, а кризові ситуації підвищують доцільність їх застосування.

Метою роботи було обґрунтувати актуальність опрацювання комп'ютерної фармацевтичної бази знань «Фармацевтична допомога хворим на діабет» із розширенням функціональних завдань щодо управління лікарським забезпеченням, фармацевтичної допомоги, дидактичного забезпечення системи підготовки спеціалістів в умовах кризових ситуацій різного типу.

Досліджено складові системи інформації про лікарські засоби, інформаційні матеріали з проблематики фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет у період епідемії COVID-19 та період воєнного стану. Використано методи вивчення потреби в інформації про ліки, фармацевтичної діагностики, побудови комп'ютерних фармацевтичних баз знань.

Опрацьовано напрями розширення інформаційних масивів окремих блоків бази знань: «Лікарські засоби» – включення матеріалів про нові та класичні препарати для лікування COVID-19; змін у арсеналах протидіабетичних ліків, зумовлених воєнним станом; «Управління фармацевтичною допомогою» – у напрямі систематизованих наукових даних та обґрунтованих узагальнень досягнень фармакотерапії COVID-19, зокрема для різних категорій хворих; динаміки порядку використання протидіабетичних препаратів під час воєнного стану; «Реформування системи охорони здоров'я (фармацевтична підсистема)» – включення інформаційних матеріалів для оптимізації управління лікарським забезпеченням протидіабетичними препаратами з огляду на систематизовані заходи боротьби з пандемією COVID-19, епідемії іншого генезу, антикризових заходів у системі охорони

здоров'я, що динамічно запроваджуються у період воєнного стану; «Підготовка фармацевтичних спеціалістів (післядипломний етап)» – наповнення аналітичними та дидактичними матеріалами щодо лікарського забезпечення та фармацевтичної допомоги хворим на ЦД із діагностованим COVID-19 та у період воєнного стану.

Обґрунтовано структуру комп'ютерної фармацевтичної бази знань «Фармацевтична допомога хворим на діабет» та опрацьовано напрями її розвитку з огляду на розширення функціональних завдань під час пандемії COVID-19 та воєнного стану.

A. I. Boiko (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>),  
I. Yu. Revyatsky (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>)  
*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

#### DIRECTIONS OF DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL MISSIONS OF COMPUTER PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE BASES TALKING INTO ACCOUNT VARIOUS TYPES OF CRISIS SITUATIONS

**Key words:** pharmaceutical informatics, knowledge base, pharmaceutical care, crisis situation, diabetes mellitus, COVID-19, martial law

The computer pharmaceutical knowledge bases are effective tools of information support for the organization provision of medicines, pharmaceutical care and education of pharmaceutical specialists.

The purpose of the work is to substantiate the urgency of developing the computer pharmaceutical knowledge base «Pharmaceutical care for patients with diabetes» with increasing the number of the functional tasks of the information blocks of medicine provision management pharmaceutical care to patients with diabetes mellitus, didactic support of educational system of pharmacists in the conditions of various types of crisis situations.

The objects of the study were the components of the information system about medicinal products, informational materials on the problems of pharmaceutical care for patients with diabetes mellitus during the period of the COVID-19 epidemic and the period of martial law. The methods of studying the need for information about medicines, pharmaceutical diagnostics, construction of information arrays of computer pharmaceutical knowledge bases were used.

The following areas of expansion of the information arrays of blocks are substantiated: «Medicines» – inclusion of materials on new and classic drugs for the treatment of COVID-19; changes in the arsenal of antidiabetic drugs due to martial law; «Management of pharmaceutical care» – inclusion of systematized scientific data on the problem of specialization of information provision; «Reforming the health care system (pharmaceutical subsystem)» – adding information materials to optimize the management of the supply of antidiabetic drugs in view of the systematized measures overcoming the COVID-19 pandemic, epidemics of other genesis, anti-crisis measures in the health care system during the period of martial law; «Education of pharmaceutical specialists (postgraduate stage)» – filling with materials of provision of medicines and pharmaceutical care for patients with COVID-19 also have diabetes mellitus and during martial law.

The structure of the computerized pharmaceutical knowledge base «Pharmaceutical care for patients with diabetes» was substantiated and the directions of its development were worked out in view of the expansion of functional tasks during the COVID-19 pandemic and martial law.

*Електронна адреса для спілкування з авторами: [abojko71@yahoo.com](mailto:abojko71@yahoo.com)  
(Бойко А. І.)*



### **НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ТЕХНОЛОГІЙ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

**Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, діагностичний скринінг, фармакоекономічне моделювання, витрати, рентабельність

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*

### **SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE CONCEPT OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TECHNOLOGIES FOR EARLY DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION**

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, diagnostic screening, pharmacoeconomic modelling, cost, profitability

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) — це рідкісний, прогресуючий розлад, що характеризується високим кров'яним тиском (гіпертензією) в артеріях легенів (легеневій артерії) без видимої причини.

Оскільки симптоми є неспецифічними, а фізичні ознаки можуть бути ледь помітними, хвороба часто діагностується на пізніх стадіях. За останні кілька десятиліть у галузі медичної допомоги за легеневої артеріальної гіпертензії було досягнуто значного прогресу [1]. Зараз патологія визначена краще, відбувся значний прогрес у розумінні патобіологічних механізмів. Визначено фактори ризику, охарактеризовано генетику. Технологічний прогрес дає змогу діагностувати захворювання на ранніх стадіях, а також краще оцінити тяжкість захворювання [2].

Тим не менш, стратегії ранньої діагностики ЛАГ зазвичай не є складовою медичної допомоги пацієнтам, хоча стійкі симптоми вимагають подальшого спостереження відповідно до існуючих рекомендацій [3–5].

Сьогодні все більш актуальними стають скринінгові дослідження для встановлення клінічного діагнозу та мінімізація втрачених можливостей без своєчасної діагностики, особливо у пацієнтів з ідіопатичною формою ЛАГ.

Однак на практиці це поняття часто розширюють, включаючи пацієнтів із помірними симптомами. Між появою симптомів і встановленням діагнозу на ЛАГ можуть пройти роки, тому варто розглянути питання про впровадження скринінгових програм для вчасного виявлення ЛАГ для пацієнтів, для яких ЛАГ береться до уваги за первинної диференційної діагностики.

Отже, питання ранньої діагностики, виявлення пацієнтів із підозрою на ЛАГ та підтвердження діагнозу є вкрай важливим і актуальним питанням сьогодення.

**Мета роботи** – дослідження методики впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії і концептуальне представлення результатів їх впровадження.

### **Матеріали та методи дослідження**

У роботі було використано доступні наукові джерела інформації щодо результатів впровадження діагностичного скринінгу для раннього виявлення

ЛАГ та фармакотерапії у світі. Аналіз вхідних даних було здійснено зі застосуванням системно-оглядового, документального, інформаційного та графічного методів дослідження.

### **Результати дослідження та обговорення**

ЛАГ часто діагностується після значної діагностичної затримки, що призводить до підвищення тиску в легеневій артерії та погіршенню виживаності пацієнтів [6, 7].

За останні два десятиліття було досягнуто значних успіхів у лікуванні ЛАГ і більш ніж вдвічі збільшилася виживаність пацієнтів, але час від появи симптомів до встановлення діагнозу залишається незмінним і становить приблизно два роки [8]. Результати багатьох досліджень показали, що 100% пацієнтів у разі раннього виявлення захворювання були живі через 1 рік порівняно з 75%, яким був поставлений діагноз за клінічними проявами [9].

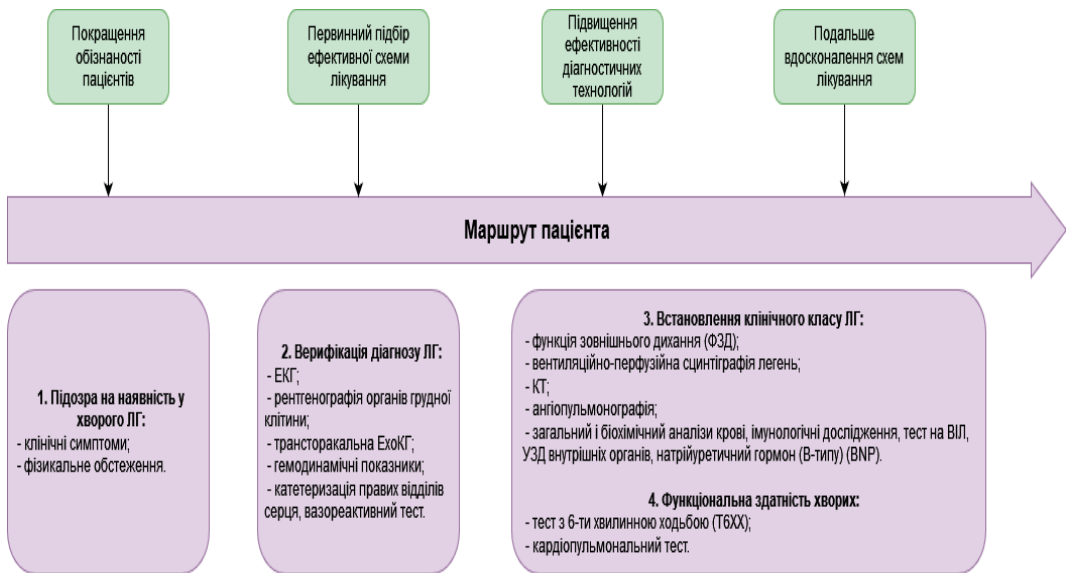
Діагностичний скринінг є відносно унікальною медичною технологією відносно інших медичних втручань, оскільки лише деякі з учасників матимуть позитивний ефект від його проведення, який має компенсувати витрати для всіх обстежених осіб. Діагностичний скринінг можна визначити як систематичне використання діагностичних технологій у осіб із групи ризику для виявлення захворювання до появи симптомів [10].

Хоча ЛАГ вельми впливає на якість життя і потенційно піддається лікуванню, на сьогодні досліджено лише кілька підходів до скринінгу ЛАГ [1, 7].

Скринінг для раннього виявлення ЛАГ виглядає привабливим, оскільки дає змогу вчасно діагностувати захворювання і знизити пов'язані з ним втрати. Водночас скринінг ЛАГ є складною медичною технологією [11]. По-перше, для ефективного скринінгу, що спрямований на попередження розвитку захворювання або зниження смертності невеликої групи осіб, необхідно обстежити велику популяцію, більшість в якій є здоровими. Це призводить до питання балансу витрат на діагностичний скринінг та вигоди, яку він надає. По-друге, значним є питання якості діагностики, яка лежить в основі діагностичного скринінгу. Це підкреслює необхідність виконання структурованого аналізу, який зважає переваги та витрати, які виникають внаслідок впровадження скринінгу. Крім того, діагностична ефективність стратегій ранньої діагностики ЛАГ залишається незрозумілою, оскільки на сьогодні відсутні проспективні дослідження [12]. Більше того, економічні наслідки раннього початку лікування ЛАГ невідомі, хоча така інформація є вкрай необхідною для прийняття рішення про оптимальні та економічно ефективні умови проведення скринінгу ЛАГ. За рекомендаціями адаптованої клінічної настанови «Легенева гіпертензія» [13] визначено декілька ключових діагностичних тестів, на яких має ґрунтуватись діагностичний скринінг на ЛАГ (рис. 1).

Раціональне застосування наявних та нових інструментів скринінгу та діагностики залишається серйозним питанням для ЛАГ, де підходи до ефективного скринінгу та вчасного виявлення необхідні як для безсимптомних пацієнтів, так і для пацієнтів із симптомами, для яких ЛАГ рідко розглядається як мета діагностики. Оскільки у більшості пацієнтів із ЛАГ спостерігається задишка, розвиток спеціалізованої допомоги, де діагностичні дослідження виконують досвідчені спеціалісти систематично та своєчасно, може скоротити час до встановлення діагнозу, а також потенційно дати змогу оцінити вищезазначені скринінгові інструменти.

Розроблення алгоритмів прогнозування для виявлення пацієнтів із високим ризиком ЛАГ має потенційні переваги та надає можливості оцінити економічний вплив діагностичного тестування та лікування, без потенційної упередженості часу, яка існує з використанням сучасних підходів. Окрім того, дані пацієнтів на більш ранній стадії захворювання можуть дати нове розуміння ранніх молекулярних механізмів і висвітлити нові цілі для розроблення лікарських засобів.



**Рис. 1. Маршрут пацієнта для встановлення діагнозу легеневої артеріальної гіпертензії**

Фармакоекономічна оцінка скринінгових програм має на меті комплексну оцінку витрат і наслідків, що охоплюють інформування та відвідування місця проведення скринінгового тесту, інтерпретацію результатів діагностики, рішення про подальше втручання або спостереження та впровадження обраних методів лікування. Для аналізу економічної ефективності скринінгових програм широко використовують моделювання прийняття рішень, це добре підходить для виконання цієї задачі, синтезуючи дані з різних джерел або допущень щодо специфічної інформації, такої як рівень обізнаності, охоплення тестування, характеристики діагностики та ефективність методів лікування [14, 15].

Окрім того, доступним є структурований підхід до аналізу невизначеності, зокрема статистичної невизначеності, коли імовірнісний аналіз чутливості може відображати точність, з якою були оцінені вхідні параметри, впливає на невизначеність результатів економічної ефективності [16]. Фармакоекономічне моделювання програми скринінгу на ЛАГ може стати інструментом для вирішення цього складного методологічного та важливого для системи охорони здоров'я питання, оцінюючи численні варіанти із знаходженням оптимального дизайну [17]. Воно ґрунтується на аналітичному підході, який визначає зв'язок між групою ризику, яка включає як осіб без симптомів, так і з симптомами, технологією діагностичного скринінгу та фармакотерапії, а також проміжними та кінцевими результатами втручання та їх ефективністю (рис. 2).

Представлена концепція уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛАГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниженні показників смертності та підвищенні якості життя. Проблемою, пов'язаною з оцінкою скринінгових програм, є відсутність прямого наочного ефекту від проведення скринінгу. Ефективність і, отже, рентабельність скринінгу сильно залежать від наявних методів лікування та від того, як внутрішні та зовнішні фактори розвиваються та змінюються з часом.

Фармакоекономічна оцінка має враховувати динаміку зовнішнього світу, в якому реалізовано скринінгову програму. Водночас отримання численних доказів ефективності впровадження цих технологій вимагає проведення гнучкого моделювання розвитку та лікування захворювання, а також постійного оновлення інформації за розробленим алгоритмом (рис. 3).

