

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 75, № 6
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД-ГРУДЕНЬ
2020 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

*Посилкіна О. В., Літвінова О. В.,
Лісна А. Г.* Шляхи вирішення
актуальних проблем фармацевтичної
логістики в період пандемії..... 3

*Заліська О. М., Семенов О. М.,
Максимович Н. М., Слабий М. В.,
Заліський Б. М., Мудрак І. Г.* Дослідження ролі провізора у
забезпеченні карантинних заходів під
час пандемії COVID-19..... 16

Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І. Теоретичні
та прикладні аспекти створення
єдиної системи обліку інформації про
фармацевтичну та медичну продукцію
в Україні..... 26

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

*Ханик Н. Л., Левицька О. Р.,
Білушчак Г. І., Ханик Т. Я.* Порівняльний
аналіз вартості схем фармакотерапії
хворих із ревматоїдним
артритом..... 37

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

Алекперова Н. В. Розроблення
елективної дисципліни «Лідерство у
фармації» для підготовки магістрів
фармації, промислової фармації в
Україні..... 46

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Posilkina O. V., Litvinova E. V.,
Lisna A. G.* Approaches for solving
current problems of pharmaceutical
logistics during the pandemic period.... 3

*Zaliska O. M., Semenov O. M.,
Maksymovych N. M., Slabyu M. V.,
Zalisky B. M., Mudrak I. H.* Study
of the pharmacist role in ensuring
of quarantine measures during the
COVID-19 pandemic..... 16

Revyatskyu I. Yu., Boiko A. I. Theoretical and applied aspects
of creating a unified information
accounting system of pharmaceutical
and medical products in Ukraine..... 26

PHARMACOECONOMICS

*Khanyk N. L., Levytska O. R.,
Bilushchak G. I., Khanyk T. Ya.* Comparative analysis of the cost of
pharmacotherapy schemes for patients
with rheumatoid arthritis..... 37

PHARMACEUTICAL EDUCATION

Aliekperova N. V. The development
of elective discipline «Leadership
in pharmacy» for training Master of
pharmacy, industrial pharmacy in
Ukraine..... 46

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

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..... 56

Шабельник К. П., Холодняк С. В., Полищук Н. Н., Коваленко С. И. 2-Циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4] триазоло[1,5-с]хіназоліни: синтез, фізико-хімічні властивості та антибактеріальна активність..... 65

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Семченко К. В., Вишневська Л. І. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін»..... 78

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Кравченко В. М., Шовкова З. В., Сенюк І. В., Шовкова О. В. Вивчення ліпотропної активності екстракту з плодів сливи домашньої «Прунофіт» на моделі алкогольного гепатиту..... 86

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Karpun E. O., Parchenko V. V. Synthesis, physicochemical properties and antigypoxic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio) methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol.....

Schabelnyk K. P., Kholodnyak S. V., Polishchuk N. M., Kovalenko S. I. 2-Cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4] triazol[1,5-c]quinazolines: synthesis, physical and chemical properties and antibacterial activity.....

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Methodological approaches to the development of the capsules «Phytohelmin» composition.....

**PHYTOCHEMICAL
RESEARCH**

Kravchenko V. M., Shovkova Z. V., Senyuk I. V., Shovkova O. V. The study of lipotropic action of extract from fruits prunus domestica «Prunofit» by animal models of alcoholic liver diseases

О. В. ПОСИЛКІНА (<https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>), д-р фарм. наук, проф.,
О. В. ЛІТВИНОВА (<https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>), д-р фарм. наук, проф.,
А. Г. ЛІСНА (<https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>), канд. фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ АКТУАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЛОГІСТИКИ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ

Ключові слова: логістика, фармацевтична логістика, фармацевтичний ланцюг постачань, фармацевтична компанія, пандемія коронавірусу

O. V. POSILKINA (<https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>),

E. V. LITVINOVA (<https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>),

A. G. LISNA (<https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

APPROACHES FOR SOLVING CURRENT PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL LOGISTICS DURING THE PANDEMIC PERIOD

Key words: logistics, pharmaceutical logistics, pharmaceutical supply chain, pharmaceutical company, coronavirus pandemic

Аналіз стану та тенденцій розвитку логістики у світі показує, що саме ефективність управління ланцюгами постачань є ключовим фактором підвищення потенціалу конкурентоспроможності компаній. Світова економічна криза, яка пов'язана з пандемією коронавірусу, торкнулася й фармацевтичної логістики. Криза наочно продемонструвала, наскільки важливим є вміння фармацевтичних компаній (ФК) не тільки скорочувати логістичні витрати, але і знаходити нові інноваційні рішення для збереження якості, надійності і безперервності логістичних процесів на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів (ЛЗ). В умовах пандемії ФК важливо не тільки об'єктивно оцінювати ринкову ситуацію, але і вчасно налаштуватися на нові можливості інтеграції і координації, як внутрішніх логістичних бізнес-процесів, так і у взаєминах із партнерами у фармацевтичних ланцюгах постачань (ФЛП). Отже, удосконалення логістичних процесів у межах ФЛП для підвищення доступності фармацевтичного забезпечення населення в умовах пандемії набуває особливої актуальності.

Розвитком теоретичних та практичних підходів щодо застосування інструментарію логістики з метою підвищення ефективності діяльності суб'єктів фармацевтичного ринку і поліпшення фармацевтичного забезпечення населення в Україні займалися такі науковці як Громовик Б. П., Гудзенко О. П., Мнушко З. М., Куценко С. А., Толочко В. М., Трохимчук В. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Убогов С. Г., Шматенко О. П., Барнатович С. В., Білоус М. В., Дорохова Л. П. та ін. [1–5]. Автори обґрунтували та детально описали конкретні технології логістичного управління в різних сферах фармацевтичної діяльності. Однак, як показує проведений аналіз, проблеми удосконалення функціонування ФЛП в період пандемії з метою підвищення безперервності і доступності фармацевтичного забезпечення в Україні не досліджувалися, і тому є актуальними та потребують подальшого опрацювання.

Метою цієї статті є вивчення та узагальнення основних проблем фармацевтичної логістики в умовах пандемії коронавірусу і обґрунтування резервів поліпшення функціонування ФЛП.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети дослідження було проаналізовано закордонну і вітчизняну наукову літературу та чинну нормативно-правову базу України, публічну інформацію профільних організацій, експертно-аналітичні матеріали тощо.

Методами дослідження є абстрактно-логічний, монографічний та системний аналіз, а також метод експертного опитування. Метод експертного опитування використовували для дослідження факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників ФЛП.

Результати дослідження та обговорення

На сьогодні фармацевтична галузь, як і система охорони здоров'я в цілому, опинилася на передовій світової боротьби з пандемією коронавірусу. Крім відкриття нових можливостей для фармації у боротьбі з цим тяжким захворюванням, таких як розроблення вакцин і проведення клінічних випробувань існуючих ЛЗ для лікування коронавірусу, пандемія суттєво вплинула на ефективність функціонування галузі і створила значні ризики для діяльності ФЛП. Країни Європи, в яких пік епідемії припав на березень–квітень 2020 р., зіткнулися з її наслідками одними з перших і жили низку заходів для забезпечення безперебійної діяльності ФЛП. Україні варто опанувати цей досвід і як можна скоріше розпочати впроваджувати найкращі практики для запобігання можливого розриву ФЛП і недопущення загрози щодо лікарської безпеки країни.

В Європі та Великій Британії проблема своєчасного забезпечення населення необхідними ЛЗ стала однією з найактуальніших у період піка зростання захворюваності на коронавірус. Аналізуючи розвиток епідеміологічної ситуації в цих країнах за останній період, можна побачити три істотні негативні фактори, які сформувалися внаслідок пандемії та суттєво вплинули на фармацевтичну галузь: порушення глобальних ФЛП, що зумовило затримку у постачанні та підвищення вартості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ); дефіцит ЛЗ для інтенсивної терапії та виникнення вузьких місць під час їх виробництва/розподілу; спад попиту на рецептурні ЛЗ через мінімізацію контактів пацієнтів із лікарями і зміну механізму взаємодії між ними [6].

На сьогодні один із найсерйозніших бар'єрів, що вплинули на світові ФЛП, – спричинене пандемією коронавірусу обмеження постачань АФІ з Китаю. Так, за оцінками британського регулятора, на частку Китаю припадає близько 40% світового виробництва АФІ. Закриття Китаю на карантин створило суттєві загрози в ФЛП для ФК-виробників у різних країнах (суттєве зростання цін на авіаперевезення, логістичні послуги тощо) [6].

Сьогодні в Європі ФК ведуть ретельний облік запасів АФІ з метою максимального збереження цілісності фармацевтичного виробництв. Європейська асоціація виробників генериків Medicines for Europe взяла на себе лідерство в координації, зборі інформації про наявність і розподіл АФІ, а також організації логістичних бізнес-процесів [7].

Проблема забезпечення фармацевтичного виробництва необхідними АФІ для України не менш актуальна, ніж для європейських країн. Вітчизняні ФК також залежні від китайських постачальників і вже неодноразово намагалися привернути увагу влади до питання вітчизняної сировинної безпеки. Отже, переорієнтація споживачів на вітчизняні ЛЗ стане можливою, в тому числі завдяки відповідальному підходу провідних українських ФК до якості продукції та виконання вимог GMP і, зокрема, завдяки європейській сертифікації GMP українських виробничих ліній [8].

Розуміючи важливість проблеми забезпечення населення необхідними ЛЗ у період пандемії в Україні 14. 10. 2020 р. набрав чинності Закон «Про внесення змін до статті 19 Закону України "Про лікарські засоби" щодо здійснення електронної роздрібною торгівлі лікарськими засобами» від 17 вересня 2020 р. № 904-IX [9]. Відповідно до цього закону суб'єкт господарювання (СГ), який має ліцензію на провадження господарської діяльності з роздрібною торгівлі ЛЗ, може здійснювати роздрібну торгівлю

ЛЗ із використанням інформаційно-телекомунікаційних систем дистанційним способом (електронна роздрібна торгівля ЛЗ), а також здійснювати їх доставку кінцевому споживачу за умови виконання таких вимог:

1) ліцензіат має бути внесений до Переліку СГ, що мають право на здійснення електронної роздрібною торгівлі ЛЗ, який ведеться та розміщується на веб-сайті органу ліцензування;

2) інформація про право СГ здійснювати електронну роздрібну торгівлю ЛЗ має міститися в Ліцензійному реєстрі з виробництва ЛЗ (в умовах аптечного закладу (АЗ)), оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ органу ліцензування;

3) наявність веб-сайту СГ, який має право здійснювати електронну роздрібну торгівлю ЛЗ;

4) наявність власної служби доставки, необхідного обладнання та устаткування, що забезпечує дотримання визначених виробником умов зберігання ЛЗ під час їх доставки, або залучення на договірних засадах інших СГ – операторів поштового зв'язку;

5) здійснення доставки ЛЗ виключно з АЗ, що внесені до Переліку тощо.

Також СГ дозволяється додатково використовувати медичні інформаційні системи, що підключені до центральної бази даних електронної системи охорони здоров'я. При цьому забороняється електронна роздрібна торгівля та доставка кінцевому споживачу: ЛЗ, реалізація (відпуск) яких громадянам здійснюється за рецептами лікарів, крім відпуску таких препаратів за електронним рецептом у порядку, встановленому МОЗ; ЛЗ, обіг яких потребує наявності ліцензії на діяльність з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів; сильнодіючих, отруйних, радіоактивних та імунобіологічних ЛЗ, перелік яких визначається МОЗ України тощо.

Проведені співробітниками кафедри управління та економіки підприємства НФаУ в 2018–2019 рр. дослідження щодо головних проблем функціонування ФЛП показали, що найбільш розповсюдженими серед них є: недостатня узгодженість дій учасників ФЛП; затримання оплати за поставку продукції роздрібними АЗ; не дотримання окремими учасниками ФЛП належних умов транспортування і зберігання ЛЗ; низька взаємна інформаційна прозорість діяльності учасників ФЛП; відсутність практики повного логістичного супроводу процесу товароруку фармацевтичної продукції від фармацевтичного виробника до АЗ; потрапляння в ланцюги постачань фальсифікованої і контрафактної фармацевтичної продукції та ін.

Але в 2020 р. до цих проблем додалися й інші:

– колосальне навантаження на систему логістики, оскільки обсяг реалізації ЛЗ збільшився в рази, що потребувало як додаткових складських приміщень, так і зусиль із боку менеджерів;

– посилення залежності від імпорту АФІ. Цей факт і надалі впливатиме на динаміку фармацевтичного ринку та буде зумовлювати дефектуру за окремими позиціями ЛЗ;

– створення надлишкових запасів ЛЗ і виробів медичних (ВМ) в АЗ, які зумовлюють «заморожування» грошей. Як показали проведені дослідження, сьогодні в багатьох АЗ товарний запас жарознижувальних засобів, антибіотиків, протівірусних ЛЗ, масок, дезінфектантів розрахований на кілька місяців. Водночас «заморожування» грошей у запасах і брак вільних коштів в АЗ не дають змогу закуповувати інші необхідні групи фармацевтичної продукції, що користуються попитом;

– невизначеність та непередбачуваність діяльності учасників ФЛП;

– відсутність у багатьох суб'єктів фармацевтичного ринку сучасних автоматизованих систем, які здатні оперативним чином аналізувати стан запасів ЛЗ, прогнозувати нестачу матеріальних ресурсів і оптимізувати виробництво;

– неможливість контролю за безпекою ФЛП через закриті кордони;

– зниження вантажопотоку в світовому і локальних масштабах;

– відсутність простих, зрозумілих правил гри в умовах карантину для суб'єктів фармацевтичного ринку тощо.

Безумовно, відновлення системи охорони здоров'я і її фармацевтичного сектора після пандемії стане складним завданням. Проте, необхідно серйозно замислитися, як запобігти руйнівного удару від подібних непередбачуваних катастроф у майбутньому. Отже, вже сьогодні необхідно починати удосконалювати і розвивати теоретичні й науково-практичні підходи для забезпечення умов для належного функціонування ФЛП в майбутньому. І одним із головних напрямів цієї роботи має стати побудова надійної системи інформаційного обміну між учасниками ФЛП для надання повної, достовірної і актуальної інформації про наявність у межах ланцюга ЛЗ і ВМ. Тепер, на думку фахівців, достатньо розповсюдженою є практика надання учасниками ФЛП неповної і навіть недостовірної інформації, особливо на стиках ланок ланцюга [10].

Це заважає ефективній координації між ланками ФЛП і зумовлює виникнення Bull whip – ефекту, який характеризується значним зростанням всіх видів витрат у межах ланцюга, зниженням доступності ЛЗ, збільшенням тривалості циклу постачання фармацевтичної продукції та ін. [11].

Як свідчить світова практика, основними процесними стратегіями, які дають змогу подолати проблему неналежної координації дій учасників ланцюгів постачань, є CPFR (Collaborative Planning Forecasting And Replenishment – спільне планування, прогнозування і придбання), SCEM (Supply Chain Event Management – управління подіями в ланцюгах постачань), SCM (Supply Chain Monitoring – моніторинг ланцюгів постачань) тощо. Але ефективність цих процесів досягається лише за умов високого рівня довіри між партнерами, організації належного і ефективного інформаційного обміну між ними, впровадження сучасних інформаційних технологій, належного рівня професіоналізму і адаптивності менеджерів тощо.

Для оцінки факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників ФЛП (на прикладі ТОВ ФК «Здоров'я», АТ «Лекхім-Харків», ФК «Фіто-Лек») було використано експертний метод. Для цього була попередньо розроблена відповідна анкета, яку було запропоновано заповнити фахівцям у сфері фармацевтичної логістики (керівникам і працівникам відділів логістики, збуту, матеріально-технічного забезпечення (закупівлі), транспортного, фінансів тощо). Експертами виступали фахівці, що мають достатній практичний досвід роботи в сфері фармацевтичної логістики. Вимоги щодо відбору експертів ґрунтувалися на стажі роботи, який мав бути не менше 5 років, наявності вищої освіти і практичного досвіду роботи у відповідній сфері. Кількість експертів, що прийняли участь в анкетуванні, дорівнювала 64.

Узгодженість думок експертів оцінювали за допомогою коефіцієнта конкордації і критерію Пірсона. Розрахований рівень цих критеріїв підтвердив достатньо високе співпадання висновків експертів.

Як показали виконані дослідження, поточна оцінка факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників ФЛП ТОВ ФК «Здоров'я», АТ «Лекхім-Харків», ФК «Фіто-Лек» здебільшого знаходиться на задовільному і нижче задовільного рівнях (рис. 1 і таблиця).

Т а б л и ц я

Шкала якісної оцінки результатів експертного опитування

№ з/п	Діапазон середніх оцінок респондентів, бали	Якісна характеристика
1	$8 \leq X_i \leq 10$	Високий рівень
2	$5 \leq X_i \leq 8$	Задовільний рівень
3	$3 \leq X_i \leq 5$	Нижче задовільного рівня
4	$X_i \leq 3$	Незадовільний рівень

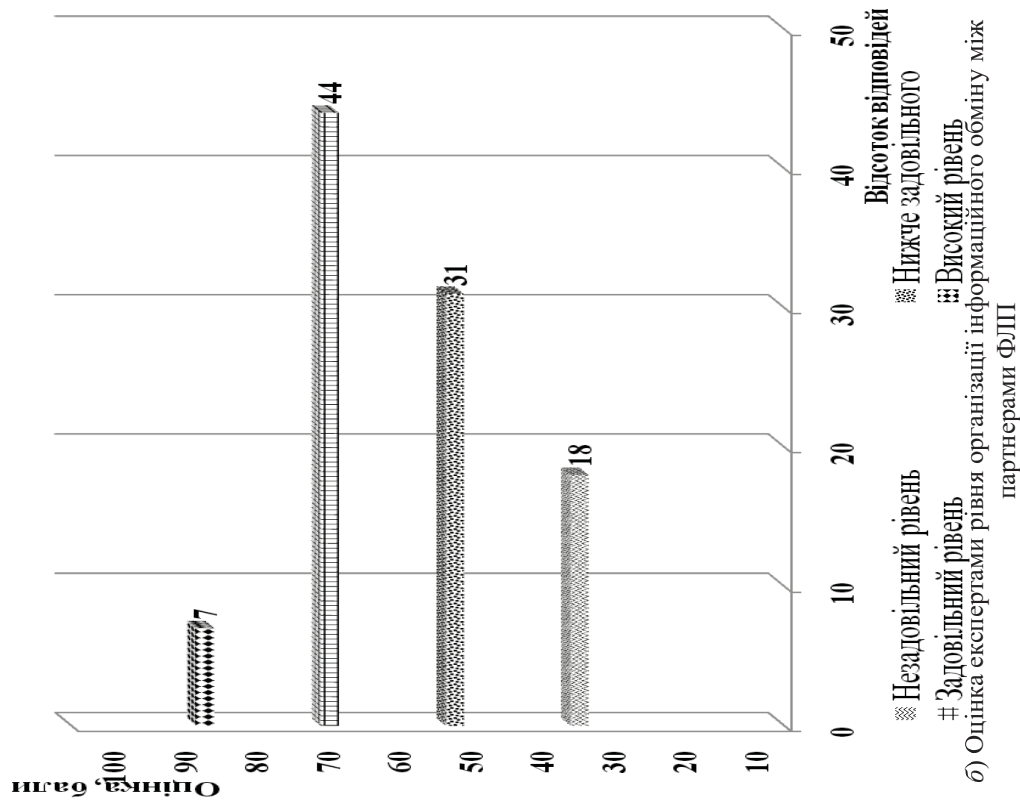
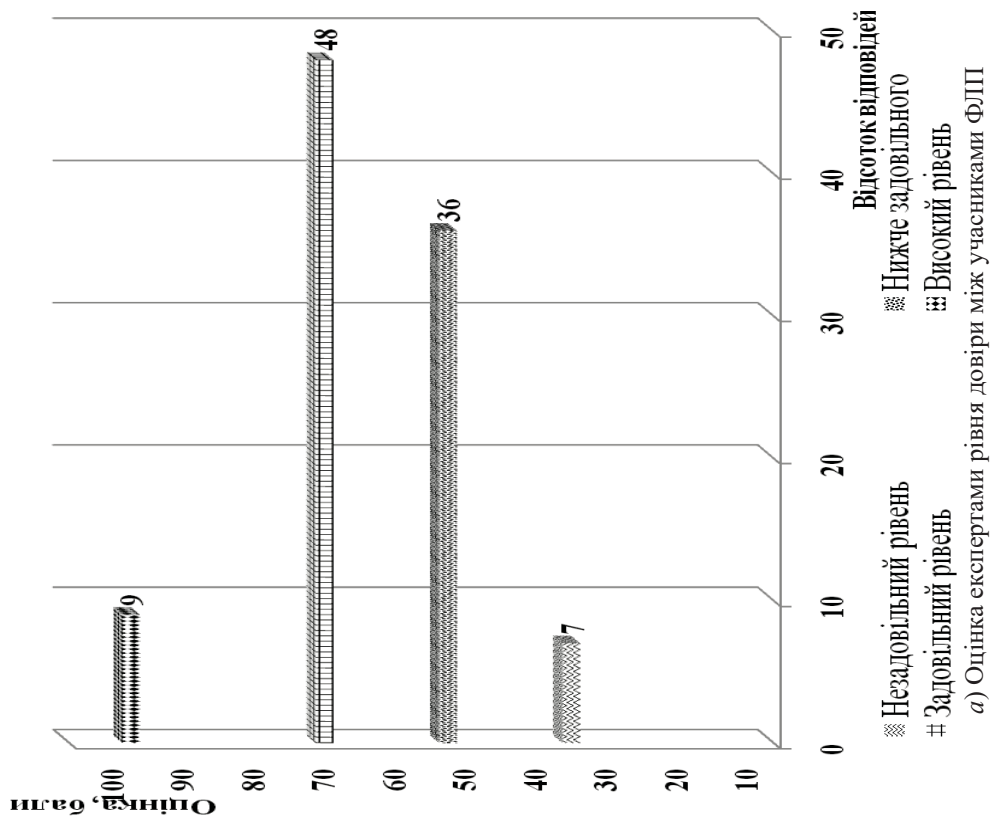


Рис. 1. Результати експертної оцінки факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників фармацевтичного ланцюга постачань (початок)