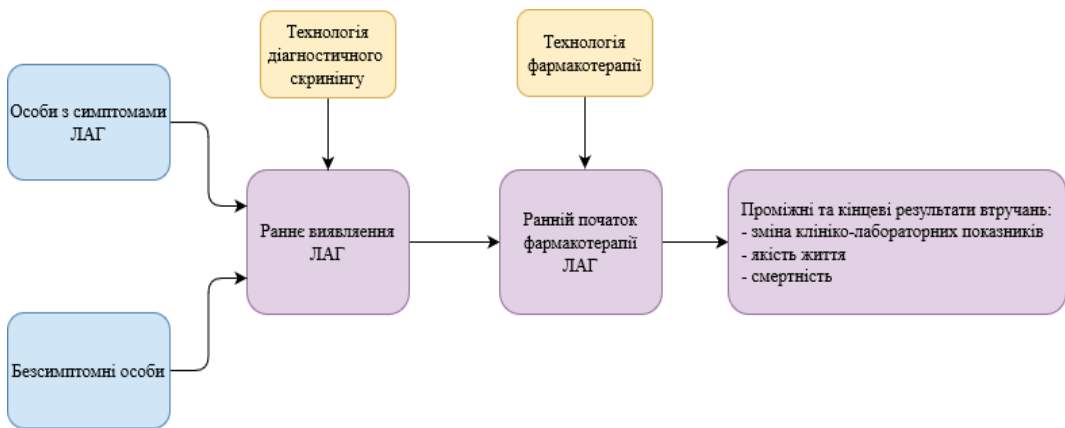


Рис. 2. Концептуальна схема результатів впровадження технологій ранньої діагностики та лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією



Рис. 3. Алгоритм виконання фармакоеконімічного моделювання у разі впровадження технологій ранньої діагностики та лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією

Таким чином, діагностичний скринінг є відносно унікальною медичною технологією відносно інших медичних втручань, оскільки його можна визначити як систематичне використання діагностичних технологій у осіб із групи ризику для виявлення захворювання до появи симптомів [10].

Ідеальний скринінговий тест має мати високу чутливість і специфічність, бути відтворюваним, неінвазивним, недорогим, легкодоступним і його можна здійснювати в умовах, коли його результати можуть бути підтвержені з подальшим наданням специфічної терапії.

## Висновки

1. У дослідженні запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу ЛАГ для визначення її оптимального дизайну.

2. Представлено концепцію, що уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармакотерапії ЛАГ, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниженні показників смертності та підвищенні якості життя. Скринінг ЛАГ у безсимптомних пацієнтів групи ризику та розроблення підходів на основі скринінгу у пацієнтів із симптомами, коли діагноз ЛАГ рідко розглядається, необхідні для підвищення рівня виявлення та скорочення часу встановлення діагнозу. Низка нових інструментів і підходів для скринінгу дають надію на те, що досягнення в діагностиці ЛАГ також вплинуть на ефективність надання медичної допомоги.

## Список використаної літератури

1. *Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Respir. J.* – 2019. – N 54. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
2. *Ende-Verhaar Y. M., Huisman M. V., Klok F. A.* To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Thromb. Res.* – 2017. – N 151. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.026>
3. *Boon G. J. A. M., Bogaard H. J., Klok F. A.* Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: an illustrated review // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – N 4. – P. 958–968. <https://doi.org/10.1002/rth2.12404>
4. *Boon G. J. A. M., Ende-Verhaar Y. M., Bavalia R. et al.* Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study // *Thorax.* – 2021. – N 76. – P. 1002–1009. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216324>
5. *Ende-Verhaar Y. M., Ruigrok D., Bogaard H. J. et al.* Sensitivity of a simple noninvasive screening algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Thieme.* – 2018. – N 2. – P. 89–95. <https://doi.org/110.1055/s-0038-1636537>
6. *Ende-Verhaar Y. M., van den Hout W. B., Bogaard H. J. et al.* Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – N 16. – P. 2168–2174. <https://doi.org/10.1111/jth.14266>
7. *Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. et al.* Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry // *Eur. Respir. J.* – 2018. – N 52. <https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018>
8. *Brown L. M., Chen H., Halpern S. et al.* Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry // *Chest.* – 2011. – N 140. – P. 19–26. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1166>
9. *Humbert M., Yaici A., de Groote P. et al.* Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival // *Arthritis Rheum.* – 2011. – N 63. – P. 3522–3530. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
10. *Behr J., Nathan S. D.* Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment // *Current Opinion in Pulmonary Med.* – 2021. – N 27. – P. 396–404. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000790>
11. *Coquoz N., Weilenmann D., Stolz D. et al.* Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism // *Eur. Respir. J.* – 2018. – N 51. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>

12. Boon G. J. A. M., Huisman M. V., Klok F. A. Why, whom, and how to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2021. – N 47. – P. 692–701. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718925>
13. ДУ «Державний експертний центр МОЗ України». Адаптована клінічна настанова [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_614\\_akn\\_leggipert.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf)
14. Wong W. W., Hong-Ahn T., Feld J. et al. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada // *CMAJ.* – 2015. – N 187. – P. 110–121. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140711>
15. Aronsson M., Svennberg E., Rosenqvist M. et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording // *Europace.* – 2015. – N 17. – P. 1023–1029. <https://doi.org/10.1093/europace/euv083>
16. Alarid F., Enns E., Kuntz K. et al. «Time Traveling Is Just Too Dangerous» but Some Methods Are Worth Revisiting: The Advantages of Expected Loss Curves Over Cost-Effectiveness Acceptability Curves and Frontier // *Value in Health.* – 2019. – N 22. – P. 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.02.008>
17. Akizuki A., Sugimura K., Aoki T. et al. Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension // *Wiley online library.* – 2019. – N 25. – P. 343–457. <https://doi.org/10.1111/resp.13618>

## References

1. Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Respir. J.* – 2019. – N 54. <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
2. Ende-Verhaar Y. M., Huisman M. V., Klok F. A. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Thromb. Res.* – 2017. – N 151. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.12.026>
3. Boon G. J. A. M., Bogaard H. J., Klok F. A. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: an illustrated review // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2020. – N 4. – P. 958–968. <https://doi.org/10.1002/rth2.12404>
4. Boon G. J. A. M., Ende-Verhaar Y. M., Bavalia R. et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study // *Thorax.* – 2021. – N 76. – P. 1002–1009. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216324>
5. Ende-Verhaar Y. M., Ruigrok D., Bogaard H. J. et al. Sensitivity of a simple noninvasive screening algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Thieme.* – 2018. – N 2. – P. 89–95. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636537>
6. Ende-Verhaar Y. M., van den Hout W. B., Bogaard H. J. et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *J. Thromb. Haemost.* – 2018. – N 16. – P. 2168–2174. <https://doi.org/10.1111/jth.14266>
7. Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry // *Eur. Respir. J.* – 2018. – N 52. <https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018>
8. Brown L. M., Chen H., Halpern S. et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry // *Chest.* – 2011. – N 140. – P. 19–26. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1166>
9. Humbert M., Yaici A., de Groote P. et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival // *Arthritis Rheum.* – 2011. – N 63. – P. 3522–3530. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
10. Behr J., Nathan S. D. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment // *Current Opinion in Pulmonary Med.* – 2021. – N 27. – P. 396–404. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000790>
11. Coquoz N., Weilenmann D., Stolz D. et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism // *Eur. Respir. J.* – 2018. – N 51. <https://doi.org/10.1183/13993003.02505-2017>
12. Boon G. J. A. M., Huisman M. V., Klok F. A. Why, whom, and how to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2021. – N 47. – P. 692–701. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718925>
13. ДУ «Державний експертний центр МОЗ України». Адаптована клінічна настанова [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016\\_614\\_akn\\_leggipert.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf)
14. Wong W. W., Hong-Ahn T., Feld J. et al. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada // *CMAJ.* – 2015. – N 187. – P. 110–121. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140711>
15. Aronsson M., Svennberg E., Rosenqvist M. et al. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording // *Europace.* – 2015. – N 17. – P. 1023–1029. <https://doi.org/10.1093/europace/euv083>

16. Alarid F., Enns E., Kuntz K. et al. «Time Traveling Is Just Too Dangerous» but Some Methods Are Worth Revisiting: The Advantages of Expected Loss Curves Over Cost-Effectiveness Acceptability Curves and Frontier // *Value in Health*. – 2019. – N 22. – P. 611–618. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.02.008>

17. Akizuki A., Sugimura K., Aoki T. et al. Non-invasive screening using ventilatory gas analysis to distinguish between chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension // *Wiley online library*. – 2019. – N 25. – P. 343–457. <https://doi.org/10.1111/resp.13618>

Надійшла до редакції 11 жовтня 2022 р.

Прийнято до друку 21 жовтня 2022 р.

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

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

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

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ТЕХНОЛОГІЙ  
РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, діагностичний скринінг, фармакоеконічне моделювання, витрати, рентабельність

А Н О Т А Ц І Я

Легенева артеріальна гіпертензія – це рідкісний, прогресуючий розлад, що характеризується високим кров'яним тиском (гіпертензією) в артеріях легенів (легеневій артерії) без видимої причини.

Оскільки симптоми є неспецифічними, а фізичні ознаки можуть бути ледь помітними, хворобу часто діагностують на пізніх стадіях. За останні кілька десятиліть у галузі легеневої артеріальної гіпертензії було досягнуто значного прогресу. Технологічний прогрес дає змогу діагностувати захворювання на ранніх стадіях, а також точніше оцінити тяжкість захворювання.

Сьогодні все більш актуальними стають скринінгові дослідження для встановлення клінічного діагнозу та мінімізація втрачених можливостей без своєчасної діагностики, особливо у пацієнтів з ідіопатичною формою легеневої артеріальної гіпертензії.

Отже, питання ранньої діагностики, виявлення пацієнтів із підозрою на легеневу артеріальну гіпертензію та підтвердження діагнозу є вкрай важливим і актуальним питанням сьогодення.

Мета роботи – дослідження методики впровадження технологій ранньої діагностики та фармако-терапії легеневої артеріальної гіпертензії і концептуальне представлення результатів їх впровадження.

У роботі було використано доступні наукові джерела інформації щодо результатів впровадження діагностичного скринінгу для раннього виявлення легеневої артеріальної гіпертензії та фармако-терапії у світі. Аналіз вхідних даних було здійснено зі застосуванням системно-оглядового, документального, інформаційного та графічного методів дослідження.

Результат виконаного аналізу інформаційних матеріалів свідчить, що за останні два десятиліття було досягнуто значних успіхів у лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії і більш ніж вдвічі збільшилася виживаність пацієнтів.

З'ясовано, що діагностичний скринінг є відносно унікальною медичною технологією відносно інших медичних втручань, його можна визначити як систематичне використання діагностичних технологій у осіб із групи ризику для виявлення захворювання до появи симптомів.

У дослідженні запропоновано системну концепцію економічної оцінки програми діагностичного скринінгу легеневої артеріальної гіпертензії для визначення її оптимального дизайну.

Водночас, ця концепція уособлює комплексний ефект від впровадження технологій ранньої діагностики та фармако-терапії легеневої артеріальної гіпертензії, який виражається у позитивній динаміці клінічних показників, зниженні показників смертності та підвищенні якості життя.

Слід зауважити, що низка нових інструментів і підходів для проведення діагностичного скринінгу дають надію на те, що досягнення в діагностиці легеневої артеріальної гіпертензії також вплинуть на ефективність надання медичної допомоги.

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*

SCIENTIFIC SUBSTANTIATION OF THE CONCEPT OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS  
OF TECHNOLOGIES FOR EARLY DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY  
ARTERIAL HYPERTENSION

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, diagnostic screening, pharmacoeconomic modelling, cost, profitability

А Б С Т Р А К Т

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive disorder characterized by high blood pressure (hypertension) in the arteries of the lungs (pulmonary artery) for no apparent reason.

Because symptoms are nonspecific and physical signs may be subtle, the disease is often diagnosed at late stages. Over the past few decades, significant progress has been made in the field of pulmonary arterial hypertension. Technological progress allows to diagnose the disease in the early stages, as well as to better assess the severity of the disease.

Today, screening studies are becoming increasingly important to establish a clinical diagnosis and minimize lost opportunities without timely diagnosis, especially in patients with idiopathic PAH.

Therefore, the issue of early diagnosis of patients with suspected PAH and confirmation of the diagnosis is a very important and urgent issue today.

The objective of the paper: to study the methods of implementation of technologies for early diagnosis and pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension and conceptual presentation of the results of their implementation.

The work used available scientific sources of information on the results of the implementation of diagnostic screening for early detection of PAH and pharmacotherapy in the world. The analysis of input data was carried out using systematic, documentary, informational and graphical research methods.

The result of the analysis of information materials showed that over the past two decades, significant progress has been made in the treatment of PAH and more than doubled the survival rate of patients.

It has been found that diagnostic screening is a relatively unique medical technology in relation to other medical interventions and can be defined as the systematic use of diagnostic technologies in individuals at risk to detect the disease before the onset of symptoms.

The study proposes a systematic concept of economic evaluation of the diagnostic screening program for PAH to determine its optimal design.

At the same time, this concept embodies the complex effect of the introduction of technologies for early diagnosis and pharmacotherapy of PAH, which is expressed in the positive dynamics of clinical indicators, reduced mortality and improved quality of life.

It should be noted that a number of new tools and approaches for diagnostic screening give hope that advances in the diagnosis of PAH will also affect the effectiveness of medical care.