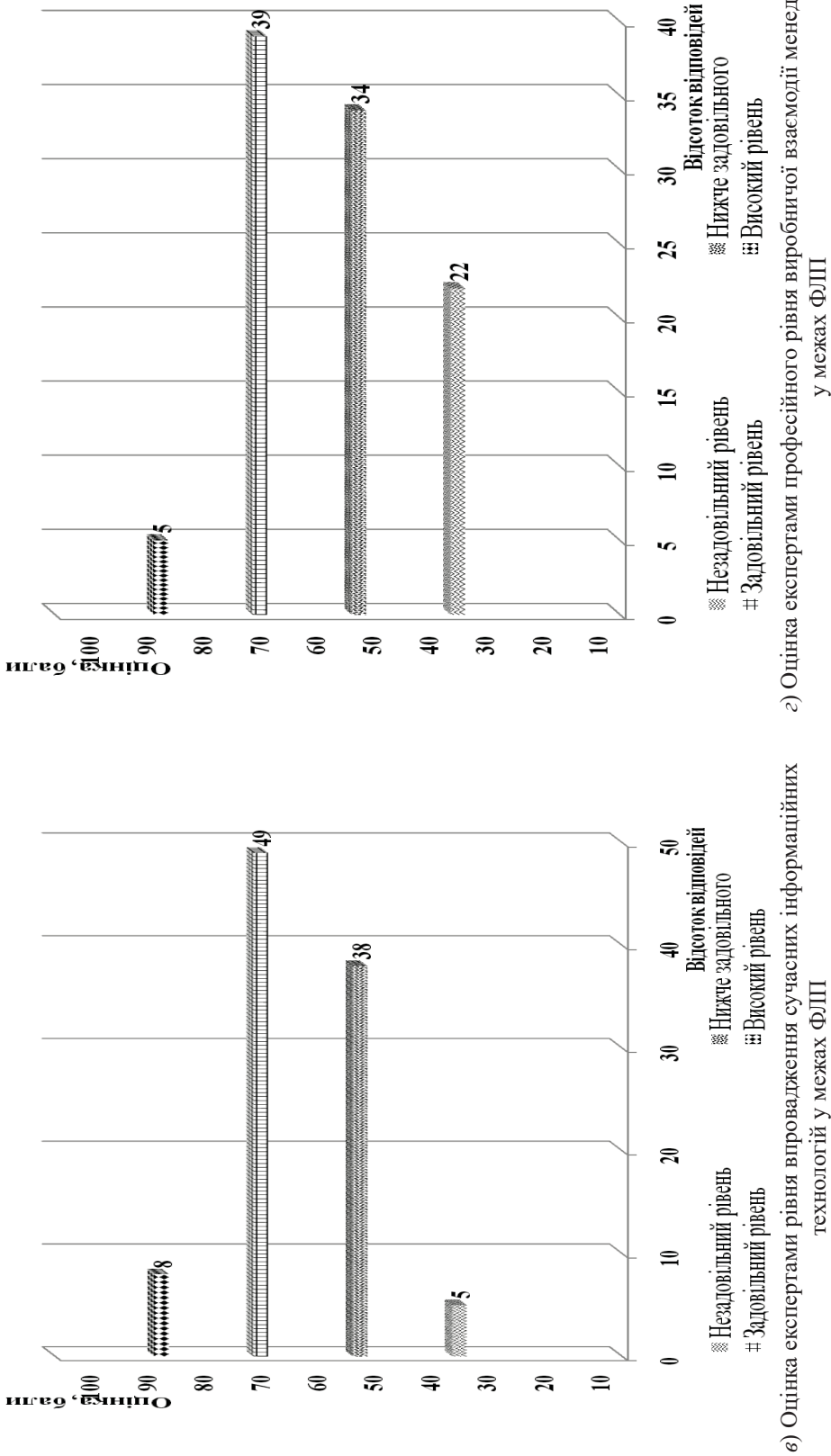


Рис. 1 Результати експертної оцінки факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників фармацевтичного ланцюга постачань (закінчення)

Отже, як видно із наведених на рис. 1 даних, найбільш вузькими місцями в організації досліджених ФЛП експерти вважають неналежну організацію інформаційного обміну між учасниками ФЛП і недостатній професійний рівень виробничої взаємодії менеджерів.

Взагалі, як свідчить практика, найбільш високих результатів досягають саме ті ФЛП, в яких працюють менеджери, що найбільш зорієнтовані і адаптовані до партнерської взаємодії [10]. Це передбачає їх спеціальну підготовку з питань організації процесу виробничих взаємовідносин у межах певного ФЛП.

Проведені дослідження дали змогу визначити пріоритетні напрями підвищення стійкості і надійності функціонування ФЛП, що є необхідною умовою забезпечення доступності фармацевтичного забезпечення населення, особливо в умовах пандемії [12–14]:

1. Активне впровадження інтегрованих технологічних рішень відслідковування вантажів та підвищення захищеності ФЛП шляхом впровадження:
 - геотрекінгу переміщення вантажів та пересування транспорту з метою оперативного прозорого контролю режиму транспортування;
 - без-дотичного (touchless) оформлення вантажів та їх переміщення у замкнених автоматизованих складських комплексах;
 - гнучкої інтеграції ФЛП зі збереженням термінів та умов транспортування вантажів;
 - оперативної аналітичної обробки логістичної інформації за різними регіонами;
 - доступного і швидкого юридичного супроводу постачання вантажів тощо.
2. Використання цифрових технологій для автоматизації та вдосконалення логістичних бізнес-процесів.

За допомогою подібних технологій можна суттєво підвищити технологічність логістичних процесів і зробити їх менш трудомісткими. Цифрові платформи щодо вдосконалення логістичних процесів дають змогу стандартизувати щоденні завдання і виконувати їх автоматично, знижуючи залежність процесів від конкретних фахівців. Завдяки можливостям інформаційних технологій можна створювати цифрову екосистему підключених систем, яка надає користувачам актуальні дані для прийняття найоптимальніших рішень з урахуванням поточної ситуації.

3. Трансформація процесу закупівель у джерело створення додаткової цінності для партнерів і клієнтів.

Своєчасне виявлення стратегічно важливих категорій фармацевтичної продукції допоможе вибудувати більш ефективні відносини з постачальниками в межах ФЛП. Впровадження гнучких моделей на базі технологічних рішень, які будуть враховувати зміну вартості, якості, термінів постачання і вдосконалення асортименту фармацевтичної продукції за пріоритетними для клієнтів категоріями, також допоможе підвищити стійкість функціонування ФЛП. Крім того, для здійснення ефективної закупівельної діяльності доцільно використовувати цифрові рішення, що дають змогу відслідковувати соціальні мережі постачальників. Управління постачанням і життєвим циклом постачальників із використанням можливостей соціальних мереж допоможе при необхідності знайти нові джерела постачання і налагодити своєчасну взаємодію з існуючими партнерами в межах ФЛП.

4. Інвестування учасників ФЛП у більш гнучкі системи планування виробництва та реалізації ЛЗ тощо.

5. Проведення комплексної діагностики й оцінки ризиків у ФЛП і визначення пріоритетних сфер розвитку фармацевтичної логістики, які потребують особливої уваги. Це зумовлює необхідність:

– проведення систематичного моніторингу зміни рівня попиту та запасів фармацевтичної продукції для пошуку критичних прогалин у каналах постачання, виробничих потужностях, організації складської діяльності і транспортуванні;

– визначення спільних цілей і розроблення дієвої стратегії підвищення стійкості по всьому ФЛП для того, щоб при необхідності ефективно задіяти додаткові канали поставок, виробничі і збутові потужності мережі постачальників;

– розроблення планів дій на підставі сценарного аналізу, щоб захистити ФЛП від наслідків катастроф і пандемій у майбутньому. Використання інформаційних панелей з актуальними даними допоможе забезпечити прозорість і контроль як на рівні ФК, так і всього ФЛП. Це, в свою чергу, дасть змогу динамічно планувати і коригувати подальші дії учасників ФЛП з урахуванням поточної ситуації.

Отже, з метою запобігання або мінімізації ризиків у ФЛП автори пропонують здійснювати аналіз ризиків за допомогою алгоритму, наведеного на рис. 2. Наведений алгоритм дасть змогу аналізувати та оцінювати будь-які відхилення від запланованих параметрів у ФЛП на основі встановлення системи відповідних індикаторів та на підставі цієї інформації визначити ефективні методи протидії ризикам.

Слід зазначити, що головною умовою ефективної роботи наведеного на рис. 2 алгоритму є великий масив інформації, яка має відповідати вимогам достовірності, актуальності, вимірювальності. До того ж однією з умов виникнення ризику є відсутність інформації про ситуацію (подію, майбутнє), а тому одним із найбільш дієвих інструментів управління (ідентифікації та аналізу) ризиками у ФЛП, на нашу думку, є Blockchain (Блокчейн). Блокчейн-технологія (БЧТ) дає змогу накопичувати необмежені обсяги відцифрованої інформації про будь-які транзакції, параметри продукції, навколишнього середовища, різні документи та ін., яка ніяким чином не може бути змінена. У разі несанкціонованого доступу до інформації або появи у ланцюзі недоброякісної інформації, ланцюг знешкоджується та стає недійсним.

Завдяки нанесенню RFID (англ. Radio Frequency IDentification) мітки на кожен упаковку ЛЗ з'являється можливість забезпечення надійності ланцюга постачання, оскільки вся інформація про виробника, місця і умови зберігання препаратів, умови їх транспортування, сертифікати якості та інші відмітки знаходяться в одному реєстрі інформації. Отже, кожен учасник ФЛП матиме доступ до всієї необхідної інформації, яка зберігатиметься в одному місці, що суттєво підвищить прозорість ланцюгів постачань і їх захищеність. По суті БЧТ створюють можливості для формування єдиного цифрового простору у фармацевції і гарантії щодо надійного захисту ФЛП і кінцевих споживачів від фальсифікованої і контрафактної продукції [15].

Кожний учасник ФЛП матиме можливість відслідковувати будь-яку продукцію, яка просувається в межах певного ФЛП, через особистий кабінет, використовуючи власний логін і пароль в режимі on-line. Отже, використання БЧТ дасть змогу забезпечити цілісність, достовірність та захищеність інформації, яка буде складати основу масиву даних для управління ризиками у ФЛП.

Таким чином, створення стійких та надійних ФЛП має стати однією з головних цілей для вітчизняного фармацевтичного бізнесу в найближчі роки. Вирішення цього завдання, на нашу думку, є найважливішою умовою забезпечення лікарської безпеки України.

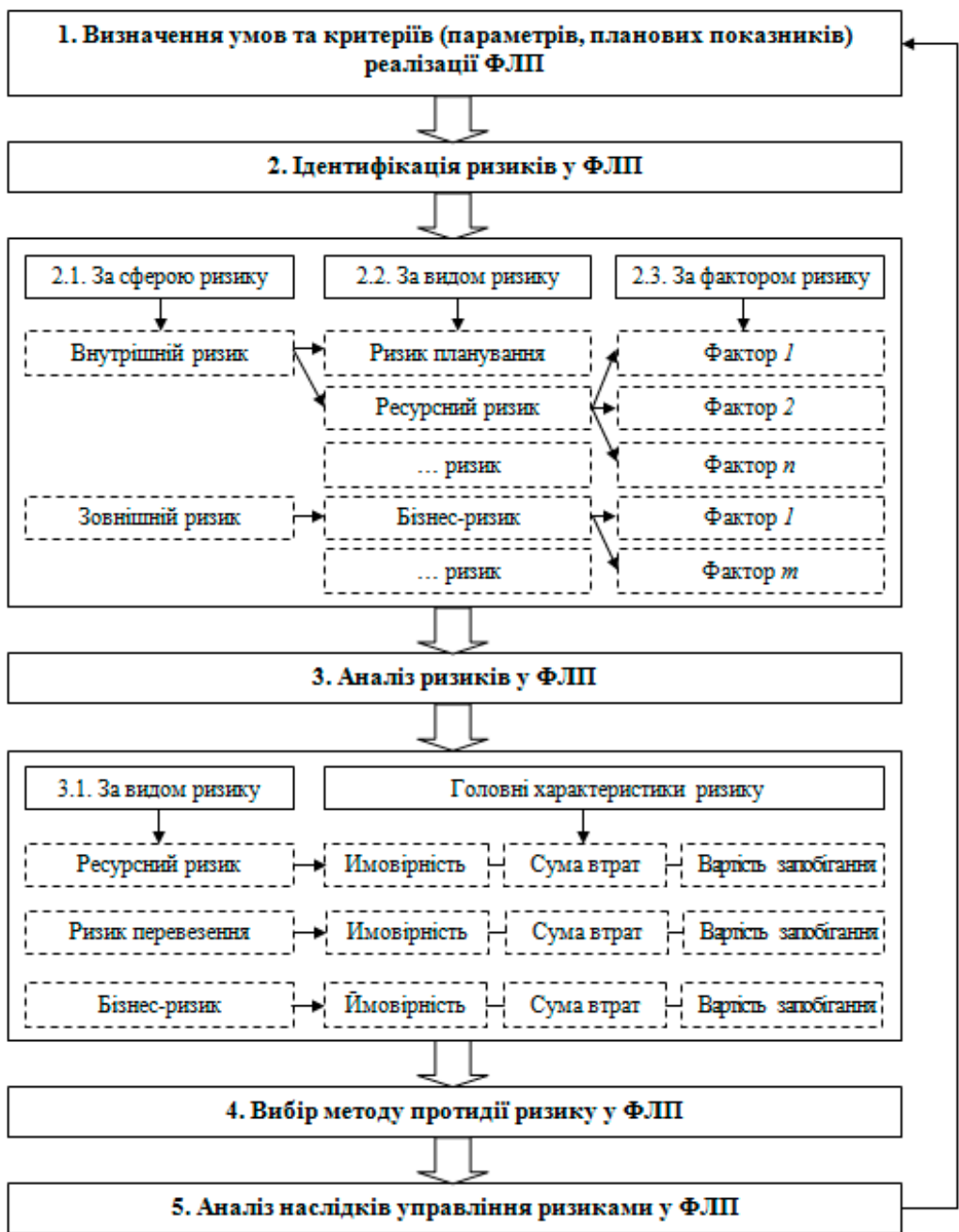


Рис. 2. Алгоритм управління логістичними ризиками у фармацевтичних ланцюгах постачань

Висновки

1. Доведено актуальність проблеми підвищення надійності і безпечності функціонування вітчизняних ФЛП в умовах пандемії.