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

*(Даценко І. С.)*



С. А. КОТОВ (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),Т. М. ГОНТОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ВМІСТОМ ПОЛІФЕНОЛІВ У РІЗНИХ КОМБІНАЦІЯХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ЇХНЬОЮ АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ АНТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ****Ключові слова:** екстракти череди, глуду, нагідок, комбінації, поліфеноли, антиоксидантна активність, синергізмS. A. KOTOV (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),T. M. GONTOVA (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN THE CONTENT OF POLYPHENOLS IN DIFFERENT COMBINATIONS OF PLANT EXTRACTS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A MULTICOMPONENT HERBAL MEDICINE WITH ANTIALLERGIC EFFECT****Key words:** bur-marigold, calendula, hawthorn extracts, combinations, polyphenols, antioxidant activity, synergism

Зросла поширеність алергійних захворювань в останні десятиліття. Хоча алопатичні ліки, такі як кортикостероїди, антигістамінні препарати, стабілізатори тучних клітин та інгібітори лейкотрієнів є доступними, ці препарати не завжди здатні поліпшувати якість життя пацієнтів. У результаті багато пацієнтів із хронічними алергійними захворюваннями шукають альтернативну медицину, щоб досягти ліпшого контролю над симптомами. Незважаючи на обмежені дані про ефективність та безпеку рослинних препаратів у лікуванні алергійних станів, у всьому світі зростає інтерес до використання альтернативної медицини, зокрема і до лікарських рослин [1]. Традиційна практика використання лікарських рослин у фітотерапії в багатьох частинах світу передбачає призначення комбінацій лікарських рослин із широким спектром дії, які одночасно охоплюють декілька стратегій лікування. Комбінації забезпечують спільну роботу декількох активних складових, що може призвести до адитивного або синергетичного ефекту взаємодії. Термін «синергія» стосується рецептури цілих комбінацій рослин, потенціал яких збільшується або за допомогою адитивних, або синергетичних взаємодій. Майстерність та практика поєднання рослин таким чином – це досвід, що розвивався упродовж багатьох поколінь [2]. Синергетичні взаємодії мають життєво важливе значення у фітотерапії для пояснення труднощів із виділенням єдиного активного інгредієнта та для пояснення ефективності явно низьких доз активних компонентів у рослинному продукті. Ця концепція, відповідно до якої повністю або частково очищений екстракт рослин має перевагу перед окремим ізольованим інгредієнтом, також лежить в основі філософії фітотерапії [3]. Концепція синергії є невід’ємною частиною філософії традиційної китайської медицини (ТКМ). Вважають, що синергетичні взаємодії між рослинами в складних сумішах ТКМ здатні збільшувати біодоступність активних компонентів, сприяти терапевтичним ефектам та/або зменшувати токсичність [4]. Дизайн рослинних сумішей має дотримуватися принципу відповідності, званому «Reiwei», який вимагає розгляду різних взаємозв’язків рослинних інгредієнтів, включаючи синергізм. Базуючись на цьому принципі, різні рослини поєднуються відповідно до правила «Jun–Chen–Zuo–Shi» (також відомого як «Імператор–міністр–помічник–кур’єр») для досягнення бажаних ефектів та/або для мінімізації побічних ефектів. «Jun» – це основна рослина в

суміші з відносно більш високим співвідношенням у складі, безпосередньо спрямована на хворобу; «Chen» – є допоміжною рослиною для підвищення терапевтичного ефекту ключової рослини або для боротьби з супутніми симптомами; «Zuo» зазвичай використовують для зменшення побічних ефектів рослинної суміші; «Shi» – це рослина, яке направляє активні інгредієнти, щоб досягти цільових органів або гармонізувати їх дії [5].

Наведені нами принципи реалізовані під час розроблення багатокомпонентного рослинного засобу антиалергійної дії. Спочатку ми склали список із рослин, які найчастіше використовують для лікування алергії та супровідних захворювань. Далі зі списку для досліджень відбирали рослини на основі таких критеріїв – достатньо вивчена рослина з хімічної точки зору з відомою фармакологічною дією, що росте в Україні і має достатню сировинну базу та якість її регламентована монографіями Державної фармакопеї України (ДФУ). У результаті вибір було зупинено на комбінації череда–нагідки–глід. Останнім критерієм ці рослини повністю задовольняли.

За протиалергійну дію головною відповідальною рослиною у вибраному складі є череда трироздільна (*Bidens tripartita*). Детальний аналіз біологічно активних речовин (БАР) сировини, які відповідають за цей вид активності, наведено в попередній роботі [6]. Другою рослиною у вибраному складі є нагідки лікарські (*Calendula officinalis*), які не є традиційним засобом боротьби з алергією, але мають хорошу доказову базу їх протизапальної дії. Аналіз фармакологічної дії різних класів БАР сировини також наведено в роботі [6], де зазначено про протиалергійну активність кверцетину, імуностимулювальну дію водорозчинних полісахаридів, а також протинабрякову дію похідних фарадіолу, що входять до складу сировини [7]. І третьою сировиною у вибраному складі є глуду листя та квітки. Глікозиди лютеоліну та апігеніну, що є складовими сировини, виявляють, окрім іншого, протиалергійну дію [8], а тритерпени, зокрема олеанолова кислота, урсолова кислота, кратеголова кислота, сприятливо впливають на коронарний кровообіг [9]. Вибраний нами склад рослин узгоджується з філософією ТКМ «Jun–Chen–Zuo–Shi»: череда – це головна рослина, безпосередньо направлена на лікування алергії; нагідки – рослина-помічник, завдяки зокрема і додатковій протиалергійній дії кверцетину, а також вона допомагає в боротьбі зі супутніми симптомами завдяки протизапальній, а також протинабряковій дії, окрім того, враховуючи, що алергія визначається як захворювання, що виникає внаслідок реакції імунної системи на нешкідливий антиген, може бути не зайвою імуностимулювальна активність екстрактів нагідок. Глід гармонізує дію перших 2-х рослин завдяки поліпшенню припливу крові через коронарні артерії до серця, поліпшенню поглинання кисню та підвищенню ефективності його закачування.

Співвідношення вибраних рослин для розроблення протиалергійного рослинного засобу нами було вибрано емпірично, при цьому ми використовували фітохімічний та фітофармакологічний дизайн засобу, що розроблявся [10].

У пошуках кількісного вимірювання синергії запропоновано численні математичні моделі, визначення яких, як правило, здійснюється точним математичним методом, що використовується для його демонстрації. Wagner і Steinke [11] успішно застосували метод ізобол для оцінки синергії між різними сумішами гінголідів А і В (складових гінго білоба), виміряної за допомогою агрегації тромбоцитів. Однак той самий Вагнер у роботі [12] зауважує, що, хоча цей метод може бути придатним для досліджень залежності від дози з двокомпонентними сумішами, він не є правдоподібним методом для застосування до сумішей рослинних екстрактів, які потребують детальних порівняльних досліджень *in vitro* або *in vivo* з окремими компонентами або сумішами та фракціями екстракту або цілими екстрактами. Багато моделей, аналогічних цим вимогам, було розроблено як згаданий вище метод ізобол, але на сьогодні не виявлено жодної для надійної інтерпретації реакцій між складними багатокомпонентними рослинними сумішами. У

роботі [13] запропоновано як попередник більш складних досліджень аналіз з використанням непараметричного статистичного тесту, який, принаймні, вказує, як взаємодіють два або більше екстракти рослин, просто на основі спостережуваних ефектів.

**Метою** цієї роботи було з'ясування можливих синергетичних взаємодій у багатокомпонентному рослинному засобі антиалергійної дії шляхом вивчення кореляції між вмістом біологічно активних сполук у різних комбінаціях рослинних екстрактів та їхньою антиоксидантною активністю.

### **Матеріали та методи дослідження**

#### *Метод отримання випробовуваних сухих екстрактів та їх композицій*

Об'єднані серії череди трироздільної трави, нагідок квіток та глоду листя та квіток було проаналізовано на базі ДП «Фармакопейний центр» на відповідність вимогам відповідних монографій ДФУ. Висушену сировину подрібнювали, після подрібнення сировину просіювали крізь сито 3 000 (ДФУ, 2.9.12). Як екстрагент використовували спирт етиловий 40%-й. Спосіб одержання сухих екстрактів детально описано в роботі [6]. Таким чином, було одержано як індивідуальні екстракти кожної із рослин, так і цільовий комбінований екстракт зі співвідношенням вихідної сировини 6:3:1, антиалергійну активність якого вивчено в роботі [6]. Дво- і трикомпонентні композиції екстрактів одержували змішуванням індивідуальних екстрактів у відповідних співвідношеннях, які були в діапазоні їх можливого вмісту в композиції багатокомпонентного рослинного засобу.

#### *Метод визначення вмісту поліфенольних сполук*

Сумарний вміст фенольних сполук визначали модифікованим методом Фоліна-Чіокалтеу з використанням суміші фосфорно-вольфрамової і фосфорно-молібденової кислот відповідно до загальної статі ДФУ 2.0, 2.8.14 «Визначення танінів у лікарській рослинній сировині» [14]. Як стандарт, на який розраховували вміст поліфенолів, використовували ФСЗ ДФУ пірогалолу. Вимірювання здійснювали на спектрофотометрі HP-8453 UV-VIS, Hewlett Packard (США) за довжини хвилі 760 нм.

#### *Метод визначення антиоксидантної активності неокупроїновим методом*

До наважки екстрактів додавали метанол і нагрівали суміш на водяній бані зі зворотним холодильником. Одержані витяги фільтрували, відбирали відповідні аліквоти і змішували з 1 мл розчину хлориду міді, 1 мл буферного розчину амонію ацетату, 1 мл розчину неокупроїну, 0,9 мл води і залишали на 30 хв у темному місці. Паралельно готували розчин стандарту – Тролоксу (водорозчинного аналога вітаміна Е). Вимірювання виконували на спектрофотометрі HP-8453 UV-VIS, Hewlett Packard (США) за довжини хвилі 450 нм. Значення ТАС розраховували в ммол ТЕ/г (the mmol «trolox equivalent» (ТЕ) антиоксидантної активності в грамі екстракту), а також у г/мл одержаних витягів у перерахунку на стандарт Тролоксу.

#### *Статистичний аналіз*

Кореляцію Пірсона використовували для обчислення взаємозв'язку між вмістом біологічно активних компонентів в екстрактах та їх антиоксидантною активністю. Вміст компонентів та антиоксидантну активність виражали як середнє трьох паралельних вимірів.

### **Результати дослідження та обговорення**

#### *Вибір БАР для вивчення кореляції між їх вмістом та антиоксидантною активністю багатокомпонентного рослинного засобу антиалергійної дії*

У численних дослідах показано, що споживання антиоксидантних продуктів, таких як поліфенольні сполуки, асоціюється зі зниженою ймовірністю астми та симптомів свистячого дихання [15]. Наявність поліфенолів у щоденному раціоні надає їм профіль безпеки та обґрунтовує їх визнання як протиалергійних засобів. Відомо,

що поліфеноли можуть утворювати нерозчинні комплекси з алергенними білками, змінюючи їх структуру або знижуючи її біодоступність. Ці ефекти можуть призвести до неефективної презентації антигену спеціалізованими клітинами, такими як дендритні клітини, і пригнічувати проліферацію Т-клітин і вироблення цитокінів. Таким чином, ці сполуки можуть модулювати різні фази алергії, пригнічувати запалення дихальних шляхів і еозинофілію тканин, запобігати харчовій алергії та контролювати стафілококову інфекцію за atopічної екземи [16].

У попередніх роботах нами вивчено методами ВЕРХ, спектрофотометрії, денситометрії якісний та кількісний вміст у досліджуваних екстрактах череди, нагідок і глоду таких біологічно активних речовин, як флавоноїди, поліфеноли, тритерпени [6]. Зважаючи на відому антиалергійну дію поліфенолів і виходячи з того, що поліфеноли, які присутні в усіх вибраних рослинах, мають антиоксидантну активність, одержані відповідні сухі екстракти, а також їх дво- та трикомпонентні суміші було проаналізовано на вміст поліфенолів (результати наведено в табл. 1).

Т а б л и ц я 1

**Результати визначення вмісту поліфенолів у випробовуваних екстрактах**

Екстракти та їх комбінації	Поліфеноли	
	знайдено, %	% від теоретично розрахованого
Екстракт череди (Ч)	5,51 ± 0,09*	–
Екстракт нагідок (Н)	3,42 ± 0,04	–
Екстракт глоду (Г)	7,04 ± 0,07	–
Екстракт Ч + Н 1:0,5/67:33	4,54 ± 0,06	94,3
Екстракт Ч + Н 1:1/50:50	4,25 ± 0,08	95,2
Екстракт Ч + Г 1:0,1/91:9	5,47 ± 0,09	96,6
Екстракт Ч + Г 1:0,5/67:33	5,71 ± 0,11	94,1
Екстракт Н + Г 1:0,1/91:9	3,73 ± 0,05	99,1
Екстракт Н + Г 1:0,5/67:33	4,54 ± 0,08	98,3
Екстракт Ч + Н + Г (6:3:1 частин сировини) 1:0,8:0,25/49:39:12**	5,03 ± 0,10	102,8
Екстракт Ч + Н + Г (6:2:2 частин сировини) 1:0,5:0,5/50:25:25	5,36 ± 0,08	99,1
Екстракт Ч + Н + Г (7:2,5:0,5 частин сировини) 1:0,5:0,1/63:31:6	5,06 ± 0,09	101,9
Екстракт Ч + Н + Г (6:3,5:0,5 частин сировини) 1:1:0,1/48:48:4	4,48 ± 0,07	96,9
Екстракт Ч + Н + Г (5:3,5:1,5 частин сировини) 1:1:0,5/40:40:20	4,99 ± 0,08	99,7

Примітка: \* –  $n = 3, \pm SD$ ; \*\* – X:Y:Z/X1:Y1:Z1 – співвідношення екстрактів у комбінованому екстракті/співвідношення частин екстрактів у цій комбінації, у % (необхідне для розрахунку теоретично розрахованих значень).

Як випливає з табл. 1, максимальну кількість поліфенолів визначено в екстракті глоду (7,04%), далі йде екстракт череди (5,51%) і далі – екстракт нагідок – 3,42%, що корелює зі вмістом флавоноїдів у сировині: у глода листі та квітках – не менше 2% суми флавоноїдів, у череди траві – не менше 1,0%, а у нагідок квітках – не менше 0,4%. Також, як видно із табл. 1, знайдений вміст поліфенолів у комбінаціях екстрактів добре співпадає із теоретичним вмістом, розрахованим із врахуванням конкретних співвідношень екстрактів у комбінації.

Після фітохімічного аналізу випробовувані екстракти, а також різні їх комбінації оцінювали *in vitro* на антиоксидантну активність.

Методів визначення антиоксидантної активності (ТАС) існує достатньо багато, найбільш популярними серед них є ABTS/TEAC, FRAP, DPPH, Folin-Ciocalteu і CUPRAC [17]. CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity assay) ґрунтується на здатності антиоксидантів взаємодіяти з комплексом Cu(II)–неокупроїн. При цьому Cu(II) відновлю-

ється до Cu(I) і утворює з неокупроїном забарвлений комплекс (максимум поглинання в області 450 нм). Перевагою цього методу є те, що реагент CUPRAC є селективним, він набагато більш стабільний і легкодоступний, чим реагенти з хромогенними радикалами; метод передбачає мінімальну пробопідготовку; окислювально-відновлювальна реакція проявляється за рН, близькому до фізіологічного (рН 7 буфера ацетату амонію), на відміну від нереалістичних кислих умов (рН 3,6) у методі FRAP або, навпаки, лужних умов у методі Folin-Ciocalteu. У більш кислих умовах, ніж фізіологічний рН, відновлювальна здатність може бути пригнічена через протонування фенольних сполук, тоді як у більш лужних умовах протонна дисоціація фенольних сполук (у формі фенолятів) навпаки може завищувати відновлювальну здатність зразка [18].

Враховуючи це, антиоксидантну активність чистих екстрактів та їх різних комбінацій визначали CUPRAC методом, результати наведено у табл. 2. Із одержаних результатів визначення антиоксидантної активності чистих екстрактів та їх різних комбінацій неокупроїновим методом можна зробити такі висновки: при додаванні до екстракту череди екстракту нагідок антиоксидантна активність очікувано зменшується (чим більше додано, тим більше зменшується), оскільки екстракт нагідок показує в 2,5 рази меншу активність, ніж екстракт череди, тобто спостерігається адитивний ефект.

Т а б л и ц я 2

**Антиоксидантна активність випробовуваних екстрактів, визначена неокупроїновим методом**

Екстракти та їх комбінації	ТАС, ммолТЕ/г	ТАС, г/мл	Знайдено, % від очікуваного**	Змінення активності при змінненні співвідношення компонентів, %
Екстракт череди (Ч)	0,973 ± 0,032*	0,244 ± 0,008	–	–
Екстракт нагідок (Н)	0,491 ± 0,025	0,115 ± 0,006	–	–
Екстракт глоду (Г)	1,238 ± 0,044	0,309 ± 0,011	–	–
Екстракт Ч + Н 1:0,5/67:33	0,769 ± 0,029	0,193 ± 0,007	95,68	79,1 щодо череди
Екстракт Ч + Н 1:1/50:50	0,699 ± 0,026	0,175 ± 0,006	97,54	71,9 щодо череди
Екстракт Ч + Г 1:0,1/91:9	1,002 ± 0,039	0,251 ± 0,010	100,64	103,0 щодо череди
Екстракт Ч + Г 1:0,5/67:33	1,173 ± 0,045	0,294 ± 0,012	110,61	120,5 щодо череди
Екстракт Н + Г 1:0,1/91:9	0,485 ± 0,022	0,121 ± 0,006	95,54	105,3 щодо нагідок
Екстракт Н + Г 1:0,5/67:33	0,668 ± 0,029	0,167 ± 0,007	96,03	130,3 щодо нагідок
Екстракт Ч + Н + Г (6:3:1 частин сировини) 1:0,8:0,25/49:39:12**	0,790 ± 0,032	0,201 ± 0,008	100,30	–
Екстракт Ч + Н + Г (6:2:2 частин сировини) 1:0,5:0,5/50:25:25	0,901 ± 0,035	0,226 ± 0,009	98,86	112,1 щодо Ч + Н + Г (6:3:1)
Екстракт Ч + Н + Г (7:2,5:0,5 частин сировини) 1:0,5:0,1/63:31:6	0,801 ± 0,033	0,204 ± 0,008	98,77	101,4 щодо Ч + Н + Г (6:3:1)
Екстракт Ч + Н + Г (6:3,5:0,5 частин сировини) 1:1:0,1/48:48:4	0,698 ± 0,028	0,185 ± 0,007	98,71	91,8 щодо Ч + Н + Г (6:3:1)
Екстракт Ч + Н + Г (5:3,5:1,5 частин сировини) 1:1:0,5/40:40:20	0,792 ± 0,034	0,198 ± 0,009	96,50	98,5 щодо Ч + Н + Г (6:3:1)

П р и м і т к а: \* –  $n = 3, \pm SD$ ; \*\* – X:Y:Z/X1:Y1:Z1 – співвідношення екстрактів у комбінованому екстракті/співвідношення частин екстрактів у цій комбінації, у % (необхідне для розрахунку очікуваних значень).

У разі додавання до екстракту череди екстракту глоду антиоксидантна активність збільшується за співвідношення 1:0,5 (120% по відношенню до екстракту череди), а також для цього співвідношення спостерігається збільшення (110,6%) порівняно з очікуваним (теоретично розрахованим), що може бути приводом для припущення синергізму для такої комбінації. У комбінації нагідки–глід очікувано спостерігається збільшення антиоксидантної активності (співвідношення 1:0,5 показує збільшення на 130% порівняно з активністю чистого екстракту нагідок), що також пояснюється тим, що екстракт глоду виявляє майже у 3 рази більшу активність, ніж екстракт нагідок.

Стосовно трикомпонентних комбінацій виявлено, що тільки комбінація Ч + Н + Г (1:0,5:0,5) показує більшу активність (112%), ніж цільовий екстракт Ч + Н + Г (1:0,8:0,25), всі інші комбінації проявляють дещо меншу або таку саму антиоксидантну активність. У цілому можна зробити висновок, що всі аналізовані трикомпонентні композиції, які охоплюють діапазон можливих варіацій компонентів у багатокомпонентному рослинному засобі, що розробляється, проявляють антиоксидантну активність у межах цих можливих варіацій ( $\pm 10\%$ ). Для з'ясування достовірних синергетичних взаємодій усіх компонентів необхідні додаткові детальні дослідження *in vivo* як з окремими екстрактами, так і різними їх сумішами.

Одержані результати було статистично оброблено, а саме вивчено лінійну залежність (рисунок, рівняння  $Y = 1,7599 + 15,3787X$ ,  $R = 0,95968$ , де  $Y$  – вміст поліфенолів, %;  $X$  – антиоксидантна активність ТАС, г/мл), а також проведено розрахунок кореляційної залежності між вмістом поліфенолів у досліджуваних комбінаціях і знайденою антиоксидантною активністю, використовуючи коефіцієнт Пірсона. Виявлено сильну позитивну кореляцію між даними характеристиками (коефіцієнт кореляції Пірсона,  $r = 0,956365$ ,  $t_r = 11,33886$ ,  $t_{\text{крит}} = 3,055$  за  $p < 0,01$ ,  $t_r > t_{\text{крит}}$ , відповідно залежність є статистично значущою; де  $r$  – коефіцієнт рангової кореляції Пірсона,  $t_r$  – значимість коефіцієнта).

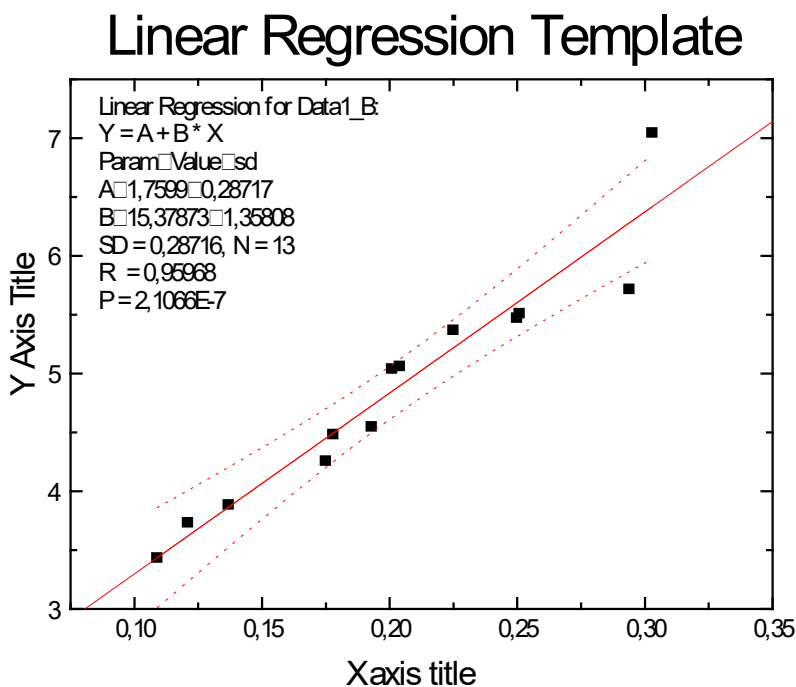


Рис. Графік залежності антиоксидантної активності екстрактів від вмісту поліфенолів

## Висновки

1. Вивчено кореляцію між вмістом біологічно активних сполук у різних комбінаціях рослинних екстрактів та їх антиоксидантною активністю багатокомпонентного рослинного засобу антиалергійної дії.

2. У двокомпонентних комбінаціях екстрактів череди, глоду, нагідок виявлено адитивний ефект під час визначення їхньої антиоксидантної активності, і тільки для комбінації екстракт череди:екстракт глоду 1:0,5 зроблено припущення про наявність синергетичного ефекту.

3. Усі аналізовані трикомпонентні композиції, які охоплювали діапазон можливих варіацій компонентів у багатокомпонентному рослинному засобі, виявляли антиоксидантну активність у межах цих можливих варіацій ( $\pm 10\%$ ).

4. Під час розрахунку кореляційної залежності між вмістом поліфенолів у досліджуваних комбінаціях і знайденою їхньою антиоксидантною активністю, використавши коефіцієнт Пірсона, виявлена сильна позитивна кореляція між цими характеристиками.

## Список використаної літератури

1. *Cota Betania B., Bertollo Caryne M., De Oliveira Djalma M.* Anti-Allergic Potential of Herbs and Herbal Natural Products. Activities and Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. – 2013. – V. 7, N 1. – P. 26–56. <https://doi.org/10.2174/187221413804660935>

2. *Caesar Lindsay K., Cech Nadja B.* Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2 // Natural Product Reports. – 2019. – V. 36. – P. 869–888. <https://doi.org/10.1039/c9np00011a>

3. *Williamson E. M.* Synergy and other interactions in phytomedicines // Phytomedicine. – 2001. – V. 5. – P. 401–409. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060>

4. *Jia W., Gao W. Y., Yan Y. Q. et al.* The rediscovery of ancient Chinese herbal formulas // Phytother. Res. – 2004. – V. 18, N 8. – P. 681–686. <https://doi.org/10.1002/ptr.1506>

5. *Zhou X., Seto S. W., Chang D. et al.* A Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research // Front. Pharmacol. – 2016. – V. 7. – 201 p. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00201>

6. *Kotov S., Gontova T., Kononenko N. et al.* Phytochemical analysis and anti-allergic activity of a combined herbal medicine based on bur-marigold, calendula and hawthorn // Pharmacia. – 2022. – V. 69, N 1. – P. 237–247. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e77624>

7. *Schneider F., Reichembach Danski M. T., Vayego S. A.* Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial // J. School Nursing USP. – 2015. – V. 49, N 2. – P. 220–226.

8. *Ngoc P. C.* Water-Based Extraction of Bioactive Principles from Hawthorn, Blackcurrant Leaves and Chrysanthellum Americanum: from Experimental Laboratory Research to Homemade Preparations. – Analytical chemistry. Université Montpellier, France. – 2020. – 328 p. NNT: 2020MONT051

9. *Williamson E., Driver S., Baxter K.* Stockley's herbal medicines interactions. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 432 p.

10. *Котов С. А., Гонтова Т. М., Котов А. Г.* Аспекти проектування комбінованого засобу поліфункціональної дії на основі лікарської рослинної сировини // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 5. – С. 57–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.06>

11. *Wagner H.* New approach in phytopharmacological research // Pure Appl. Chem. – 1999. – V. 71, N 9. – P. 1649–1654. <https://doi.org/10.1351/pac199971091649>

12. *Wagner H.* Natural products chemistry and phytomedicine in the 21st century: New developments and challenges // Pure and Applied Chemistry. – 2005. – V. 77, N 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1351/pac200577010001>

13. *Pendry Barbara Ann.* Analysis of selected medicinal plants as antioxidants with therapeutic potential for treating diseases related to free radical damage. A thesis for the degree of Doctor of Philosophy. – Middlesex University. – 2005. – 282 p.

14. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с. ISBN 978-96697390-0-1

15. *Allan K., Devereux G.* Diet and asthma: Nutrition implications from prevention to treatment // J. Am. Diet. Assoc. – 2011. – V. 111. – P. 258–268.

16. *Singh A., Holvoet S., Mercenier A.* Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases // Clin. Exp. Allergy. – 2011. – V. 41. – P. 1346–1359.

17. *Ayse Karadag, Beraat Ozcelik, Samim Saner.* Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities // Food Anal. Methods. – 2009. – V. 2. – P. 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12161-008-9067-7>

18. *Mustafa Özyürek, Kubilay Güçlü, Esmâ Tütem et al.* A comprehensive review of CUPRAC methodology // Analytical Methods. – 2011. – V. 3. – P. 2439–2453. <https://doi.org/10.1039/c1ay05320e>

## References

1. Cota Betania B., Bertollo Caryne M., De Oliveira Djalma M. Anti-Allergic Potential of Herbs and Herbal Natural Products. Activities and Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. – 2013. – V. 7, N 1. – P. 26–56. <https://doi.org/10.2174/187221413804660935>
2. Caesar Lindsay K., Cech Nadja B. Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2 // Natural Product Reports. – 2019. – V. 36. – P. 869–888. <https://doi.org/10.1039/c9np00011a>
3. Williamson E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines // Phytomedicine. – 2001. – V. 5. – P. 401–409. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060>
4. Jia W., Gao W. Y., Yan Y. Q. et al. The rediscovery of ancient Chinese herbal formulas // Phytoter. Res. – 2004. – V. 18, N 8. – P. 681–686. <https://doi.org/10.1002/ptr.1506>
5. Zhou X., Seto S. W., Chang D. et al. A Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research // Front. Pharmacol. – 2016. – V. 7. – 201 p. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00201>
6. Kotov S., Gontova T., Kononenko N. et al. Phytochemical analysis and anti-allergic activity of a combined herbal medicine based on bur-marigold, calendula and hawthorn // Pharmacia. – 2022. – V. 69, N 1. – P. 237–247. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e77624>
7. Schneider F., Reichembach Danski M. T., Vayego S. A. Usage of Calendula officinalis in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial // J. School Nursing USP. – 2015. – V. 49, N 2. – P. 220–226.
8. Ngoc P. C. Water-Based Extraction of Bioactive Principles from Hawthorn, Blackcurrant Leaves and Chrysanthellum Americanum: from Experimental Laboratory Research to Homemade Preparations. – Analytical chemistry. Université Montpellier, France. – 2020. – 328 p. NNT: 2020MONT051
9. Williamson E., Driver S., Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 432 p.
10. Kotov S. A., Gontova T. M., Kotov A. G. Aspekty proektuvannya kombinovanogo zasobu polifunkcionalnoi dii na osnovi likarskoi roslynnoi syrovyny // Farmats. zhurn. – 2021. – T. 76, № 5. – S. 57–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.06>
11. Wagner H. New approach in phytopharmacological research // Pure Appl. Chem. – 1999. – V. 71, N 9. – P. 1649–1654. <https://doi.org/10.1351/pac199971091649>
12. Wagner H. Natural products chemistry and phytomedicine in the 21st century: New developments and challenges // Pure and Applied Chemistry. – 2005. – V. 77, N 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1351/pac200577010001>
13. Pendry Barbara Ann. Analysis of selected medicinal plants as antioxidants with therapeutic potential for treating diseases related to free radical damage. A thesis for the degree of Doctor of Philosophy. – Middlesex University. – 2005. – 282 p.
14. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» – 2015. – T. 1. – 1128 s. ISBN 978-96697390-0-1 ISBN 978-96697390-0-1
15. Allan K., Devereux G. Diet and asthma: Nutrition implications from prevention to treatment // J. Am. Diet. Assoc. – 2011. – V. 111. – P. 258–268.
16. Singh A., Holvoet S., Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases // Clin. Exp. Allergy. – 2011. – V. 41. – P. 1346–1359.
17. Ayse Karadag, Beraat Ozcelik, Samim Saner. Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities // Food Anal. Methods. – 2009. – V. 2. – P. 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12161-008-9067-7>
18. Mustafa Özyürek, Kubilay Güçlü, Esma Tütem et al. A comprehensive review of CUPRAC methodology // Analytical Methods. – 2011. – V. 3. – P. 2439–2453. <https://doi.org/10.1039/c1ay05320e>

Надійшла до редакції 10 жовтня 2022 р.