2. Обґрунтовано, що впровадження цифрових технологій сприятиме підвищенню надійності, прозорості й якості бізнес-процесів у ФЛП під час пандемії, різних змін кон'юнктури фармацевтичного ринку і низької прогнозованості попиту на ЛЗ і ВМ.

3. Досліджено головні проблеми логістики в умовах пандемії у вітчизняній фармацевтичній галузі: недостатня узгодженість дій учасників ФЛП; низька взаємна інформаційна прозорість їх діяльності; потрапляння в ланцюги постачань фальсифікованої і контрафактної фармацевтичної продукції; залежність від імпорту АФІ; невизначеність та непередбачуваність діяльності учасників ФЛП; відсутність автоматизованих систем, які здатні оперативним чином аналізувати стан запасів ЛЗ, прогнозувати нестачу матеріальних ресурсів і оптимізувати виробництво; неможливість контролю за безпекою ФЛП через закриті кордони тощо.

4. На підставі експертного опитування фахівців здійснено оцінку факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників ФЛП. На підставі одержаних даних визначено, що найвузькішими місцями в організації ФЛП є неналежна організація інформаційного обміну між учасниками ФЛП і недостатній професійний рівень виробничої взаємодії менеджерів.

5. Визначено пріоритетні напрями підвищення стійкості й надійності функціонування ФЛП, що є необхідною умовою забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню, особливо в умовах пандемії.

Безумовно, що проблема, піднята в цьому дослідженні, не розкриває всього комплексу питань, які стосуються впровадження у вітчизняну фармацію науково-практичних підходів щодо управління безпечністю та ефективністю функціонування ФЛП в умовах пандемії. Невирішеним залишається комплекс питань, пов'язаних із обґрунтуванням методології і методики впровадження цифрових технологій в управління ФЛП під час пандемії, вибору інструментарію оцінки ефективності їх застосування та ін., що і визначатиме перспективи наших подальших досліджень.

Список використаної літератури

1. Громошук Б. П., Унгурян Л. М. Фармацевтична логістика: фокус на допомозі пацієнту. – Львів: Растр-7, 2013. – 212 с.
2. Пестун І. В., Мнушко З. М. Маркетингове управління в системі забезпечення населення ліками. – Харків: НФаУ, 2013. – 272 с.
3. Білоус М. В., Шматенко О. П., Трохимчук В. В. та ін. Концептуальні аспекти управління розподілом медичного майна з позиції військово-фармацевтичної логістики // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.01>
4. Голубцова К. К., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Барнатович С. В. Дослідження особливостей управління підприємствами фармацевтичного сектору на засадах маркетингової логістики // Укр. журн. клін. лаб. медицини. – 2019. – № 1. – С. 10–16. Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18761>
5. Посилкіна О. В., Лісна А. Г., Котлярова В. Г. та ін. Сучасні тенденції розвитку логістики і логістичної інтеграції у фармації: монографія / За заг. ред. О. В. Посилкіної. – Харків: НФаУ, 2020. – 523 с.
6. Полякова К. М. Наслідки пандемії COVID-19 для фармацевтики: виклики для галузі та для країни. – Режим доступу: <https://www.capital-times.com/ua-ua/kak-pandemiya-povliyala-na-rynki-farmaceutik>
7. Position Paper. Reference safety information: challenges to the generic industry due to labelling harmonisation issues among different Member States. – Режим доступу: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/06/Medicines-for-Europe_PositionPaper_RSI-WSv01_20200508_Clean.pdf
8. Орловский М. О. Отечественные фармкомпании: расширение присутствия во время пандемии. – Режим доступу: <https://www.epravda.com.ua/rus/projects/farmak/2020/04/1/658687/>
9. Закон України № 904-IX від 17. 09. 2020 р. «Про внесення змін до статті 19 Закону України «Про лікарські засоби» щодо здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/904-20#Text>
10. Григорак М. Ю. Интеллектуализация рынка логистических услуг: концепция, методология, компетентность. – К.: Сік Груп Україна, 2017. – 513 с.
11. Колодізєва Т. О. Використання інноваційних концепцій управління для удосконалення функціонування ланцюгів поставок // Проблеми економіки. – 2017. – № 2. – С. 200–209.
12. Журавлева О. В. Развитие товародвижения в условиях пандемии // Вест. науки и образования. – 2020. – № 12 (90). – С. 37–40.
13. COVID-19: как построить устойчивую цепочку поставок? – Режим доступу: www.ey.com/ru_ru/consulting/how-to-build-a-supply-chain-thats-resilient-to-global-disruption
14. SCM (Supply Chain Management) в период пандемии: связанные одной цепью? – Режим доступу: expert-logistic.com/info/articles/scm-supply-chain-management-v-period-pandemii-svyazannye-odnoy-tsepyu/

15. Жук В. А., Пенкин Ю. М. Использование технологий радиочастотной идентификации (RFID) в фармацевтических информационных системах // *Акт. питания фармац. мед. науки та практики*. – 2014. – № 1. – С. 96–98.

Referens

1. Hromovyk B. P., Unhurian L. M. Farmatsevychna lohistyka: fokus na dopomozi patsiientu. – Lviv: Rastr-7, 2013. – 212 s.
2. Pestun I. V., Mmushko Z. M. Marketynhove upravlinnia v systemi zabezpechennia naselennia likamy. – Kharkiv: NFaU, 2013. – 272 s.
3. Bilous M. V., Shmatenko O. P., Troxy`mchuk V. V. ta in. Konceptual`ni aspekty` upravlinnya rozpodilom medy`chnogo majna z pozy`ciyi vijs`kovo-farmatsevy`chnoyi logisty`ky` // *Farmac. zhurn.* – 2019. – № 3. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.01>
4. Golubczova K. K., Sagajdak-Nikityuk R. V., Barnatovy`ch S. V. Doslidzhennya osobly`vostej upravlinnya pidpry`yemstvamy` farmatsevy`chnogo sektoru na zasadax markety`ngovoyi logisty`ky` // *Ukrayins`ky`j zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi medy`cy`ny`*. – 2019. – № 1. – S. 10–16. <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/18761>
5. Posylkina O. V., Lisna A. H., Kotliarova V. H. ta in. Suchasni tendentsii rozvytku lohistyky i lohistychnoi intehratsii u farmatsii: monohrafiia / Za zah. red. O. V. Posylkinoi. – Kharkiv: NFaU, 2020. – 523 s.
6. Poliakova K. M. Naslidky pandemii COVID-19 dlia farmatsevyky: vyklyky dlia haluzi ta dlia krainy. – Rezhym dostupu: <https://www.capital-times.com/ua-ua/kak-pandemiya-povliyala-na-rynki-farmacevtik>
7. Position Paper. Reference safety information: challenges to the generic industry due to labelling harmonisation issues among different Member States. – Rezhym dostupu: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2020/06/Medicines-for-Europe_PositionPaper_RSI-WSv01_20200508_-Clean.pdf
8. Orlovskiy M. O. Otechestvennyie farmkompanii: rasshirenie prisutstviya vo vremya pandemii. – Rezhym dostupu: <https://www.epravda.com.ua/rus/projects/farmak/2020/04/1/658687>
9. Zakon Ukrainy № 904-IX vid 17. 09. 2020 r. «Pro vnesennia zmin do statti 19 Zakonu Ukrainy “Pro likarski zasoby” shchodo zdiisnennia elektronnoi rozdribnoi torhivli likarskymy zasobamy». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/904-20#Text>
10. Hryhorak M. Iu. Intelektualizatsiia rynku lohistychnykh posluh: kontseptsiiia, metodolohiia, kompetentnist. – Kyiv: Sik Hrup Ukraina, 2017. – 513 s.
11. Kolodzieva T. O. Vykorystannia innovatsiinykh kontseptsii upravlinnia dlia udoskonalennia funktsionuvannia lantsiuhiv postavok // *Problemy ekonomiky*. – 2017. – № 2. – S. 200–209.
12. Zhuravleva O. V. Razvitie tovarodvizheniya v usloviyah pandemii // *Vestnik nauki i obrazovaniya*. – 2020. – № 12 (90). – S. 37–40.
13. COVID-19: kak postroit ustoychivuyu tsepochku postavok? – Rezhym dostupa: www.ey.com/ru_ru/consulting/how-to-build-a-supply-chain-thats-resilient-to-global-disruption.
14. SCM (Supply Chain Management) v period pandemii: svyazannyye odnoy tsepyu? – Rezhym dostupa: expert-logistic.com/info/articles/scm-supply-chain-management-v-period-pandemii-svyazannyye-odnoy-tsepyu/
15. Zhuk V. A., Penkin Yu. M. Ispolzovanie tehnologiy radiochastotnoy identifikatsii (RFID) v farmatsevticheskikh informatsionnykh sistemah // *Aktualni pitannya farmatsevtichnoyi i medichnoyi nauki ta praktiki*. – 2014. – № 1. – S. 96–98.

Надійшла до редакції 1 листопада 2020 р.
Прийнято до друку 9 листопада 2020 р.

О. В. Посилкіна (<https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>),

О. В. Літвінова (<https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>),

А. Г. Лісна (<https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ АКТУАЛЬНИХ ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ЛОГІСТИКИ В ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ

Ключові слова: логістика, фармацевтична логістика, фармацевтичний ланцюг постачань, фармацевтична компанія, пандемія коронавірусу
А Н О Т А Ц І Я

Світова економічна криза, яка пов'язана з пандемією коронавірусу, торкнулася й фармацевтичної логістики. Тому удосконалення логістичних процесів у межах фармацевтичного ланцюга постачань для підвищення доступності лікарської допомоги населенню в умовах пандемії набуває особливої актуальності.

Метою цієї статті є вивчення та узагальнення основних проблем фармацевтичної логістики в умовах пандемії коронавірусу і обґрунтування резервів поліпшення функціонування фармацевтичного ланцюга постачань.

Для досягнення мети дослідження здійснено аналіз вітчизняної наукової літератури та чинної нормативно-правової бази України. Методами дослідження є абстрактно-логічний, монографічний та системний аналіз, а також метод експертного опитування.

Розуміючи важливість проблеми забезпечення населення необхідними лікарськими засобами в період пандемії в Україні 14. 10. 2020 р. набрав чинності Закон «Про внесення змін до статті 19 Закону України "Про лікарські засоби" щодо здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами» від 17 вересня 2020 р. № 904-ІХ.

Виконано оцінку факторів, які впливають на ефективність і скоординованість діяльності учасників фармацевтичного ланцюга постачань. Розроблено алгоритм управління ризиками у фармацевтичному ланцюзі постачань, визначено його структурні елементи та взаємозв'язки. Наведений алгоритм дасть змогу проаналізувати та оцінити будь-які відхилення від запланованих параметрів у фармацевтичному ланцюзі постачань на основі встановлення системи відповідних індикаторів та на підставі цієї інформації визначити ефективні методи протидії ризикам.

Доведено актуальність проблеми підвищення надійності і безпечності функціонування вітчизняних фармацевтичних ланцюгів постачань в умовах пандемії. Обґрунтовано, що впровадження цифрових технологій сприятиме підвищенню надійності, прозорості і якості бізнес-процесів у фармацевтичних ланцюгах постачань під час пандемії, різких змін кон'юнктури фармацевтичного ринку і низької прогнозованості попиту на лікарські засоби та виробі медичні. Досліджено головні проблеми логістики в умовах пандемії у вітчизняній фармацевтичній галузі. Встановлено, що найвужчі місцями в організації фармацевтичних ланцюгів постачань є неналежна організація інформаційного обміну між учасниками і недостатній професійний рівень виробничої взаємодії менеджерів. Визначено пріоритетні напрями підвищення стійкості і надійності функціонування фармацевтичного ланцюга постачань, що є необхідною умовою забезпечення доступності фармацевтичного забезпечення населення, особливо в умовах пандемії.