Прийнято до друку 21 жовтня 2022 р.

C. A. Котов (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),

T. M. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ВМІСТОМ ПОЛІФЕНОЛІВ У РІЗНИХ КОМБІНАЦІЯХ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ЇХНЬОЮ АНТИОКСИДАНТНОЮ АКТИВНІСТЮ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РОСЛИННОГО ЗАСОБУ АНТИАЛЕРГІЙНОЇ ДІЇ

**Ключові слова:** екстракти череди, глоду, нагідок, комбінації, поліфеноли, антиоксидантна активність, синергізм

## А Н О Т А Ц І Я

Комбінації лікарських рослин забезпечують спільну роботу декількох активних складових, що може призвести до адитивного або синергетичного ефекту. Нами вибрано комбінацію череда–нагідки–глід для одержання рослинного засобу антиалергійної дії, в якій череда – це головна рослина, направлена на лікування алергії, нагідки – рослина-помічник, яка допомагає в боротьбі зі супутніми симптомами, а глід гармонізує дію перших двох рослин.

Мета – з'ясування можливих синергетичних взаємодій у багатокомпонентному рослинному засобі антиалергійної дії шляхом вивчення кореляції між вмістом поліфенолів у різних комбінаціях рослинних екстрактів та їхньою антиоксидантною активністю.



Було одержано як індивідуальні екстракти череди трави, нагідок квіток та глоду листя та квіток, так і цільовий комбінований екстракт зі співвідношенням сировини (6:3:1). Дво- і трикомпонентні композиції екстрактів одержували змішуванням екстрактів у відповідних співвідношеннях. Вміст поліфенолів визначали відповідно до ДФУ 2.0, 2.8.14. Антиоксидантну активність екстрактів визначали неокупроїновим методом. Для обчислення взаємозв'язку між вмістом поліфенолів в екстрактах та їхньою антиоксидантною активністю використовували кореляцію Пірсона.

В екстракті глоду визначена максимальна кількість поліфенолів (7,2%), менше в екстракті череди (5,5%) і в екстракті нагідок (3,4%). У разі додавання до екстракту череди екстракту нагідок антиоксидантна активність очікувано зменшується, тобто спостерігається адитивний ефект; для комбінації екстракт череди/екстракт глоду 1:0,5 спостерігається збільшення антиоксидантної активності (110,6%) порівняно з очікуваним значенням, що припускає синергізм; для комбінації екстракт нагідок/екстракт глоду очікувано спостерігається збільшення активності. Для трикомпонентних комбінацій виявлено, що тільки комбінація череда/нагідки/глід 1:0,5:0,5 має більшу активність (112%), ніж цільовий екстракт, всі інші комбінації виявляють антиоксидантну активність у межах можливих варіацій ( $\pm 10\%$ ) компонентів. Виявлено сильну позитивну кореляцію між вмістом поліфенолів у досліджуваних комбінаціях і знайденою їхньою антиоксидантною активністю, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

Вивчено кореляцію між вмістом поліфенолів у різних комбінаціях рослинних екстрактів та їхньою антиоксидантною активністю багатокомпонентного рослинного засобу антиалергічної дії. У двокомпонентних комбінаціях виявлено адитивний ефект під час визначення їхньої антиоксидантної активності, і тільки для комбінації екстракт череди/екстракт глоду 1:0,5 зроблено припущення про наявність синергетичного ефекту. Усі трикомпонентні комбінації виявляли антиоксидантну активність в межах можливих варіацій ( $\pm 10\%$ ) компонентів у рослинному засобі. Виявлена сильна позитивна кореляція між вмістом поліфенолів у досліджуваних комбінаціях та їхньою антиоксидантною активністю.

S. A. Kotov (<https://orcid.org/0000-0001-5154-0961>),  
T. M. Gontova (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN THE CONTENT OF POLYPHENOLS IN DIFFERENT COMBINATIONS OF PLANT EXTRACTS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY OF A MULTICOMPONENT HERBAL MEDICINE WITH ANTIALLERGIC EFFECT

**Key words:** bur-marigold, calendula, hawthorn extracts, combinations, polyphenols, antioxidant activity, synergism

#### А Б С Т Р А К Т

Combinations of medicinal plants ensure the collective work of several active components, which can lead to an additive or synergistic effect. We have chosen the bur-marigold-calendula-hawthorn combination to obtain an antiallergic herbal medicine, in which the bur-marigold is the main plant, calendula is a helper plant that helps in the fight against accompanying symptoms, and hawthorn harmonizes the action of the first 2 plants.

The aim of the work – the study of possible synergistic interactions in a multicomponent herbal antiallergic preparation by calculating the correlation between the content of polyphenols in various combinations of plant extracts and their antioxidant activity.

Both individual extracts of a bur-marigold herb, calendula flowers and hawthorn leaves and flowers and a combined target extract with the ratio of herbal drugs (6:3:1) were obtained. Two and three component compositions were obtained by mixing extracts in appropriate ratios. The content of polyphenols was determined by SPhU 2.0, 2.8.14. The antioxidant activity was determined by the neocuproin method. The Pearson Correlation was used to calculate the relationship between the content of polyphenols in extracts and their antioxidant activity.

The maximum amount of polyphenols was found in the hawthorn extract (7.2%), in the bur-marigold extract – 5.5%, and in the calendula extract – 3.4%. When adding calendula extract to the bur-marigold extract, the antioxidant activity was expected to decrease, thus an additive effect is observed; for the combination of bur-marigold /hawthorn 1:0.5, an increase in antioxidant activity (110.6%) was observed compared to the expected value, which may be synergism; for the combination of calendula/hawthorn, an increase in activity was observed. For 3-component combinations, it was found that only the combination of bur-marigold/calendula/hawthorn 1:0.5:0.5 showed greater activity (112%) than the target extract, all others combinations showed activity within the limits of possible variations ( $\pm 10\%$ ) of the components. When calculating the correlation between the content of polyphenols in the combinations and their activity using the Pearson coefficient, a strong positive correlation was found.

The correlation between the content of polyphenols in various combinations of plant extracts and their antioxidant activity of a multicomponent herbal antiallergic preparation was studied. In 2-component combinations an additive effect was found when determining antioxidant activity, and an assumption was made about the ability of a synergism only for a combination of bur-marigold/hawthorn 1:0.5. All analyzed 3-component compositions showed antioxidant activity within the limits of possible variations ( $\pm 10\%$ ) of the components. A strong positive correlation was found between the content of polyphenols in the combinations and their activity.

*Електронна адреса для листування з авторами: <dr.snuffff@gmail.com  
(Котов С. А.)*

М. В. ОГЛОБЛІНА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,  
І. В. БУШУЄВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,  
В. В. ПАРЧЕНКО <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> *Медичний інститут Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили, м. Миколаїв*

<sup>2</sup> *Запорізький державний медичний університет*

## **ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВПЛИВУ РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК**

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, функціональні замісники, біологічна активність  
сполук

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

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

V. V. PARCHENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

<sup>2</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

## **REVIEW OF THE RESEARCH ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT FUNCTIONAL SUBSTITUENTS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES ON THE COMPOUNDS BIOLOGICAL PROPERTIES**

**Key words:** 1,2,4-triazole, functional substituents, biological activity of compounds

На думку багатьох учених, похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом органічних сполук. Зумовлено це, перш за все, можливістю різної хімічної модифікації фрагмента 1,2,4-триазолу за рахунок приєднання типових фармакофорів, що сприяє розширенню арсеналу нових молекул. Значна кількість похідних 1,2,4-триазолу виявляє біологічні властивості, що позитивно впливає на подальший процес впровадження найперспективніших речовин. Серед похідних 1,2,4-триазолу знайдено сполуки, які мають протизапальну, протимікробну, антивірусну, антидепресивну активність тощо. Цілеспрямований синтез нових молекул за рахунок комп'ютерного прогнозу допомагає скоротити як синтетичні, так і біологічні випробування зазначених похідних.

Триазоли та їх гетероциклічні аналоги представляють сполуки, які містять у своєму складі певну кількість атомів нітрогену, виявляючи при цьому властивості типових фармакофорів. Їх похідні легко синтезуються, можуть перетворюватися на різні біологічно активні молекули [1]. Хімічне моделювання похідних 1,2,4-триазолу дає змогу цілеспрямовано отримувати сполуки з необхідними біологічними властивостями, враховуючи також показники токсичності нових молекул [2, 10]. Поступове прогнозоване введення до молекули похідних 1,2,4-триазолу різних замісників зумовлює появу нових видів біологічної активності [3], у деяких випадках це призводить до збільшення вже існуючих показників активності [4]. Хімічна модифікація сполук за рахунок зміни замісників навколо фрагмента 1,2,4-триазолу принципово змінює вид біологічної активності нових молекул [2, 5]. Саме такий підхід було обрано більшістю науковців як перспективний щодо пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу [6].

**Метою** роботи було здійснення аналізу впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

## Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

## Результати дослідження та обговорення

На підставі аналізу джерел літератури встановлено, що багато науковців займаються дослідженнями впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

Колективом науковців Запорізького державного медичного університету доведено, що в ряду алкілпохідних 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофіліну більшість сполук виявили протимікробну та протигрибкову активність [5]. Уведення за четвертим положенням 1,2,4-триазолу фенільного радикала та приєднання карбоксильної групи підвищує протимікробну активність. Встановлено, що амоній 2-(5-((теофілін-7-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат виявився активним щодо *Staphylococcus aureus* [5]. Іншим колективом авторів досліджено протимікробну та протигрибкову активність оригінальних молекул на основі триазолу, β-лактамів та жовчних кислот [1]. Більшість сполук виявились активними. Також слід зазначити перспективний напрям пошуку протимікробних агентів серед S-заміщених 4-алкіл-5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазолів [6]. Вітчизняними авторами доведено, що наявність двох фрагментів 1,2,4-триазолу в одній молекулі суттєво підвищує антимікробну активність. Поєднання 1,2,4-триазолу з фрагментом фурану призводить до появи серії нових молекул, які мають протимікробну активність, при цьому додаткове введення атома бромів за фурановим фрагментом підсилює антимікробну дію [7]. Окремої уваги заслуговують сполуки, утворені за рахунок поєднання 1,2,4-триазолу та фторфенільних замісників [8]. Ними також доведено, що саме 2-фторфенільний залишок зумовлює найвищу протимікробну активність сполук [8]. Щодо інших похідних 1,2,4-триазолу, привертає увагу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, який виявляє високу протимікробну та протигрибкову активність та може використовуватися при лікуванні дерматомікозів у тварин [9].

Оригінальні молекули було синтезовано колективом закордонних науковців [2]. Встановлено, що у ряду 6-заміщених-[3-R-проп-2-енамідо]бензотіазолів знайдено сполуки з високими показниками протисудомної дії [2]. Доведено, що саме перехід до біциклічних похідних сприяє підвищенню активності. Цікаві структурні перетворення у ряду нових похідних 1,2,4-триазолу пропонують науковці з Індії [3]. Автори доводять, що саме хлоро-, нітро-, метокси-, гідрокси- та бромозаміщені 1,2,4-триазолів виявляють високу аналгетичну активність, а диметиламіно-, фуран- та фенілзаміщені мають помірну аналгетичну дію [3]. Колективом корейських науковців синтезовано серію нових похідних 1,2,4-триазолу, які містять сульфамідні фрагменти та здатні інгібувати фермент 11β-HSD1, а це, відповідно, вказує на можливість антидіабетичної активності [4]. Заслугове на увагу оригінальний метод поєднання синтонів 1,2,4-триазол-3-тіолу та теофіліну щодо синтезу нових похідних 7>-((3-тіо-4-метил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну [10]. За результатами дослідження актопротективних властивостей синтезованих сполук встановлено, що найперспективнішими виявились дві сполуки: 7>-((5-(2-гідроксіетілтіо)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофілін та 2-((5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N>-(3,4-дифлуоробензіліден)ацетогідразид, які збільшували тривалість примусового плавання шурів із навантаженням порівняно з контрольною групою на 14,31% та 12,14% відповідно [10].

Модифікація похідних 7>-((3-тіо-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну до N>-(2-(5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетил)ізонікотиногідазину сприяє появі протитуберкульозних властивостей у сполуки [11]. Вітчизняними науковцями у 2018 р. у ряді дослідів встановлено, що підшкірне введення N>-(2-(5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетил)ізонікотиногідазу у дозі 10 мг/кг маси тварини призводить до зникнення специфічних і неспецифічних проявів запалення в легенях, печінці, нирках, селезінці [11]. Зміна функціональних замісників навколо 1,2,4-триазолу на піразол замість теофіліну впливає на появу антирадикальних властивостей у відповідних S-похідних 5-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів [12]. Поєднання двох фрагментів 1,2,4-триазолу в одній молекулі позитивно впливає на біологічні властивості сполук [13]. Науковцями досліджено антигіпоксичну активність біс-похідних 1,2,4-триазолу [13]. Доведено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он перевищує антигіпоксичну активність мексидолу та збільшує тривалість життя щурів [13]. Серед нових хіральних 1,2,4-триазолів знайдено серію сполук із протипухлинною активністю [14]. Колектив науковців із Туреччини довів, що поєднання 1,2,4-триазолу з ароматичними та аліфатичними замісниками сприяє появі протизапальних властивостей у сполук [15]. Таким чином, 5-арил-3-алкілтіо-1,2,4-триазоли та відповідні їм сульфони виявили найкращі показники протизапальної активності [15]. Деякі похідні 1,2,4-триазолу, які містять фторфенільні замісники, виявились потужними регуляторами росту рослин і впливають на показники врожайності різних сільськогосподарських культур [16].

Єгипетським колективом дослідників у 2019 р. вперше було розроблено та синтезовано серію похідних 1,2,4-триазолу, де як вихідну речовину було використано етил 2-((5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат [17]. Сполуки виявились досить активними щодо вірусу простого герпесу-1 (HSV-1) [17]. Перехід до 1,2,4-триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]гіадіазинів за рахунок хімічної модифікації молекул [18] сприяє появі протівірусної активності до вірусу японського енцефаліту (JEV) та HSV-1 [18]. Науковцями із Сианьського університету Цзяотун Китаю також синтезовано серію нових похідних 2-(2-(2,4-дихлорфеніл)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N-арилацетаміду як потужних інгібіторів ВІЛ-1 [19].

Як відомо, рак підшлункової залози є агресивним раком, оскільки він переважно виявляється на пізніх стадіях розвитку, що ускладнює лікування [20]. Авторами створено моделі QSAR із використанням двадцяти трьох молекул похідних 1,2,4-триазолу щодо протиракової активності. Одержані результати свідчать про валідацію та добру якість моделей 2D-QSAR [20]. Серед похідних 1,2,4-гіадіазол-1,2,4-триазолів за допомогою QSAR-аналізу знайдено серію сполук, які потенційно можуть мати протиракову активність щодо раку легень людини [21]. Використання молекулярного докінга дало змогу встановити афінність відповідних похідних 1,2,4-триазолу щодо кінази ракової клітини [21]. Високі показники протигрибкової активності щодо збудників хвороб рослин демонструють нові похідні 1,2,4-триазолу у концентрації 50 мкг/мл [22]. Щоб розробити нові та перспективні протигрибкові сполуки, авторами було проведено аналіз 3D-QSAR зв'язку структура–активність за допомогою методу CoMFA на основі даних про їхню протигрибкову дію [22]. Теоретичне дослідження молекулярного докінга показало, що цільові сполуки можуть зв'язуватися та взаємодіяти з комплексом цитохрому *bcl* [22].

## Висновок

Аналіз сучасних джерел літератури щодо вивчення біологічної активності нових похідних 1,2,4-триазолу дає змогу встановити певні особливості впливу різних

функціональних замісників на види біологічної активності та переконливо доводить перспективність подальших синтетичних випробувань у зазначеному ряду сполук.

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

#### Список використаної літератури

1. *Vatmurge N. S., Hazra B. G., Pore V. S. et al.* Synthesis and antimicrobial activity of beta-lactam-bile acid conjugates linked via triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – N 18 (6). – P. 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>
2. *Amnerkar N. D., Bhusari K. P.* Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45 (1). – P. 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.037>
3. *Khanage S. G., Analgesic A. R.* Activity of Some 1,2,4-Triazole Heterocycles Clubbed with Pyrazole, Tetrazole, Isoxazole and Pyrimidine // *Adv. Pharm. Bull.* – 2013. – N 3 (1) – P. 13–18. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.003>
4. *Kim S. H., Bok J. H., Lee J. H. et al.* Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors // *ACS Med. Chem. Letters.* – 2012 – N 3 (2) – P. 88–93. <https://doi.org/10.1021/ml200226x>
5. *Gotsulya A. S., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M. et al.* Research of the antimicrobial and antifungal activity of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline S-derivatives // *Запорізький мед. журн.* – 2015. – № 4 (91). – С. 95–100. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50302>
6. *Karpun Y., Parchenko V., Nahornyi V., Nahorna N.* The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones // *Pharmacia.* – 2021. – N 68 (4) – P. 797–804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V., Parchenko M.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice Volume.* – 2021. – V. 12, Iss. 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P.* 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. – N 10 (3). – P. 201–207. [https://doi.org/10.15421/2020\\_155](https://doi.org/10.15421/2020_155)
9. *Hunchak V. M., Martynushyn V. P., Gutyj B. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020. – N 11 (2). – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Gotsulya A. S.* Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. // *Запорізький мед. журн.* – 2016. – № 3 (96). – С. 104–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76926>
11. *Gotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O.* Synthesis and antituberculosis activity of N'-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides // *Запорізький мед. журн.* – 2018. – № 4 (109). – С. 578–583. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135677>
12. *Gotsulya A. S.* Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – N 44 (2). – P. 211–219. <https://doi.org/10.334483/jfpau.616116>
13. *Карпун Є. О., Парченко В. В.* Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких s-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4- триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4- триазол-3-тіолів // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
14. *Xiang L., Xue-Qiang L., He-Mei L. et al.* Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety // *Org. Med. Chem. Lett.* – 2012. – N 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
15. *Tozkoaran B., Küpeli E., Yeşilada E., Ertan M.* Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 2007. – N 15 (4). – P. 1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
16. *Bihdan O., Gotsulya A., Parchenko V. et al.* Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain Sorghum // *Res. J. Pharmac. Biol. Chem. Sci.* – 2019. – N 10 (2). – P. 1156–1160.
17. *Goma'a H. A., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
18. *Pandey V. K., Tusi Z., Tusi S. et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl Amido/Imidoalkyl)Phenyl]-1,2,4-Triazol[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines as Antiviral Agents // *ISRN Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – P. 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/760517>

19. Zhan P., Chen X., Li X. et al. Arylazolythioacetanilide. Part 8\*: Design, synthesis and biological evaluation of Novel 2-(2-(2,4-Dichlorophenyl)-2H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-arylacetamides As Potent HIV-1 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, N 10. – P. 5039–5045. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.01>
20. El Mchichia L., Belhassana A., Aouidate A. et al. QSAR Study of New Compounds Based on 1,2,4-Triazole as Potential Anticancer Agents // *Phys. Chem. Res.* – 2020. – V. 8, N 1. – P. 125–137. <https://doi.org/10.22036/PCR.2019.204753.1685>
21. Oyebamiji A. K., Akinteluc S. A., Amao O. P. et al. Dataset on theoretical bio-evaluation of 1,2,4-thiadiazole-1,2,4-triazole analogues against epidermal growth factor receptor kinase down regulating human lung cancer // *Data in Brief.* – 2021. – V. 37. – P. 107234. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107234>
22. Wang X., Duan W., Lin G. et al. Synthesis, 3D-QSAR and Molecular Docking Study of Nopol-Based 1,2,4-Triazole-Thioether Compounds as Potential Antifungal Agents // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – P. 757584. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.757584>

## References

1. Vatmurge N. S., Hazra B. G., Pore V. S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of beta-lactam-bile acid conjugates linked via triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – N 18 (6). – P. 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>
2. Amnerkar N. D., Bhusari K. P. Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45 (1). – P. 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.037>
3. Khanage S. G., Analgesic A. R. Activity of Some 1,2,4-Triazole Heterocycles Clubbed with Pyrazole, Tetrazole, Isoxazole and Pyrimidine // *Adv. Pharm. Bull.* – 2013. – N 3 (1) – P. 13–18. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.003>
4. Kim S. H., Bok J. H., Lee J. H. et al. Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors // *ACS Med. Chem. Letters.* – 2012 – N 3 (2) – P. 88–93. <https://doi.org/10.1021/ml200226x>
5. Gotsulya A. S., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M. et al. Research of the antimicrobial and antifungal activity of 7-(3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline S-derivatives // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2015. – № 4 (91). – S. 95–100. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50302>
6. Karpun Y., Parchenko V., Nahornyi V., Nahorna N. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones // *Pharmacia.* – 2021. – N 68 (4) – P. 797–804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
7. Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V., Parchenko M. Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice Volume.* – 2021. – V. 12, Iss. 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P. 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. – N 10 (3). – P. 201–207. [https://doi.org/10.15421/2020\\_155](https://doi.org/10.15421/2020_155)
9. Hunchak V. M., Martynshyn V. P., Gutyj B. V. et al. Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020. – N 11 (2). – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. Gotsulya A. S. Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2016. – № 3 (96). – S. 104–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76926>
11. Gotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O. Synthesis and antituberculosis activity of N'-((2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2018. – № 4 (109). – S. 578–583. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135677>
12. Gotsulya A. S. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – N 44 (2). – P. 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
13. Karpun Ye. O., Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni vlastyivosti ta antyhipoksychna aktyvnist' deyakykh s-pokhidnykh 4-R-5-(((3-(pirydyn-4-il)-1N-1,2,4-triazol-5-il)tio)metyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 6. – S. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
14. Xiang L., Xue-Qiang L., He-Mei L. et al. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety // *Org. Med. Chem. Lett.* – 2012. – N 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
15. Tozkoparan B., K peli E., Yeşilada E., Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 2007. – N 15 (4). – P. 1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
16. Bihdan O., Gotsulya A., Parchenko V. et al. Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain Sorghum // *Res. J. Pharmac. Biol. Chem. Sci.* – 2019. – N 10 (2). – P. 1156–1160.
17. Goma'a H. A., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al. Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antihyperlipidemic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>

18. Pandey V. K., Tusi Z., Tusi S. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl Amido/Imidoalkyl)Phenyl]-1,2,4-Triazol[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines as Antiviral Agents // ISRN Org. Chem. – 2012. – V. 2012. – P. 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/760517>

19. Zhan P., Chen X., Li X. et al. Arylazolythioacetanilide. Part 8\*: Design, synthesis and biological evaluation of Novel 2-(2-(2,4-Dichlorophenyl)-2H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-arylacetyl amides As Potent HIV-1 inhibitors // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46, N 10. – P. 5039–5045. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.01>

20. El Mchichia L., Belhassana A., Aouidate A. et al. QSAR Study of New Compounds Based on 1,2,4-Triazole as Potential Anticancer Agents // Phys. Chem. Res. – 2020. – V. 8, N 1. – P. 125–137. <https://doi.org/10.22036/PCR.2019.204753.1685>

21. Oyebamiji A. K., Akinteluc S. A., Amao O. P. et al. Dataset on theoretical bio-evaluation of 1,2,4-thiadiazole-1,2,4-triazole analogues against epidermal growth factor receptor kinase down regulating human lung cancer // Data in Brief. – 2021. – V. 37. – P. 107234. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107234>

22. Wang X., Duan W., Lin G. et al. Synthesis, 3D-QSAR and Molecular Docking Study of Nopol-Based 1,2,4-Triazole-Thioether Compounds as Potential Antifungal Agents // Front. Chem. – 2021. – V. 9. – P. 757584. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.757584>

Надійшла до редакції 30 серпня 2022 р.

Прийнято до друку 24 вересня 2022 р.

М. В. Оглобліна <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

І. В. Бушуєва <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

В. В. Парченко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> Медичний інститут Чорноморського національного університету

імені Петра Могили, м. Миколаїв

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет

ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВПЛИВУ РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, функціональні замісники, біологічна активність сполук

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом органічних сполук. Зумовлено це, перш за все, можливістю різної хімічної модифікації фрагмента 1,2,4-триазолу за рахунок присднання типових фармакофорів, що сприяє розширенню арсеналу нових молекул. Значна кількість похідних 1,2,4-триазолу виявляє біологічні властивості, що позитивно впливає на подальший процес впровадження найбільш перспективних речовин.

Метою роботи було проведення аналізу впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук. У роботі було використано методи: аналітичний, бібліосемантичний інформаційного пошуку, узагальнення.

Триазоли та їх гетероциклічні аналоги представляють сполуки, які містять у своєму складі певну кількість атомів нітрогену, виявляючи при цьому властивості типових фармакофорів. Їх похідні легко синтезуються, можуть перетворюватись на різні біологічно активні молекули.

Проаналізовано та узагальнено інформацію щодо хімічного моделювання похідних 1,2,4-триазолу, яке дає змогу цілеспрямовано одержувати сполуки з необхідними біологічними властивостями, враховуючи також показники токсичності нових молекул. Авторами доведено, що поступове прогнозоване введення до молекули похідних 1,2,4-триазолу різних замісників зумовлює появу нових видів біологічної активності, в деяких випадках це призводить до збільшення вже існуючих показників активності. Встановлено хімічну модифікацію сполук за рахунок зміни замісників навколо фрагменту 1,2,4-триазолу, що принципово змінює вид біологічної активності нових молекул. Саме такий підхід було обрано більшістю науковців як перспективний щодо пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу.

Пріоритетність, актуальність та перспективність таких досліджень довели колективи не тільки вітчизняних вчених. Активним пошуком нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу в останній час займаються закордонні дослідники з Туреччини, Індії, Кореї, Китаю, Єгипту тощо.

Аналіз сучасних джерел літератури щодо вивчення біологічної активності нових похідних 1,2,4-триазолу дає змогу встановити певні особливості впливу різних функціональних замісників на види біологічної активності та переконливо доводить перспективність подальших синтетичних випробувань у зазначеному ряді сполук.

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

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

V. V. Parchenko <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

<sup>2</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

## REVIEW OF THE RESEARCH ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT FUNCTIONAL SUBSTITUENTS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES ON THE COMPOUNDS BIOLOGICAL PROPERTIES

**Key words:** 1,2,4-triazole, functional substituents, biological activity of compounds

### ABSTRACT

Today, 1,2,4-triazole derivatives are a promising class of organic compounds. This is caused, first of all, by the possibility of various chemical modifications of the 1,2,4-triazole fragment due to the addition of typical pharmacophores, which contributes to the expansion of the new molecules' arsenal. A significant number of the 1,2,4-triazole derivatives show biological properties, that positively affects the further process of the most promising substances' introduction.

The aim of the work was to analyze the influence of various functional substituents of the new 1,2,4-triazole derivatives on the indicators of the mentioned compounds' biological activity.

Literature sources containing information on the influence of various functional substituents of the new 1,2,4-triazole derivatives on the indicators of these compounds' biological activity became the research materials. Methods were used in the work: analytical, bibliosemantic information search, generalization.

Triazoles and their heterocyclic analogues are compounds that contain a certain amount of Nitrogen atoms in their composition, showing the properties of typical pharmacophores. Their derivatives are easily synthesized and can be transformed into various biologically active molecules.

Information on the 1,2,4-triazole derivatives' chemical modeling, which allows for purposefully obtaining compounds with the necessary biological properties, taking into account the toxicity indicators of new molecules, has been analyzed and summarized. The authors have proved, that the gradual and predicted introduction of various substituents into the molecule of 1,2,4-triazole derivatives leads to the appearance of new types of biological activity, in some cases it gives an increase in already existing activity indicators. Chemical compounds' modification due to the substituents' changing around the 1,2,4-triazole fragment fundamentally changes the type of biological activity of new molecules. This approach was chosen by the majority of scientists as promising one for the new biologically active substances' search among the 1,2,4-triazole derivatives.

The priority, relevance and perspective of such researches have been proved by not only domestic scientists' teams. Recently, foreign investigators from Turkey, India, Korea, China, Egypt, etc. have been actively searching for new biologically active substances among the 1,2,4-triazole derivatives.

The analysis of modern literary sources on the study of the new 1,2,4-triazole derivatives' biological activity allows us to establish certain features of the various functional substituents' influence on the types of biological activity and convincingly proves the outlook of further synthetic tests in the compounds' specified series.