О. В. Посылкина (<https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>),

Е. В. Литвинова (<https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>),

А. Г. Лесная (<https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ПУТИ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЛОГИСТИКИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ

Ключевые слова: логистика, фармацевтическая логистика, фармацевтическая цепь поставок, фармацевтическая компания, пандемия коронавируса
А Н Н О Т А Ц И Я

Мировой экономической кризис, связанный с пандемией коронавируса, коснулся и фармацевтической логистики. Поэтому совершенствование логистических процессов в пределах фармацевтической цепи поставок для повышения доступности лекарственной помощи населению в условиях пандемии приобретает особую актуальность

Целью этой статьи является изучение и обобщение основных проблем фармацевтической логистики в условиях пандемии коронавируса и обоснование резервов улучшения функционирования фармацевтической цепи поставок.

Для достижения цели исследования был проведен анализ отечественной научной литературы и действующей нормативно-правовой базы Украины. Методами исследования являются абстрактно-логический, монографический и системный анализ, а также метод экспертного опроса.

Понимая важность проблемы обеспечения населения необходимыми лекарственными средствами в период пандемии в Украине 14. 10. 2020 г. вступил в силу Закон «О внесении изменений в статью 19 Закона Украины "О лекарственных средствах" относительно осуществления электронной розничной торговли лекарственными средствами» от 17 сентября 2020 г. № 904-ІХ.

Выполнена оценка факторов, которые влияют на эффективность и скоординированность деятельности участников фармацевтической цепи поставок. Разработан алгоритм управления рисками в фармацевтической цепи поставок, определены его структурные элементы и взаимосвязи. Приведенный алгоритм позволит проанализировать и оценить любые отклонения от запланированных параметров в фармацевтической цепи поставок на основе установления системы соответствующих индикаторов и на основании этой информации определить эффективные методы противодействия рискам.

Доказана актуальность проблемы повышения надежности и безопасности функционирования отечественных фармацевтических цепей поставок в условиях пандемии. Обосновано, что внедрение цифровых технологий будет способствовать повышению надежности, прозрачности и качества бизнес-процессов в фармацевтических цепях поставок во время пандемии, резких изменений конъюнктуры фармацевтического рынка и низкой прогнозируемости спроса на лекарственные средства и медицинские изделия. Исследованы главные проблемы логистики в условиях пандемии в отечественной фармацевтической отрасли. Установлено, что наиболее узкими местами в организации фармацевтической цепи поставок является ненадлежащая организация информационного обмена между участниками и недостаточный профессиональный уровень производственного взаимодействия менеджеров. Определены приоритетные направления повышения устойчивости и надежности функционирования фармацевтической цепи поставок, что является необходимым условием обеспечения доступности фармацевтического обеспечения населения, особенно в условиях пандемии.

O. V. Posilkina (<https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>),

E. V. Litvinova (<https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>),

A. G. Lisna (<https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

APPROACHES FOR SOLVING CURRENT PROBLEMS OF PHARMACEUTICAL LOGISTICS DURING THE PANDEMIC PERIOD

Key words: logistics, pharmaceutical logistics, pharmaceutical supply chain, pharmaceutical company, coronavirus pandemic

A B S T R A C T

The global economic crisis, which is linked to the coronavirus pandemic, has also affected pharmaceutical logistics. Therefore, the improvement of logistics processes within the pharmaceutical supply chain to increase the access to health care to the population in a pandemic becomes especially important.

The aim of the work is to study and summarize the main problems of pharmaceutical logistics in a coronavirus pandemic and substantiate the reserves to improve the functioning of pharmaceutical supply chains.

To achieve the goal of the study, an analysis of the domestic scientific literature and the current regulatory framework of Ukraine was conducted. It has used abstract-logical, monographic research methods and system analysis, as well as the method of expert survey.

Realizing the importance of providing the population with necessary medicines during the pandemic in Ukraine on October 14, 2020, the Law «Changes to the article 19 of the Law of Ukraine “On Medicinal Products” on Electronic Retail Trade in Medicines» of September 17, 2020 № 904-IX has enforced.

It has been evaluated the factors influencing the efficiency and coordination of the activities of pharmaceutical supply chain participants. A risk management algorithm for pharmaceutical supply chains has been developed, its structural elements and relationships have been identified. The presented algorithm will allow analyzing and estimating any deviations from the planned parameters in pharmaceutical supply chains on the basis of establishment of system of the corresponding indicators and on the basis of this information to define effective methods to counter the risks.

The urgency of the problem of increasing the reliability and safety of domestic pharmaceutical supply chains in a pandemic has proved. It is justified that the introduction of digital technologies will increase the reliability, transparency and quality of business processes in the pharmaceutical supply chains during a pandemic, drastic changes in the pharmaceutical market and low predictability of demand for medicines and medical devices. The main problems of logistics in a pandemic in the domestic pharmaceutical industry are studied. It has established that the narrowest places in the organization of pharmaceutical supply chains are the improper organization of information exchange between pharmaceutical supply chain participants and the insufficient professional level of production interaction of managers. It has established the priority directions of increase of stability and reliability of functioning of pharmaceutical supply chains which is a necessary condition of accessibility of pharmaceutical provision of the population, especially in the conditions of a pandemic.

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

(Лісна А. Г.)

О. М. ЗАЛІСЬКА ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,

О. М. СЕМЕНОВ ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>),

Н. М. МАКСИМОВИЧ ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>), канд. фарм. наук, доцент,

М. В. СЛАБИЙ ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1455-6435>), д-р фарм. наук, проф.,

Б. М. ЗАЛІСЬКИЙ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8513-4013>), канд. мед. наук, доцент,

І. Г. МУДРАК ² (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>), канд. фарм. наук, доцент

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ПРОВІЗОРА У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ КАРАНТИННИХ ЗАХОДІВ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Ключові слова: COVID-19, провізори, карантинні заходи, фармацевтична допомога, експертне анкетування

О. М. ZALISKA ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

О. М. SEMENOV ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>),

N. M. MAKSYMOVYCH ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>),

M. V. SLABYY ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1455-6435>),

B. M. ZALISKY ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8513-4013>),

I. H. MUDRAK ² (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² National Pirogov Memorial Medical University

STUDY OF THE PHARMACIST ROLE IN ENSURING OF QUARANTINE MEASURES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Key words: COVID-19, pharmacists, quarantine measures, pharmaceutical care, expert questionnaire

Провізор (фармацевт) як учасник медичної команди несе відповідальність за життя і здоров'я населення в умовах пандемії відповідно до актуальних рекомендацій ВООЗ та Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP) 2020 [1, 2]. Із грудня 2019 року спалах коронавірусної хвороби COVID-19 поширився у 93 країнах [1]. У світі, за даними МОЗ України, станом на 20. 09. 2020 р. було зареєстровано 31 млн. хворих, з них майже 1 млн. померли. В Україні на 22 квітня 2020 р. було 6 592 зареєстрованих випадків хворих COVID-19, із них 174 померло, то уже на 20 вересня 2020 – 180 119 випадків, із них померло 3 626 хворих [3]. Отже, динаміка поширення COVID-19 має катастрофічні темпи, бо за досліджувані 5 місяців кількість хворих зросла в 27,3 раза, тобто щомісячний темп приросту становить 5,5 раза.

За даними 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. Велика кількість пацієнтів із COVID-19, які потребують інтенсивної терапії, наклала значне навантаження на системи охорони здоров'я та медичних працівників у всьому світі, зокрема у країнах Європи – Італія, Іспанія, Франція, Німеччина, та особливо в Україні. Це змусило більшість країн вжити виняткових заходів щодо стримування поширення вірусу, включаючи великі блокування, протоколи надзвичайних ситуацій та заходи соціального дистанціювання. Усі лікарі й провізори (фармацевти) займають вирішальну роль в управлінні та боротьбі з пандемією [4, 5]. В Україні вивчали ступінь занепокоєності фармацевтичних фахівців на початку пандемії [6].

Із 11 березня 2020 р. ВООЗ, враховуючи показники захворюваності та її поширеності у країнах світу, класифікує спалах коронавірусної хвороби COVID-19 як пан-

демію. Ще з 13 січня 2020 р. Генеральний директор ВООЗ відзначає, що новим епіцентром пандемії COVID-19 за кількістю зареєстрованих випадків захворювання та смерті стає Європа [4, 5]. ВООЗ пандемія COVID-19 була оголошена з лютого 2020 р. і країни-учасники ВООЗ мали дотримуватися всіх карантинних заходів.

В Україні з 12 березня 2020 р. КМУ введено карантинні обмеження на всій території, відповідно до Постанови від 11. 03. 2020 р. № 211 «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19».

Слід відзначити, що МОЗ України спільно з КМУ затверджувалися необхідні законодавчі акти, які враховують нові дані доказової медицини про COVID-19:

- Наказ МОЗ України від 24. 02. 2020 р. № 518 «Про затвердження Рекомендацій щодо дій фармацевтичних працівників в умовах недопущення занесення і поширення на території України випадків захворювань, спричинених коронавірусом COVID-19, виявленим у місті Ухань (провінція Хубей, Китай)» (уже втратив чинність);

- Наказ МОЗ України від 13. 03. 2020 р. № 663 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України COVID-19»;

- Наказ МОЗ України від 28. 03. 2020р. № 722 в редакції від 16. 06. 2020 р. № 1411 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)»;

- Наказ МОЗ України від 02. 04. 2020 р. № 762, змінений від 10. 04. 2020 р. № 852, в редакції від 21. 07. 2020 р. № 1653 (у редакції наказу МОЗ України від 17. 09. 2020 р. № 2116) Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»;

- Наказ МОЗ України від 24. 04. 2020р. № 961 «Про затвердження Стандарту фармацевтичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)».

За даними ВООЗ майже 82% пацієнтів не потребують стаціонарного лікування, лікуються під наглядом сімейного лікаря в домашніх умовах та отримують фармацевтичну опіку в умовах найближчого аптечного закладу. Це може спричинити небажаний контакт інфікованої та здорової людини в приміщенні аптечного закладу і призводить до зараження COVID-19. Тому дотримання вимог карантинних заходів в аптеках є важливою складовою загальної безпеки в період пандемії і роль провізорів у дотриманні є значною.

Метою дослідження було проведення експертного оцінювання ефективності карантинних заходів відповідно до наказів МОЗ України на рівні аптечного закладу та визначення більш перспективних методів запобігання COVID-19 серед фармацевтичних працівників та населення.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були анкети, які заповнені завідуючими аптек та провізорами-практиками під час навчання на курсах стажування, спеціалізації, передатестаційних циклах, в тому числі виїзних, дистанційних на базі кафедри організації економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом березня–жовтня 2020 р. Період дослідження тривав 8 місяців 2020 р. – періоду дії карантину.

Як експерти були залучені провізори, які працюють в аптеках 6 областей Західного регіону: Львівської, Вінницької, Івано-Франківської, Закарпатської, Хмельницької, Чернівецької. На основі результатів проведеного анкетування 586 провізорів-практиків із 6 областей України респондентів було ранжовано за спеціальністю, стажем роботи в аптеці та кваліфікаційною категорією. Період дослідження тривав з березня по жовтень 2020 р. [7].

На основі регламентованих Наказом МОЗ України від 24. 02. 2020 р. № 518 «Про затвердження Рекомендацій щодо дій фармацевтичних працівників в умовах недопущення занесення і поширення на території України випадків захворювань, спричинених коронавірусом COVID-19, виявленим у місті Ухань (провінція Хубей, Китай)» карантинних заходів, які пропонувалися ввести в аптечних установах країни було розроблено спеціальну анкету «Оцінка впливу карантинних заходів при COVID-19 в аптеці», в якій ефективність оцінювали за 3-х бальною шкалою – висока, середня, низька. Анкетування проводили методами очного анкетування та опитування, та використанням дистанційних форм за допомогою Google-мережі.