*Електронна адреса для листування з авторами: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net).*

*(Бушуєва І. В.)*



**ІНГІБІТОРИ 5-НТ<sub>1</sub> РЕЦЕПТОРІВ (ТРИПТАНИ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
МІГРЕНІ ПРИ ВАГІТНОСТІ: АНАЛІЗ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ****Ключові слова:** фармакотерапія, вагітність, інструкція для медичного застосування лікарського засобу (інструкція), мігрень, триптаниY. O. HRYNKIV (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***5-HT<sub>1</sub> RECEPTOR INHIBITORS (TRIPTRANS) FOR THE TREATMENT OF  
MIGRAINE DURING PREGNANCY: AN ANALYSIS OF THE INSTRUCTIONS  
FOR MEDICAL USE****Key words:** pharmacotherapy, pregnancy, instructions for medical use of the medicine (instructions), migraine, triptans

Понад 25% жінок відчувають мігрень протягом життя, гормональні коливання, особливо зміни рівня естрогену, можуть мати великий вплив на частоту та інтенсивність нападів мігрени. Найбільше це стосується гормональних змін, які супроводжують вагітність. Від 50 до 80% вагітних пацієнок із мігренню відчувають зменшення нападів мігрени під час вагітності. Проте деякі жінки вперше відчувають мігрень під час вагітності, а деякі відчувають посилення симптомів мігрени, особливо протягом першого триместру. До появи або загострення мігрени у вагітних слід ставитися дуже серйозно – дослідження показують, що симптоми мігрени, які супроводжуються високим кров'яним тиском, можуть збільшити ризик розвитку прееклампсії або інших судинних ускладнень. Особливо пильними мають бути жінки, у яких симптоми мігрени не зменшуються під час вагітності [1].

Під час здійсненого науковцями дослідження встановлено, що наявність мігрени у матері пов'язана з підвищенням ризику розвитку гіпертензивних розладів вагітних та невиношування вагітності. Крім того, мігрень у матері асоціювалась із низькою масою тіла новонародженої дитини, передчасними пологами та народженням шляхом кесаревого розтину. Водночас не було виявлено зв'язку між наявністю мігрени у матері та малим гестаційним віком новонароджених і вродженими вадами розвитку. Аналізуючи наслідки для новонароджених матерів зі встановленим діагнозом мігрени, автори виявили, що у таких немовлят простежувався підвищений ризик розвитку декількох ускладнень у ранній та пізній неонатальний періоди, включаючи госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії, призначення рецептурної фармакотерапії, розвиток респіраторного дистрес-синдрому та фебрильних судом. Водночас не виявлено взаємозв'язку між наявністю мігрени у матері та летальними наслідками для новонароджених чи розвитком у немовлят дитячого церебрального паралічу. Обговорюючи виконане дослідження, автори роботи зазначили, що мігрень у матері під час вагітності дійсно може слугувати фактором ризику деяких несприятливих наслідків для матері та дитини. Однак терапія вказаного розладу навіть під час вагітності є виправданою і може знизити зазначені ризики [2].

Зважаючи на високу розповсюдженість мігрени серед жінок репродуктивного віку, вплив вказаної патології на стан здоров'я матері та плоду, підбір адекватної фармакотерапії є надзвичайно важливим процесом.

Сьогодні як основні та специфічні засоби для переривання мігренозних пароксизмів застосовують селективні агоністи серотоніну (інгібітори 5-НТ<sub>1</sub> рецепторів

© Я. О. Гриньків, 2022

(i5-НТ<sub>1</sub>)), що впливають на периферичні та центральні ланки тригеміноваскулярної системи [3]. Цей клас препаратів отримав назву «триплани». Перший серед них, суматриптан, запроваджено у лікарську практику у 90-х роках ХХ століття. У результаті подальших розробок було синтезовано низку сучасних триптанів [4].

На світовому фармацевтичному ринку реалізують такі триптани: суматриптан, золмітриптан, ласмідитан, ризатриптан, фроватриптан, наратриптан, амлотриптан, елетриптан [5].

**Мета** роботи – проаналізувати можливість застосування кожного зі зареєстрованих на фармацевтичному ринку України триптанів для abortивного лікування мігренезних пароксизмів у жінок під час вагітності на підставі інструкцій, даних наукової літератури тощо.

### Матеріали та методи дослідження

Дані інформаційно-довідкової та наукової літератури, інформаційного фонду Державний реєстр лікарських засобів України (ДРЛЗУ), Української тератологічної інформаційної системи (УТІС). Методи дослідження – вебметричний, маркетинговий та порівняльний аналізи, систематизація даних.

### Результати дослідження та обговорення

Першочерговим етапом дослідження було опрацювати ДРЛЗУ на предмет зареєстрованих i5-НТ<sub>1</sub>. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на вересень 2022 р. зареєстровано такі триптани (група АТХ класифікації – N02CC) – елетриптан, золмітриптан, ризатриптан, суматриптан, фроватриптан за міжнародною непатентованою назвою (МНН). Дані лікарські засоби (ЛЗ) відпускають за рецептом лікаря та не підлягають рекламуванню.

У табл. 1 представлено торгові назви (ТН) зареєстрованих ЛЗ триптанів, лікарські форми (ЛФ), дозування діючої речовини та виробників.

Т а б л и ц я

#### Лікарські засоби триптанів на фармацевтичному ринку України

МНН	Торгова назва ЛЗ	Лікарська форма	Дозування	Виробник ЛЗ	Країна-виробник
Суматриптан	Сумамігрэн	Таблетки, вкриті оболонкою	50 мг	Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А.	Польща
			100 мг		
	Сумафікс	Таблетки	50 мг	Ауробіндо Фарма Лімітед – Юніт ІІІ	Індія
			100 мг		
	Антимігрэн-Здоров'я	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	50 мг	ТзОВ «Фармацевтична компанія „Здоров'я“»	Україна
			100 мг		
	Амігрэн	Капсули	50 мг	ТОВ «Астрафарм»	Україна
			100 мг		
	Стопмігрэн	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	50 мг	АТ «Київський вітамінний завод»	Україна
			100 мг		
Ризатриптан	Різамігрэн	Таблетки	5 мг	ТзОВ «Фармацевтична компанія „Здоров'я“»	Україна
			10 мг		
	Ризатриптан-Фарматен	Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині	5 мг	Фарматен С.А., Фарматен Інтернешнл С.А.	Греція
			10 мг		
	Різоптан	Таблетки	10 мг	ТОВ «Фарма Старт»	Україна

МНН	Торгова назва ЛЗ	Лікарська форма	Дозування	Виробник ЛЗ	Країна-виробник
Золмітриптан	Золмігрен спрей	Спрей назальний дозований	2,5 мг/доза	АТ «Фармак»	Україна
			5 мг/доза		
	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	2,5 мг			
	Рапіміг	Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині	2,5 мг	Актавіс ЛТД	Мальта
1*	Фрова-мігран	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	2,5 мг	А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.	Італія
2*	Ельптан	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	20 мг	Рафарм СА	Греція
			40 мг		
			80 мг		

Примітка: 1\* – Фроватриптан; 2\* – Елетриптан.

У подальшому опрацьовано затверджені інструкції для медичного застосування (інструкції) на брендові та генеричні триптани вітчизняного та імпортного виробництва на кожну МНН. Вивчення ЛЗ групи триптанів для abortивної терапії мігрени здійснювали відповідно до хронології їх реєстрації на фармацевтичному ринку України.

Суматриптан першим з'явився як на світовому, так і на вітчизняному фармацевтичному ринку, входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я, є триптаном першого покоління. Досвід його застосування є доволі тривалим, відповідно, є можливість краще оцінити ризики, загрози та переваги для вагітних жінок.

На даний час в Україні зареєстровано 5 ТН суматриптану у формі таблеток, таблеток, вкритих оболонкою та вкритих плівковою оболонкою, та капсул. На світовому фармацевтичному ринку суматриптан продається також у формі назального спрею, супозиторіїв, підшкірних ін'єкцій, іонофоретичного трансдермального пластиря, порошку в пристрої для назального введення, безголкової системи для ін'єкцій, яка працює за допомогою тиску повітря [5].

Найбільш повну інформацію щодо застосування суматриптану в період вагітності представлено в інструкціях до Сумамігрену та Антимігрену-Здоров'я: «Є дані, про результати застосування суматриптану в терапії понад 1 000 жінок у період першого триместру вагітності. Хоча ці дані є недостатніми для остаточних висновків, вони не свідчать про зростання ризику уроджених вад розвитку. Досвід застосування суматриптану в період другого та третього триместру вагітності є обмеженим. Аналіз даних експериментальних досліджень на тваринах не свідчить про наявність безпосереднього шкідливого впливу на пери- або постнатальний розвиток. Утім є свідчення про зниження внутрішньоутробної виживаності у тварин. Застосування суматриптану можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливі ризики для плода» [6, 7].

Інформація в інструкціях до ЛЗ Амігрен, Стопмігрен, Сумафікс є менш детальною. Зазначається, що при застосуванні ЛЗ слід зважити очікувану користь для жінки та ризик для плоду [8–10].

Під час аналізу інструкцій встановлено, що ЛЗ суматриптану як вітчизняного, так й іноземного виробництва (незалежно від ЛФ та дозування діючої речовини) не

мають уніфікованої інформації щодо можливості/неможливості застосування препарату у період вагітності для абортивної терапії мігренозних пароксизмів. Хоча, узагальнено та стисло з усіх інструкцій інформація така: «Застосування суматриптану можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливі ризики для плоду».

Наявні дані застосування суматриптану під час вагітності не викликають занепокоєння щодо підвищеного ризику вроджених вад розвитку після внутрішньоутробного впливу. Проте докази для інших триптанів є надзвичайно обмеженими або відсутніми, тому оцінка ризику вад розвитку для цих препаратів наразі неможлива. Жодне дослідження не оцінювало показники розвитку нервової системи після внутрішньоутробного впливу триптану. Якщо застосування триптану під час вагітності є клінічним показанням, рекомендується використовувати суматриптан, а не інші триптани, щодо яких бракує даних. Якщо лікування іншим триптаном було призначено до зачаття, необхідно провести індивідуальний аналіз ризику та користі продовження терапії для конкретної пацієнтки та обговорити з нею наявні дані [11].

Огляд Cochrane 2014 р. надає наступну інформацію щодо застосування суматриптану (загалом, а не лише при вагітності): «Суматриптан є ефективним абортивним методом лікування гострих нападів мігрені, але пов'язаний зі збільшенням побічних ефектів порівняно з плацебо. Спосіб введення впливає на ефективність, особливо протягом першої години. Інформація про відносну ефективність різних шляхів введення для різних результатів має допомогти прийняти рішення щодо придатності суматриптану для лікування мігрені, а також щодо найбільш відповідного способу призначення лікування для окремих пацієнтів» [12].

Ризатриптан належить до 2 покоління триптанів, які мають кращі фармакокінетичні показники відносно суматриптану. На фармацевтичному ринку України ризатриптан представлено лише твердими ЛФ – таблетками та таблетками, що диспергуються в ротовій порожнині з дозуванням діючої речовини по 5 та 10 мг.

Інструкції до ризатриптану були наступним об'єктом дослідження. Так інформація є практично ідентичною для вітчизняних Різамігрену та Різоптану (ТзОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» та ТОВ «Фарма Старт»): «Безпека застосування ризатриптану у період вагітності не встановлена. Існують дані, що у тварин не відмічено шкідливих ефектів при рівнях дозування, які перевищували рівні терапевтичного дозування, на розвиток ембріона або плода, або на хід вагітності, пологи і післяродовий розвиток. Через те, що дослідження репродуктивної функції і внутрішньоутробного розвитку тварин не завжди прогнозують реакцію організму людини, препарат у період вагітності слід призначати тільки у разі нагальної потреби» [13, 14].

В інструкції ЛЗ Ризатриптан-Фарматен (виробництва Греції) інформація про можливість застосування у період вагітності подана суттєво стисліше, ніж у вітчизняних ЛЗ, проте по суті не відрізняється: «Безпека застосування ризатриптану у період вагітності не була встановлена. У період вагітності ризатриптан слід застосовувати лише у разі нагальної потреби» [15].

Золмітриптан також належить до 2 покоління триптанів. В Україні зареєстровано такі ЛФ золмітриптану: таблетки, вкриті плівковою оболонкою та спрей назальний дозований. Дозування діючої речовини – по 2,5 та 5 мг.

В інструкції до ЛЗ Золмігрен спрей вітчизняного виробництва щодо можливості застосування під час вагітності вказано: «Безпека застосування золмітриптану під час вагітності не вивчалася, тому застосування препарату вагітними можливе лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект для жінки перевищує потенційний ризик для плода/дитини. Результати досліджень на тваринах не виявили прямих тератогенних ефектів» [16].

Вітчизняні та закордонні виробники таблетованих ЛФ золмітриптану вказують: «Безпека застосування золмітриптану у період вагітності не встановлена. У період вагітності застосовують тільки у разі, коли можливий терапевтичний ефект для матері перевищує потенціальний ризик для плода/дитини [17, 18].

Огляд Cochrane 2014 р. показав, що золмітриптан 5 мг назальний спрей був значно ефективнішим, ніж таблетки для перорального прийому 5 мг [19].

Станом на вересень 2022 р. в Україні зареєстровано лише 1 ЛЗ фроватриптану, виробництва А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Італія, у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 2,5 мг діючої речовини. В інструкції до Фроваміграну вказано: «Безпечність застосування фроватриптану у вагітних не встановлена. Доклінічні дослідження виявили репродуктивну токсичність. Потенційний ризик щодо репродуктивної токсичності у людини невідомий. Фроватриптан не рекомендується для застосування протягом вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують засоби контрацепції, за винятком випадків нагальної необхідності» [20].

Фроватриптан має унікально тривалий період напіввиведення, у п'ять разів більший, ніж в інших триптанів. Це дає можливість використовувати фроватриптан для міні-профілактики, наприклад мігрени, пов'язаної з менструальним циклом, та інших ситуацій, а також використовувати за довготривалої або рецидивної мігрени [21].

Елетриптан було схвалено Управлінням із контролю якості харчових продуктів і медикаментів США (FDA) у 2002 р. та є найновішим триптаном на вітчизняному фармацевтичному ринку. На сьогодні в Україні зареєстровано 1 ТН елетриптану – Ельптан, лікарська форма – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, дозування діючої речовини – по 20, 40, 80 мг, виробництво – Рафарм СА, Греція. Інформація про можливість застосування цього ЛЗ в інструкції така: «Досвід клінічного застосування елетриптану у вагітних відсутній. Елетриптан слід застосовувати в період вагітності лише за відсутності безпечної альтернативи, а очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода» [22].

У базі даних Кокранівської бібліотеки інформацію про елетриптан для лікування гострої мігрени у дорослих вилучено.

Рекомендації FDA щодо можливості застосування елетриптану під час вагітності представлені наступним чином: дослідження репродукції на тваринах показали несприятливий вплив на плід, немає адекватних і добре контрольованих досліджень на людях, але потенційні переваги можуть вимагати використання препарату вагітними жінками, незважаючи на потенційні ризики.

Цей препарат не слід застосовувати під час вагітності, якщо тільки користь не перевищує ризик для плоду [23].