Результати дослідження та обговорення

У результаті дослідження було отримано 586 заповнених анкет із 6 областей України, з яких провізорів – 27,5% та завідувачів аптек – 72,5%. Детальний розподіл вибірки провізорів-експертів за деякими параметрами наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Характеристика провізорів (n = 586), які брали участь в анкетуванні «Оцінка впливу карантинних заходів при COVID-19 в аптеці»

Параметри/ область	Спеціальність		Стаж (роки)				Категорія, сертифікат			
	загальна фармація	організація і управління фармацією	5–10	10–15	15–25	25 і <	серти- фікат	II	I	вища
1. Вінницька	9	17	4	8	9	5	22	–	1	3
2. Закарпатська	16	51	14	17	21	15	59	2	3	3
3. Івано-Франківська	56	105	38	49	59	15	144	5	4	8
4. Львівська	45	111	31	46	54	25	132	6	8	10
5. Хмельницька	18	71	17	21	27	24	78	2	2	7
6. Чернівецька	17	70	14	23	29	21	81	1	1	4
Всього	161	425	118	164	199	105	516	16	19	35
Питома вага респондентів, %	27,5	72,5	20,1	27,9	33,9	17,9	88,1	2,7	3,2	5,9

На виконання вимог Наказу МОЗ України від 13. 03. 2020 р. № 663 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків COVID-19» [6], виявлено, що в 97,5% аптек карантинні заходи було запроваджено протягом березня 2020 р. і лише в 5 аптеках повністю введено у квітні 2020 р.

Таким чином, анкетовані провізори підтвердили про неухильне дотримання карантинних вимог щодо забезпечення дезінфекційними засобами відповідно до чинного законодавства в аптеках 6 областей України уже в березні–квітні 2020 р. відповідно до діючих Наказів МОЗ України та постійний моніторинг законодавства.

До основних симптомів захворювання належать респіраторні симптоми, підвищення температури тіла, кашель, задуха, порушення дихання, слабкість. У більш важких випадках COVID-19 може спричинювати вірусне ураження легень, важкий гострий респіраторний синдром, ниркову та серцеву недостатність, тромбози, що призводять до смерті пацієнта. Проти вірусу SARS-CoV-2 відсутнє поки що доказово ефективне лікування, тому хворі отримують симптоматичну, підтримуючу терапію. Основним завданням є підтримка достатнього рівня оксигенації організму для забезпечення життєдіяльності.

Відповідно до наказів МОЗ України основні методи профілактики зараження COVID-19 включають [7]:

- ✓ регулярне миття рук;
- ✓ прикриття ротової порожнини та носа при кашлі та чиханні;

- ✓ носіння медичної маски в місцях скупчення людей;
- ✓ уникнення тісних контактів із людьми з симптомами COVID-19.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України кількість хворих в Україні та у світі катастрофічно зростає. Таким чином, на 23. 04. 2020 р. (початок проведення анкетування респондентів) у світі було виявлено 2 639 721 випадок, 184 280 хворих померло і 722 387 одужало. Станом на 01. 09. 2020 року (проміжний термін закінчення анкетування респондентів) статистичні показники були такі: випадки COVID-19 зареєстровані уже в 213 країнах світу.

Загалом, у світі зареєстровано 25 649 088 випадків, зокрема летальних 854 984, одужало 17 951 401 особи [8], деякі показники по країнах подані у табл. 2:

Т а б л и ц я 2

Показники захворюваності і смертності на COVID-19 у провідних країнах світу та в Україні

Держави	23. 04. 2020 р.			01. 09. 2020 р.			Ріст захворюваності
	Захворіло людей	З них померло	Летальних випадків, %	Захворіло людей	З них померло	Летальних випадків, %	
Україна	7 170	187	2,6	123 303	2 605	2,1	17,2
США	849 092	42 681	5,1	621 1816	187 737	3,1	7,3
Китай	82 798	4 632	5,6	85 058	4 634	5,4	1,1
Італія	189 973	25 549	13,4	270 189	35 491	13,1	1,4
Іспанія	208 389	21 717	10,4	470 973	29 152	6,2	2,4
Німеччина	151 784	5 404	3,6	245 984	9 381	3,8	1,6
Польща	10 511	454	4,3	67 922	2 058	3,1	6,5

За даними табл. 2, нами встановлено, що захворюваність зросла в Україні в 17,2 раза, а динаміка показника у смертності становить від 2,6% на початку опитування респондентів, до 2,1% за даними статистики на період проведення опитування провізорів (в середньому, по аналізованих країнах показник смертності зменшився). Дані табл. 2 демонструють, що кількість випадків захворювання по вищевказаних країнах збільшується, а відсоток летальних випадків дещо знижується. Ріст захворюваності зумовлено тим, що покращились методи і кількість проведення тестів, які дали можливість виявляти коронавірусну інфекцію на ранніх стадіях, також рання госпіталізація за показами та розроблення й впровадження більш ефективних методів лікування COVID-19.

Враховуючи ситуацію, яка склалась в Україні та світі, фармацевтичний працівник у щоденній роботі має чітко орієнтуватися в основних симптомах, методах діагностики та профілактики COVID-19 та відрізнити схожі за симптоматикою гострі респіраторні захворювання.

Першочерговим завданням для належної фармацевтичної опіки при зверненні пацієнта з ознаками респіраторного захворювання та відпуску безрецептурних ліків і медичних виробів, які можуть бути рекомендовані до застосування. Кожен відвідувач аптеки з симптомами респіраторного захворювання має розглядатись як потенційний хворий на COVID-19 [9]. Групи ризику серед відвідувачів аптеки складають: мешканці будинків престарілих та будинків інвалідів; люди похилого віку (особливо після 65 років); люди з хронічними захворюваннями (серцево-судинної, ендокринної системи, імунодефіцитні стани, порушення обміну речовин тощо); діти віком від 6 місяців до 2 років; вагітні жінки; медичні працівники.

За даними анкетування 96% провізорів вважають, що основні рекомендації для населення, які має надати фармацевтичний працівник при консультації в аптеці:

- перелік загальних заходів, які сприяють зниженню захворювання на грип і ГРВІ;
- зміцнення імунітету та захисних функцій організму;
- поступове загартування організму та достатня фізична активність;
- раціональний режим харчування з підвищеною кількістю білка та вітамінів, а також продуктів, що містять рослинні фітонциди (цибуля, часник);
- повноцінний відпочинок та сон;
- прогулянки на свіжому повітрі;
- запобігання переохолодженню;
- уникання стресових ситуацій;
- відмова від вживання алкогольних напоїв, тютюнових виробів, наркотичних речовин.

На думку сукупності опитаних провізорів найбільш ефективними карантинними заходами в аптеках є такі, що подано табл. 3:

Т а б л и ц я 3

**Ефективність карантинних заходів в аптечних закладах
за даними анкетування провізорів**

Заходи	Висока (3 бали)	Середня (2 бали)	Низька (1 бал)
Носіння маски	99%	1%	–
Миття рук та використання дезінфекційних засобів	97%	2%	1%
Дотримання соціальної дистанції	95%	4%	1%
Оброблення поверхонь та підлоги дезінфекційними розчинами	91%	7%	2%
Провітрювання приміщень	90%	9%	1%
Наочна інформація	22%	75%	3%
Роз'яснювальна робота з хворими	20%	15%	65%

За даними табл. 3, найбільш ефективними карантинними заходами визнано:

- носіння маски чи респіратору із заміною їх кожні 2–3 год (100% опитаних);
- миття рук та використання дезінфекційних засобів (99,0%);
- дотримання соціальної дистанції (97,5%);
- оброблення поверхонь та підлоги дезінфекційними засобами (97,0%);
- провітрювання приміщень (96,5%).

У зв'язку з великою кількістю відвідувачів та черг в аптеках, менш ефективними визнані такі заходи: наочна інформація та роз'яснювальна робота з хворими.

Для недопущення розповсюдження COVID-19 серед працівників аптеки дієвими є:

- пірометричний контроль всіх працівників аптеки на початку робочої зміни;
- недопущення до роботи працівників із симптомами респіраторних захворювань;
- дотримання правил безпечного зняття масок, бахіл, халатів, захисних екранів та рукавичок та їх утилізація.

Опитані фармацевтичні працівники відзначають, що працевластачі забезпечують працівників аптек засобами індивідуального захисту, дезінфекційними засобами для оброблення рук та поверхонь. У більшості аптек є встановлені захисні екрани. Серед анкетованих 98% вважають, що в практику провізора необхідно впровадити «Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів для

симптоматичного лікування неускладненої коронавірусної інфекції», який буде затверджений МОЗ України для забезпечення алгоритму дій провізора.

За даними опитування цієї вибірки респондентів було встановлено, що санітарно-просвітня робота щодо протиепідемічних заходів серед пацієнтів та працівників аптечних закладів є необхідною і дуже важливою. Ключовим аспектом, про який має інформувати провізор (фармацевт) під час роз'яснення основних карантинних заходів, є дотримання таких санітарно-гігієнічних правил:

- обмежити відвідини місць скупчення людей;
- уникати контактів із людьми, які мають ознаки респіраторної інфекції – нежить, кашель, почервонілі очі;
- уникати обіймів, поцілунків і рукостискань;
- мити руки з милом, особливо після чхання, кашлю; у випадку, коли неможливо часто мити руки, користуватися спиртовими вологими серветками, які після використання викинути;
- не торкатись очей, носа або рота немитими руками;
- частіше провітрювати приміщення, робити вологі прибирання не менше двох разів на день;
- у разі виникнення у рідних та близьких симптомів гострого респіраторного захворювання – негайно (при можливості) ізолювати хворого в окремій кімнаті, мінімізувати контакти з хворим та контактувати з ним лише в марлевій масці, викликати лікаря;
- дотримуватись основного правила, що є запорукою швидкого одужання та попередження ускладнень – не переносити захворювання на ногах, і при перших ознаках нездужання залишатися вдома, викликати сімейного лікаря, суворо виконувати всі його рекомендації.

Отримані результати анкетування провізорів аптек свідчать про значну роль провізора (фармацевта) у період коронавірусної пандемії та необхідність дотримання вимог карантинного режиму в аптеках для запобігання розповсюдження COVID-19 серед працівників аптеки та пацієнтів, та визначено основні ефективні заходи. Актуальним і необхідним є прийняття окремого «Протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів для симптоматичного лікування неускладненої коронавірусної інфекції», який буде затверджений МОЗ України для забезпечення належної фармацевтичної допомоги населенню у період пандемії COVID-19.

Висновки

1. Аналіз динаміки показників захворюваності й смертності COVID-19 із квітня по вересень 2020 р. у деяких провідних країнах світу та в Україні показав, що у нашій державі кількість хворих за цей період суттєво збільшилася в 17,2 раза, у США – в 7,3 раза, Польщі – у 6,5 раза. У країнах Європи ріст захворюваності на коронавірусну інфекцію є більш повільний. Смертність дещо зменшилась (із 6,4% до 5,3%) завдяки впровадженню новітніх методів діагностики та лікування COVID-19.

2. Результати анкетування 586 провізорів аптек Вінницької, Закарпатської, Івано-Франківської, Львівської, Хмельницької та Чернівецької областей показали, що найбільшу ефективність карантинних заходів мають в аптеці для провізорів, фармацевтів та відвідувачів: носіння захисної маски (99,0%), миття рук та використання дезінфекційних засобів (97,0%), дотримання соціальної дистанції між відвідувачами та працівниками аптеки, також відвідувачів між собою 1,5 м (94,5%), оброблення поверхонь та підлоги аптеки дезінфекційними розчинами (91,0%), провітрювання приміщень (89,5%) .

3. За даними анкетування та опитування респондентів виявлено перспективні напрями та обґрунтовано необхідність прийняття і затвердження на рівні МОЗ України окремого «Протоколу провізора для відпуску лікарських засобів та медичних виробів для лікування неускладнених форм коронавірусної інфекції COVID-19» для оптимізації фармацевтичної допомоги населенню та запобіганню її поширенню.

4. Удосконалення санітарно-просвітньої роботи провізора як члена медичної команди з колегами по роботі та особливо відвідувачами аптеки таким чином, щоб за короткий час у доступній формі пояснити основні симптоми, методи діагностики, лікування, профілактики вірусу та використання ефективних карантинних заходів пацієнтів під час пандемії COVID-19.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, комерційної або громадської організації.

Список використаної літератури

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – URL: <https://covid19.who.int/>
2. To support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus / COVID-19 frontline. – 2020. – URL: <https://www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf>
3. МОЗ України. Актуально про COVID-19. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-ncov2>
4. COVID-19 pandemic: Guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce. – URL: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf>
5. Timeline of WHO's response to COVID-19. – URL: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>
6. Громовик Б. П., Корольов М. В. Результати вивчення думки фармацевтичних фахівців щодо організації їх роботи в аптеках під час пандемії корона вірусу COVID-19 // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 39–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>
7. Заліська О. М., Семенов О. М., Максимович Н. М., Матвійчук М. С. Дослідження аспектів інформаційного забезпечення провізорів та населення щодо карантинних заходів під час пандемії COVID-19 / Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: мат. VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23–24 вересня 2020 р., Тернопіль. – С. 199. – Режим доступу: <https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16963/%d0%97%d0%91%d0%86%d0%a0%d0%9d%d0%98%d0%9a.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Наказ МОЗ України № 663 від 13. 03. 2020 р. «Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України COVID-19». – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020--663-pro-optimizaciju-zahodiv-schodonepoduschennja-zanesennja-i-poshirennja-na-teritorii-ukraini-vipadkiv-covid-19>
9. НАМН України. Інформація щодо COVID-19 станом на 23. 04. 2020 р.; станом на 01. 09. 2020 р. – Режим доступу: <http://amnu.gov.ua/informacziya-shhodo-covid-19-stanom-na-23-04-2020r/>; <http://amnu.gov.ua/informacziya-shhodo-covid-19-stanom-na-01-09-2020r/>
10. Стандарт фармацевтичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Затверджено Наказом МОЗ України від 24. 04. 2020р № 961. – Режим доступу: https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2020/04/2020_722_standart_farm_covid_19.pdf

References

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – URL: <https://covid19.who.int/>
2. To support pharmacists and pharmacy workers on the coronavirus / COVID-19 frontline. – 2020. – URL: <https://www.fip.org/files/content/publications/2020/FIP-call-to-action-to-support-pharmacists-and-pharmacy-workers-on-the-coronavirus-COVID-19-frontline.pdf>
3. MOZ Ukrainy. Aktualno pro COVID-19. – Rezhym dostupu: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-ncov2>
4. COVID-19 pandemic: Guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce. – URL: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf>
5. Timeline of WHO's response to COVID-19. – URL: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>

6. *Hromovyk B. P., Korolyov M. V.* Rezultaty vyvchennia dumky farmatsevychnykh fakhivtsiv shchodo orhanizatsii yikh roboty v aptekakh pid chas pandemii koronavirusu COVID-19 // *Farmats. zh.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 39–44. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>

7. *Zaliska O. M., Semenov O. M., Maksymovych N. M., Matviichuk M. Ie.* Doslidzhennia aspektiv informatsiinoho zabezpechennia provizoriv ta naseleння shchodo karantynnykh zakhodiv pid chas pandemii COVID-19 / *Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ: materialy VII naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu, 23–24 veresnia 2020 r., Ternopil.* – С. 199. – Rezhym dostupu: <https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/16963/%d0%97%d0%91%d0%86%d0%a0%d0%9d%d0%98%d0%9a.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

8. Nakaz MOZ Ukrainy № 663 vid 13. 03. 2020 r. «Pro optymizatsiiu zakhodiv shchodo nedopuschennia zanesennia i poshyrennia na terytorii Ukrainy COVID-19». – Rezhym dostupu: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13032020--663-pro-optimizaciju-zahodiv-schodo-nedopuschennja-zanesennja-i-poshirenna-na-teritorii-ukraini-vipadkiv-covid-19>

9. NAMN Ukrainy. Informatsiia shchodo COVID-19 stanom na 23. 04. 2020; stanom na 01. 09. 2020. – Rezhym dostupu: <http://amnu.gov.ua/informacziya-shhodo-covid-19-standom-na-23-04-2020r/>; <http://amnu.gov.ua/informacziya-shhodo-covid-19-standom-na-01-09-2020r/>

10. Standart farmatsevychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19). Zatverdzheno Nakazom MOZ Ukrainy vid 24. 04. 2020 r. № 961. – Rezhym dostupu: https://dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2020/04/2020_722_standart_farm_covid_19.pdf

Надійшла до редакції 26 жовтня 2020 р.
Прийнято до друку 09 листопада 2020 р.

О. М. Заліська ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
О. М. Семенов ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>),
Н. М. Максимович ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>),
М. В. Слабий ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1455-6435>),
Б. М. Заліський ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8513-4013>),
І. Г. Мудрак ² (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ПРОВІЗОРА У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ КАРАНТИННИХ ЗАХОДІВ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Ключові слова: COVID-19, провізори, карантинні заходи, експертне опитування, анкетування
А Н О Т А Ц І Я

Провізор (фармацевт) як учасник медичної команди несе відповідальність за життя і здоров'я населення в умовах пандемії COVID-19 відповідно до рекомендацій ВООЗ (WHO) та Міжнародної фармацевтичної федерації (FIP), 2020.

За даними WHO, 82% пацієнтів із COVID-19 лікуються у сімейного лікаря, вони отримують фармацевтична допомога в найближчому аптечному закладі, проте це може спричинити небажаний контакт інфікованих та здорових, також контакти з провізором при відпуску ліків, що може призвести до зараження COVID-19. Дотримання вимог карантинних заходів відповідно до Постанов КМУ та Наказів МОЗ України в аптеках є важливою складовою загальної безпеки в період пандемії, роль провізорів у запобіганні пандемії COVID-19 є вагомим.

Метою дослідження було провести експертне оцінювання ефективності карантинних заходів відповідно до наказів МОЗ України в аптечних закладах. Вибірка з 586 експертів включала провізорів, завідувачів аптек 6 областей України: Львівської, Вінницької, Івано-Франківської, Закарпатської, Хмельницької, Чернівецької. За спеціально розробленою анкетом «Оцінка впливу карантинних заходів в аптеці при COVID-19» були опитані провізори протягом березня–жовтня 2020 року. Використано методи очного анкетування, опитування з допомогою інформаційно-комунікаційних технологій, методи узагальнення і систематизації.

За результатами аналізу 586 анкет проведено ранжування респондентів за параметрами: спеціальність, стаж роботи, кваліфікаційна категорія. Встановлено, що в 97,5% аптек карантинні заходи було запроваджено протягом березня, у 2,5% – у квітні 2020 року. Результати анкетування провізорів свідчать, що найбільш ефективними є такі карантинні заходи: носіння захисної маски (99,0%), миття рук та використання дезінфекційних засобів (97,0%), дотримання соціальної дистанції між відвідувачами та працівниками аптеки, також відвідувачів між собою 1,5 м (94,5%), оброблення поверхонь, підлоги аптеки дезінфекційними розчинами (91,0%), провітрювання приміщень (89,5%).

Систематизація даних анкет показала, що 100% провізорів вважають необхідним і перспективним затвердження МОЗ України окремого «Протоколу провізора для відпуску лікарських засобів та медичних виробів для лікування неускладнених форм коронавірусної інфекції COVID-19» для оптимізації фармацевтичної допомоги населенню. Також визначено, що провізори (фармацевти) як учасники медичної команди під час пандемії COVID-19 мають проводити просвітницьку роботу серед населення для запобігання поширення пандемії COVID-19.

О. Н. Залиская ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
О. Н. Семенов ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>),
Н. М. Максимович ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>),
М. В. Слабый ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1455-6435>),
Б. Н. Залиский ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8513-4013>),
И. Г. Мудрак ² (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ПРОВИЗОРА В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАРАНТИННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Ключевые слова: COVID-19, провизоры, карантинные мероприятия, экспертный опрос, анкетирование
А Н Н О Т А Ц И Я

Провизор (фармацевт) как участник медицинской команды несет ответственность за жизнь и здоровье населения в условиях пандемии COVID-19 в соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO) и Международной фармацевтической федерации (FIP), 2020. По данным ВОЗ, 82% пациентов с COVID-19 лечатся у семейного врача, они получают фармацевтическую помощь в ближайшем аптечном учреждении, однако это может вызвать нежелательные контакты инфицированных и здоровых, также контакт с провизором при отпуске лекарств, что способствует заражению COVID-19. Соблюдение требований карантинных мероприятий в соответствии с Постановлениями КМУ и приказов МЗ Украины в аптеках – это важная составляющая общей безопасности в период пандемии, роль провизоров в предотвращении пандемии COVID-19 является весомой.

Целью исследования было проведение экспертного оценивания эффективности карантинных мероприятий в соответствии с приказами МЗ Украины в аптеках. Выборка из 586 экспертов включала провизоров, заведующих аптек из 6 областей Украины: Львовской, Винницкой, Ивано-Франковской, Закарпатской, Хмельницкой, Черновицкой. По специально разработанной анкете «Оценка эффективности карантинных мероприятий в аптеке при COVID-19» были опрошены провизоры в течение марта–октября 2020 года. Использованы методы анкетирования, опрос с помощью информационно-коммуникационных технологий, методы обобщения и систематизации.

По результатам анализа 586 анкет проведено ранжирование респондентов по параметрам: специальность, стаж работы, квалификационная категория. Установлено, что в 97,5% аптек карантинные меры были введены в течение марта, в 2,5% – в апреле 2020 года. Результаты анкетирования провизоров свидетельствуют, что наиболее эффективными являются такие карантинные меры: ношение защитной маски (99,0%), мытье рук и использование дезинфицирующих средств (97,0%), соблюдение социальной дистанции между посетителями и работниками аптеки, также посетителей между собой 1,5 м (94,5%), обработка поверхностей, пола аптеки дезинфицирующими растворами (91,0%), проветривание помещений (89,5%).

Систематизация данных анкет показала, что 100% провизоров считают необходимым и перспективным утверждение МЗ Украины отдельного «Протокола провизора для отпуска лекарственных средств и медицинских изделий для лечения неосложненных форм коронавирусной инфекции COVID-19» для оптимизации фармацевтической помощи населению. Также установлено, что провизоры (фармацевты) как участники медицинской команды во время пандемии COVID-19 должны проводить просветительскую работу среди населения для предотвращения распространения пандемии COVID-19.

О. М. Zaliska ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
О. М. Semenov ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>),
N. M. Maksymovych ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>),
M. V. Slabyu ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1455-6435>),
B. M. Zalisky ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8513-4013>),
I. H. Mudrak ² (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² National Pirogov Memorial Medical University

STUDY OF THE PHARMACIST ROLE IN ENSURING OF QUARANTINE MEASURES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Key words: COVID-19, pharmacists, quarantine measures, pharmaceutical care, expert questionnaire

А Б С Т Р А К Т

The pharmacist as a member of the medical team is responsible for the life and health of the population in the context of the COVID-19 pandemic in accordance with the recommendations of WHO and FIP, 2020. According to the WHO, 82% of patients with COVID-19 are treated by a family doctors and receive pharmaceutical care at the nearest pharmacies, but this can lead to unwanted contact between infected and healthy people, as well as contact with a pharmacist when dispensing drugs, which can lead to COVID-19 infection. Compliance with quarantine measures in accordance with the Resolutions of the Cabinet of Ministers and Orders of the Ministry of Health of Ukraine in pharmacies is an important component of overall safety during a pandemic, and the role of pharmacists in preventing the COVID-19 pandemic is important.

The aim of this study was to conduct an expert evaluation of the effectiveness of quarantine measures due to the orders of the Ministry of Health of Ukraine in pharmacies. The sample of 586 experts included pharmacists, heads of pharmacies in 6 regions of Ukraine: Lviv, Vinnytsia, Ivano-Frankivsk, Zakarpattia, Khmelnytsky, Chernivtsi. According to a specially developed questionnaire «Assessment of the effectiveness of quarantine measures in the pharmacy at COVID-19» pharmacists were interviewed during March-October 2020. Methods of face-to-face questionnaires, interviews with the help of information and communication technologies, methods of generalization and systematization are used.

According to the results of the analysis of 586 questionnaires, the respondents were ranked according to the parameters: specialty, work experience, qualification category. It was found that in 97.5% of pharmacies quarantine measures were implemented in March, in 2.5% pharmacies were in April 2020. The results of the pharmacists' survey show that the most effective quarantine measures are: wearing a protective mask (99.0%), washing hands and using disinfectants (97.0%), maintaining a social distance between visitors and pharmacy staff, as well as visitors to each other 1.5 m (94.5%), washing of pharmacy surfaces and floors with disinfectant solutions (91.0%), ventilation of pharmacy rooms (89.5%).

Systematization of these questionnaires showed that 100% of pharmacists consider it necessary and prospective the approval by Ministry of Health of Ukraine a separate «Protocol of the pharmacist for the release of medicines and medical devices for the treatment of uncomplicated forms of coronavirus infection COVID-19» to optimize pharmaceutical care. Pharmacist as member of the medical team during the COVID-19 pandemic should conduct educational work among the population to prevent the spread of the COVID-19 pandemic.