Вплив триптанів на будь-якій стадії вагітності зазвичай не розглядається як медична підстава для переривання вагітності або додаткового моніторингу плода. Однак в окремих випадках можуть існувати інші фактори ризику, які можуть незалежно підвищувати ризик несприятливого результату вагітності. Клініцистам нагадують про важливість урахування таких факторів під час проведення оцінки ризику для конкретного випадку [3].

Інформація про можливість/неможливість застосування кожного з аналізованих у дослідженні триптанів на сайті УТІС оновлювалася в серпні 2018 р.

УТІС на запит «суматриптан» надає таку рекомендацію про застосування під час вагітності: «Обмежена інформація про застосування у людини, дані від експериментальних тварин припускають помірний ризик» [24]; а на запити «різатриптан», «золмітриптан», «фроватриптан», «елетриптан»: «Відсутня інформація про застосування у людини, дані від експериментальних тварин припускають помірний ризик» [25–28].

## Висновки

1. Проаналізувавши Державний реєстр лікарських засобів України встановлено, що станом на вересень 2022 року зареєстровано такі триптани: суматриптан, ризатриптан, золмітриптан, фроватриптан, елетриптан. Форми випуску ЛЗ: таблетки, таблетки, вкриті оболонкою або плівковою оболонкою, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, капсули, спрей назальний дозований. Виробниками триптанів, які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, є вітчизняні та закордонні фармацевтичні заводи.

2. Встановлено, що інформація в інструкціях для медичного застосування кожної окремо взятої для аналізу МНН ЛЗ триптанів за змістом є подібною, проте не ідентичною.

3. Відповідно до проаналізованих численних джерел інформації суматриптан вважається єдиним відносно безпечним триптаном для абортивного лікування мігренозних пароксизмів у вагітних жінок.

4. Доцільність і можливість призначення вагітним жінкам для лікування мігренозних пароксизмів ризатриптану, золмітриптану, фроватриптану та елетриптану розглядається лише тоді, коли користь для матерів переважає ризик для плоду, а також після обговорення всіх можливих загроз, ризиків та переваг із пацієнткою.

5. Перспективним напрямом розвитку та розширення вітчизняного фармацевтичного ринку триптанів є реєстрація нових лікарських форм (супозиторіїв, підшкірних ін'єкцій, іонофоретичних трансдермальних пластирів, порошків у пристрої для назального введення, безголкових систем для ін'єкцій) та діючих речовин (алмотриптан, ласмідитан, наратриптан).

## Список використаної літератури

1. Migraine & Moms-to-Be: Making The Right Treatment Choices For Your Baby // American Migraine Foundation [Electronic resource]. – Access mode: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-pregnancy/>

2. Савельєва-Кулик Н. А. Мігрень може підвищувати ризик розвитку ускладнень вагітності // Укр. мед. часопис [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/157312/migren-mozhe-pidvishhuvati-rizik-rozvitku-uskladnen-vagitnosti>

3. Жарікова Ю. В. Лікування атак мігрени: як забезпечити пацієнтам кращий рівень допомоги // Укр. мед. часопис [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/220239/likuvannya-atak-migreni-yak-zabezpechiti-patsiyentam-krashnij-riven-dopomogi>

4. Триптани. Вікіпедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8>

5. Triptan. Wikipedia [Electronic resource]. – URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Triptan>

6. Сумамігрєн. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BB2A9FEDF9F720B7C225864C003EBC03>

7. Антимігрєн-Здоров'я. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=D8B861D88925A7F0C225871400291254>

8. Амігрєн. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C05F358D4AB590B4C22586A20049D243>

9. Стопмігрєн. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C33B8C804F9FC916C22585EB003AD58D>

10. Сумафікс. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BBCA0C1FA08FACBDC22586C600624F84>

11. Use of triptans in pregnancy. Bumps – best use of medicine in pregnancy [Electronic resource]. – URL: <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-TRIPTANS-IN-PREGNANCY/>

12. Derry C. J., Derry S., Moore R. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Iss. 5. – Art. No: CD009108. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009108.pub2>

13. Різамігрєн. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C013623DF70005A4C2258699004DA972>

14. Різоптан. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=AC85B321A2B770B5C22587D6004D5657>
15. Різатриптан-фармаген. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=E995478F0C78F23BC22587260025DCA1>
16. Золмігрен спрей. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=E69CCCD820E13606C2258753003A5D70>
17. Рапіміг. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=53937B175F44B821C225864700511E96>
18. Золмігрен. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=316DDEB9287D8643C2258637003187DF>
19. Bird S., Derry S., Moore R. A. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – V. 2014, N 5. – CD008616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008616.pub2>. PMID: 24848613; PMCID: PMC6485805.
20. Фровамігран. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BA1BB383713D973AC22584550029B62A>
21. Kelman L. Review of frovatriptan in the treatment of migraine // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2008. – V. 4, N 1. – P. 49–54. <https://doi.org/10.2147/NDT.S1871>
22. Ельптан. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=71DFCCFF5F047B38C225877D003AF24B>
23. Eletriptan Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. – URL: <https://www.drugs.com/pregnancy/eletriptan.html>
24. Суматриптан. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/sumatriptan/?hilite=%D1%81%D1%83%D0%BC%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
25. Різатриптан. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – URL: <http://utis.in.ua/rizatriptan/?hilite=ризатриптан>
26. Золмітриптан. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/zolmitriptan/?hilite=%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%BC%D1%96%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
27. Фроватриптан. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/frovatriptan/?hilite=%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
28. Елетриптан. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/eletriptan/?hilite=елетриптан>

## References

1. Migraine & Moms-to-Be: Making The Right Treatment Choices For Your Baby // American Migraine Foundation [Electronic resource]. – Access mode: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-pregnancy/>.
2. Saveleva-Kulyk N. A. Mihren mozhe pidvyshchuvaty ryzyk rozvytku uskladnen vahitnosti // *Ukr. med. chasopys* [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.umj.com.ua/article/157312/migren-mozhe-pidvishhuvati-rizik-rozvytku-uskladnen-vagitnosti>
3. Zharikova Yu. V. Likuvannia atak mihreni: yak zabezpechyty patsientam krashchyi riven dopomohy // *Ukr. med. chasopys* [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://www.umj.com.ua/article/220239/likuvannya-atak-migreni-yak-zabezpechiti-patsiyentam-krashhij-riven-dopomogi>
4. Tryptany. Wikipedia [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8>
5. Triptan. Wikipedia [Electronic resource]. – Access mode: <https://en.wikipedia.org/wiki/Triptan>
6. Sumamihren. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BB2A9FEDF9F720B7C225864C003EBC03>
7. Antymihren-Zdorovia. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=D8B861D88925A7F0C225871400291254>
8. Amihren. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C05F358D4AB590B4C22586A20049D243>
9. Stopmihren. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C33B8C804F9FC916C22585EB003A D58D>

10. Sumafiks. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BBCA0C1FA08FACBDC22586C600624F84>
11. Use of triptans in pregnancy. Bumps – best use of medicine in pregnancy. [Electronic resource]. – URL: <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-TRIPPTANS-IN-PREGNANCY/>
12. Derry C. J., Derry S., Moore R. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Iss. 5. – Art. No: CD009108 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009108.pub2>
13. Rizamihren. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C013623DF70005A4C2258699004DA972>.
14. Rizoptan. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=AC85B321A2B770B5C22587D6004D5657>
15. Ryzatryptan-farmaten. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=E995478F0C78F23BC22587260025DCA1>
16. Zolmihren sprej. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=E69CCCD820E13606C2258753003A5D70>
17. Rapimih. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=53937B175F44B821C22586470051E96>
18. Zolmihren. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=316DDEB9287D8643C2258637003187DF>.
19. Bird S., Derry S., Moore R. A. Zolmitriptan for acute migraine attacks in adults // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – V. 2014, N 5. – CD008616. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008616.pub2>. PMID: 24848613; PMCID: PMC6485805.
20. Frovamihran. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=BA1BB383713D973AC22584550029B62A>
21. Kelman L. Review of frovatriptan in the treatment of migraine // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2008. – V. 4, N 1. – P. 49–54. <https://doi.org/10.2147/NDT.S1871>
22. Elptan. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=71DFCCFF5F047B38C225877D003AF24B>
23. Eletriptan Pregnancy and Breastfeeding Warnings [Electronic resource]. – URL: <https://www.drugs.com/pregnancy/eletriptan.html>
24. Sumatryptan. Ukrainska teratolohichna informatsiina systema [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://utis.in.ua/sumatriptan/?hilite=%D1%81%D1%83%D0%BC%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
25. Rizatryptan. Ukrainska teratolohichna informatsiina systema [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://utis.in.ua/rizatryptan/?hilite=ризатриптан>
26. Zolmitryptan. Ukrainska teratolohichna informatsiina systema [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://utis.in.ua/zolmitriptan/?hilite=%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D0%BC%D1%96%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
27. Frovatryptan. Ukrainska teratolohichna informatsiina systema [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://utis.in.ua/frovatriptan/?hilite=%D1%84%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%BF%D1%82%D0%B0%D0%BD>
28. Eletriptan. Ukrainska teratolohichna informatsiina systema [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://utis.in.ua/eletriptan/?hilite=елетриптан>

Надійшла до редакції 9 жовтня 2022 р.  
Прийнято до друку 21 жовтня 2022 р.

Я. О. Гриньків (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ІНГІБІТОРИ 5-НТ, РЕЦЕПТОРІВ (ТРИПТАНИ) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІГРЕНІ ПРИ ВАГІТНОСТІ:  
АНАЛІЗ ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

**Ключові слова:** фармакотерапія, вагітність, інструкція для медичного застосування лікарського засобу (інструкція), мігрень, триптани

**АНОТАЦІЯ**

Зважаючи на високу розповсюдженість мігрені серед жінок репродуктивного віку, вплив вказаної патології на стан здоров'я матері та плоду підбір адекватної фармакотерапії є надзвичайно важливим процесом.



Мета роботи – проаналізувати можливість застосування кожного з зареєстрованих на фармацевтичному ринку України триптанів для лікування мігренозних пароксизмів у жінок під час вагітності на підставі інструкцій, даних наукової літератури тощо.

Матеріали дослідження – дані інформаційно-довідкової та наукової літератури, Державний реєстр лікарських засобів України, УТІС. Методи дослідження – вебметричний та порівняльний аналізи, систематизація даних.

Станом на вересень 2022 р. в Україні зареєстровано елетриптан, золмітриптан, ризатриптан, суматриптан, фроватриптан.

Найповнішу інформацію щодо застосування суматриптану в період вагітності представлено в інструкціях до Сумамігрен та Антимігрен-Здоров'я. Узагальнено та стисло з усіх інструкцій інформація така: «Застосування суматриптану можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливі ризики для плоду». Інформація в інструкціях ризатриптану є практично ідентичною для Різамігрену та Різоптану, а для Ризатриптан-Фармаген подана суттєво стисліше: «У період вагітності ризатриптан слід застосовувати лише у разі нагальної потреби». В інструкції до золмітриптану Золмігрен спреї вказано: «Застосування препарату вагітними можливе лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект для жінки перевищує потенційний ризик для плода/дитини.» Вітчизняні та закордонні виробники таблетованих лікарських засобів вказують аналогічну інформацію. В Україні зареєстровано 1 лікарський засіб фроватриптану, де вказано: «Безпечність застосування у вагітних не встановлена», та 1 ЛЗ елетриптану: «Досвід клінічного застосування у вагітних відсутній».

Станом на вересень 2022 року в Україні зареєстровано: суматриптан, ризатриптан, золмітриптан, фроватриптан, елетриптан. Форми випуску: таблетки, таблетки вкриті оболонкою або плівковою оболонкою, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, капсули, спреї назальний дозований. Інформація в інструкціях для медичного застосування кожної окремо взятої для аналізу міжнародної непатентованої назви лікарських засобів триптанів за змістом є подібною, проте не ідентичною. Суматриптан вважають єдиним відносно безпечним триптаном для лікування мігренозних пароксизмів у вагітних жінок. Перспективним напрямом розвитку та розширення вітчизняного фармацевтичного ринку триптанів є реєстрація нових лікарських форм та діючих речовин (алмотриптан, ласмідитан, наратриптан).

Y. O. Hrynkiv (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

5-HT<sub>1</sub> RECEPTOR INHIBITORS (TRIPANS) FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE DURING PREGNANCY: AN ANALYSIS OF THE INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE

**Key words:** pharmacotherapy, pregnancy, instructions for medical use of the medicine (instructions), migraine, triptans

**A B S T R A C T**

Considering the high prevalence of migraine among women of reproductive age, the impact of this pathology on the state of health of the mother and the fetus, the selection of adequate pharmacotherapy is an extremely important process.

Goal – to analyze the possibility of using triptans registered on the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of migraine paroxysms in women during pregnancy on the basis of instructions, data from scientific literature, etc.

Materials – data from informational reference and scientific literature, State Register of Medicinal Products of Ukraine, UTIS. Research methods – webometric, comparative analyses; systematization of data.

As of September 2022, eletriptan, zolmitriptan, rizatriptan, sumatriptan, frovatriptan are registered in Ukraine.

The most complete information on the use of sumatriptan is presented in the instructions for «Sumamigren», «Antimigraine-Zdorovyа». Summarized information from all the instructions: «The use of sumatriptan is possible only in cases where the expected benefit for the mother exceeds possible risks for the fetus». The information in the instructions for rizatriptan is practically identical for Rizamigren and Rizoptan, and for Rizatriptan-Pharmaten it is presented significantly more succinctly: «During pregnancy, should be used only in case of urgent need». The instructions for zolmitriptan «Zolmigren Spray» indicate: «use of the drug by pregnant women is possible only when the expected therapeutic effect for the woman exceeds the potential risk for the fetus/child». Domestic and foreign manufacturers of tablets indicate similar information. 1 medicine of frovatriptan is registered, where it is indicated: «The safety of the use of in pregnant women has not been established» and 1 medicine of eletriptan: «There is no experience of clinical use of in pregnant women».

As of September 2022, the following medicines are registered in Ukraine: sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, frovatriptan, eletriptan. Forms of release: tablets, tablets covered with a shell or a film shell, tablets dispersible in the oral cavity, capsules, dosed nasal spray. The content of the information in the instructions for the medical use of each triptan medicine taken separately for the analysis of the INN is similar, but not identical. Sumatriptan is considered the only relatively safe triptan for treatment of migraine paroxysms in pregnant women. A prospective direction for the development and expansion of the domestic pharmaceutical market of triptans is the registration of new release forms (and active substances (almotriptan, lasmiditan, naratriptan).

*Електронна адреса для листування з автором: <уагуна\_гrynкiv@ukr.net  
(Гриньків Я. О.)*

**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, 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](http://worldcat.org) (із 1930 р.), [elibrary.ru](http://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).

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень–жовтень, 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 23. 10. 2022 р. Підписано до друку 29. 10. 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. № 20390

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](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу»** <https://pharmj.org.ua>