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

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЄДИНОЇ СИСТЕМИ ОБЛІКУ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ТА МЕДИЧНУ ПРОДУКЦІЮ В УКРАЇНІ**Ключові слова:** фармацевтична інформація, фармацевтична інформатика, реєстри стандартизованої інформації, реляційна база данихI. Yu. REVYATSKYY (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),A. I. BOIKO (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS OF CREATING A UNIFIED INFORMATION ACCOUNTING SYSTEM OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL PRODUCTS IN UKRAINE****Key words:** pharmaceutical information, pharmaceutical informatics, standardized information registers, relational database

Достовірний аналіз споживання лікарських засобів (ЛЗ), ефективне використання виробів медичного призначення, запобігання застосуванню в охороні здоров'я фальсифікованих ЛЗ та інші питання, пов'язані з аналізом інформаційних потоків, утворених обігом фармацевтичної та медичної продукції (ФтМП), формують класичну проблематику світової та вітчизняної фармацевтичної науки та практики.

Доведено, що визначення споживання ЛЗ специфічної дії має базуватися на фіксації та аналізі певної сукупності ЛЗ, що використовуються для лікування конкретного захворювання, складають окрему фармакотерапевтичну групу, споживаються індивідуальними пацієнтами [1]. А практично єдиною ефективною методологією, що робить спроможною фіксацію вказаної інформації та її наступний аналіз, є ведення у тій чи іншій формі комп'ютерних медикаментозних паспортів хворих, методика яких опрацьована, зокрема, А. І. Бойком, Я. О. Гриньків, Н. А. Прилипко (2011 р.) на прикладі соціально важливих та соціально небезпечних захворювань [2].

З метою запобігання фальсифікації лікарських засобів у Європейському Союзі прийнято директиву № 2001/83/ЕС [3], що регламентує створення національних систем відстеження обігу ЛЗ від виробника до кінцевого споживача з використанням їх маркування (кодифікації) та ідентифікації. Спільна міжнародна розробка, учасниками якої є виробники і дистриб'ютори ФтМП, медичні та фармацевтичні заклади систем охорони здоров'я (ОЗ), органи державного регулювання та організація GS1, передбачає використання механізму обліку для всього асортименту ФтМП [4]. Функціонування цієї системи в Європейському Союзі проаналізовано М. Думанчук (2019 р.) [5]. Із метою гармонізації вітчизняного та європейського законодавства, в Україні за останнє десятиліття також реалізуються аналогічні ініціативи [6].

З огляду на вищезазначене, в сучасних умовах реформування вітчизняної системи ОЗ на основі впровадження інноваційних цифрових інформаційних технологій, опрацювання методології комп'ютеризації процесів обміну фармацевтичною інформацією є актуальним.

Метою нашого дослідження було опрацювання методології створення єдиної системи обліку інформації про ФтМП в Україні з врахуванням актуальних стандартів комп'ютерних систем до структуризації та фіксації інформації та відповідно до міжнародних стандартів автоматизованої ідентифікації інформації про фармацевтичну та медичну продукцію.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: наукові та профільні публікації, присвячені питанню впровадження системи обліку та відстеження фармацевтичної та медичної продукції в країнах ЄС, США, Канаді; фармацевтична інформація з відстеженням та фіксацією сформованих інформаційних потоків у комп'ютерних базах даних. Основне дослідження базується на методології фармацевтичної інформатики – створення фармацевтичних комп'ютерних баз даних, кодування фармацевтичної продукції. Методом системного аналізу опрацьовано профільні публікації про типи кодувань ФтМП у країнах ЄС, США, Канаді.

Результати дослідження та обговорення

Розробка структури бази даних єдиної системи обліку (ЄСО) ФтМП має передбачати, що ФтМП відповідно до стандартів GS1 ідентифікується з допомогою GTIN, який також є невід'ємною частиною DataMatrixECC 200 [7, 8, 9, 10, 11, 12] та містить наступні рівні кодування упакувань ЛЗ [7, 8, 9]:

Рівні GTIN	Тип упакування
A 1	відокремлена (окрема) одиниця продукції;
B 2	вторинна упаковка;
C 3	поєднання вторинних упаковок;
D 4	третинна упаковка (заводський короб);
E 5	транспортна одиниця (палета, контейнер тощо).

Для аптечних та лікувально-профілактичних закладів найнижчим рівнем ідентифікатора ЛЗ може бути GTIN A/GTIN 1 або GTIN B/GTIN 2. Наприклад, скляний флакон з таблетками Кардіомагнілу 75 мг № 100 буде промарковано GTIN A/GTIN 1; картонна упаковка таблеток еналаприлу № 30 (3 конвалюти по 10 табл.) – GTIN B/GTIN 2), а кожна з тридцяти таблеток – GTIN A/GTIN 1.

Можливість маркування окремих таблеток у блистерних упаковках з використанням серіалізації унікальним кодом доведено дослідницьким центром MeditraQС.о.Е в науково-практичних проектах, пілотних та глобальних дослідженнях [9]. Прикладне застосування вказаної методики подано на рис. 1.



Рис. 1. Маркування 2D кодом стандарту DataMatrixECC 200 окремих таблеток на блистерних упаковках методом серіалізації унікальним кодом (джерело інформації – публікація Walsh Consulting [9]).

Кілька вторинних упаковок можуть бути об'єднані поліетиленовою плівкою або окремою картонною упаковкою. При доцільності, на такий тип упакування наноситься GTIN C/GTIN 3 [7, 8, 9].

Наприклад, у заводському коробі (маркування: рівень GTIN D/GTIN 5) знаходиться 180 упаковок ЛЗ «Верошпірон табл. 25 мг № 20» (маркування: рівень GTIN B/GTIN 2). У коробі дані упаковки поєднані прозорою плівкою по 10 штук (маркування: рівень GTIN C/GTIN 3). Кожна з таблеток, які знаходяться в одній упаковці і вміщені в один блістер (кількістю 20 штук), має бути промаркована кодом рівня GTIN A/GTIN 1 (за аналогією до представлення на рис. 1).

Реалізація в аптеці обліку ЛЗ на рівні GTIN дасть змогу здійснювати відпуск ліків у кількості, що відповідає потребі ЛЗ на курс терапії для кожного пацієнта індивідуально та не суперечитиме законодавчим нормам відпуску, адже в DataMatrixECC 200 включено всю необхідну для ідентифікації одиниці ЛЗ інформацію (серія, дати виготовлення та придатності, GTIN та ін.). Також, згідно з опрацьованою нами методологією, GTIN дасть змогу ідентифікувати ФтМП в єдиному реєстрі одиниць продукції (СРОП) [13].

Отже, вказана методологія уможливує практичну реалізацію класичних завдань фармацевтичної підсистеми галузі ОЗ. Швидка та точна фіксація інформації про ЛЗ ефективно оптимізує ведення медикаментозних блоків електронних медичних карток, електронних історій хвороб чи власне електронних (комп'ютерних) медикаментозних паспортів хворих, що формує достовірний масив інформації у відповідних базах даних. На основі даної інформації наукові та практичні спеціалісти можуть здійснювати аналіз споживання та визначення потреби у ЛЗ, ефективності та безпечності ЛЗ, аспектів взаємодії ЛЗ, фармакоеконімічних параметрів тощо.

Оскільки GTIN є умовно константним значенням для ФтМП, включає кілька рівнів і часто використовується при ідентифікації ФтМП у базах даних, то доцільним є створення відповідного єдиного реєстру (ЄР) GTIN ФтМП, яка фактично наявна на фармацевтичному ринку України (рис. 3). Такий реєстр має бути поєднаним з СРОП [13], містити ідентифікатор ФтМП із даного реєстру, інформацію про GTIN та його рівень. Перед появою ФтМП на фармацевтичному ринку України інформація про GTIN додаватиметься до ЄР у вигляді нового запису (поточний не редагуватиметься а, наприклад, втрачатиме чинність). Інформацію про рівень GTIN доцільно фіксувати з допомогою ідентифікатора запису про рівень GTIN (за аналогією до інших суб'єктних класифікаторів), а не через кодування самих рівнів (А, В, С, D, Е // 1, 2, 3, 4, 5) (І. Ю. Рев'яцький, 2013 р.).

Базовою інформацією, яку має містити DataMatrixECC 200 є: (01) GTIN – ідентифікує ФтМП; (10) Batch/Lot – ідентифікує групу одиниць продукції, об'єднану певною характеристикою (певна кількість одиниць ФтМП з однаковою серією); (17) Expiry Date – дата придатності; (21) Serial Number (SN) – серійний номер, що ідентифікує створену одиницю ФтМП [7, 8, 9, 10, 11, 12] (рис. 2).

Слід зазначити, що в Україні штрих-код стандарту DataMatrix на ЛЗ власного виробництва наносить компанія «Інтерхім» (рис. 2, б). На сайті цієї компанії впроваджено їх власну систему «Перевірка дійсності препарату» (https://interchem.ua/ua/code_verification).

У загальних специфікаціях GS1 передбачається відповідність національних номерів (NN – National Number) стандартам GS1. Якщо національний номер зберігається в цьому форматі відповідно до стандартів GS1, він називатиметься National Healthcare Reimbursement Number (NHRN) (Національний номер відшкодування витрат на охорону здоров'я). Стандарт дає змогу зберігати GTIN і NN/NHRN в одному коді DataMatrix. Таким чином, будь-яка зацікавлена сторона, яка бажає отрима-

ти національний номер продукту, зможе отримати його на основі поля NN/NHRN (рис. 2, а) [10, 11].



Рис. 2. Зразок упаковки лікарського засобу з наявним 2D кодуванням DataMatrix та візуалізованим зображенням значень деяких AI (прикладних ідентифікаторів)

(джерело інформації: а – доповідь Pascal Aulagnet [7]; б – сайт компанії «Інтерхім» <https://interchem.ua>).

Відповідно до світової практики регулювання роздрібних цін (РЦ) зі застосуванням методів використання запропонованих та рекомендованих РЦ (MSRP – the manufacturer's suggested retail price, RRP – the recommended retail price, SRP – the suggested retail price), а також тенденцій реформування в системі охорони здоров'я України, при розробленні ЄР та ЄСО ФтМП слід забезпечити можливість фіксування даної інформації. На рис. 2, а наведено вказання RRP іспанською мовою (PVP – Precio de venta al público) [10].

Значення Serial GTIN (SGTIN) формується поєднанням значень GTIN та SN. Тому, з метою ідентифікації упакування, ЄСО ФтМП має містити інформацію про SN.

Структура бази даних ЄСО ФтМП має містити «Реєстр типів операцій, що використовуються при реалізації матеріальних потоків» (рис. 3). Структуру інформаційних блоків «Реєстру діяльності структурних підрозділів суб'єктів господарювання» (СПСГ) і «Єдиний реєстр одиниць продукції» було детально розглянуто [13].

Згідно зі запропонованою нами структурою, основною таблицею бази даних ЄСО ФтМП є «Реєстр операцій СПСГ з ФтМП». Власне у неї й будуть вноситися записи на основі одержаної від СПСГ інформації в момент здійснення ними певної операції (рис. 3). Інформація про кожний SN вперше фіксуватиметься у ЄСО ФтМП при імпортуванні, виготовленні, одержанні зі розпакованого; востаннє – при експортуванні, розпакуванні, списанні, застосуванні ФтМП (введенні чи застосуванні медичним спеціалістом, прийомі пацієнтом у стаціонарі тощо), відпуску споживачеві.

При розробці ЄСО ФтМП потрібно передбачити, що операції розпакування та одержання із розпакованого можуть здійснюватися будь-яким СПСГ, проте одержувати ФтМП із розпакованого може лише той самий СПСГ, який здійснив розпакування. Інформація про розпакування одної ФтМП вноситься до таблиці «Реєстр операцій СПСГ з ФтМП» одним записом, про одержанні зі розпакованого – кількість здійснених записів відповідатиме кількості одержаної ФтМП. Фіксація інформації про «які упакування із яких були одержані» здійснюється в окремій «таблиці ієрархії (підпорядкування) ідентифікаторів GTIN» при фіксації здійснених операцій (рис. 3).

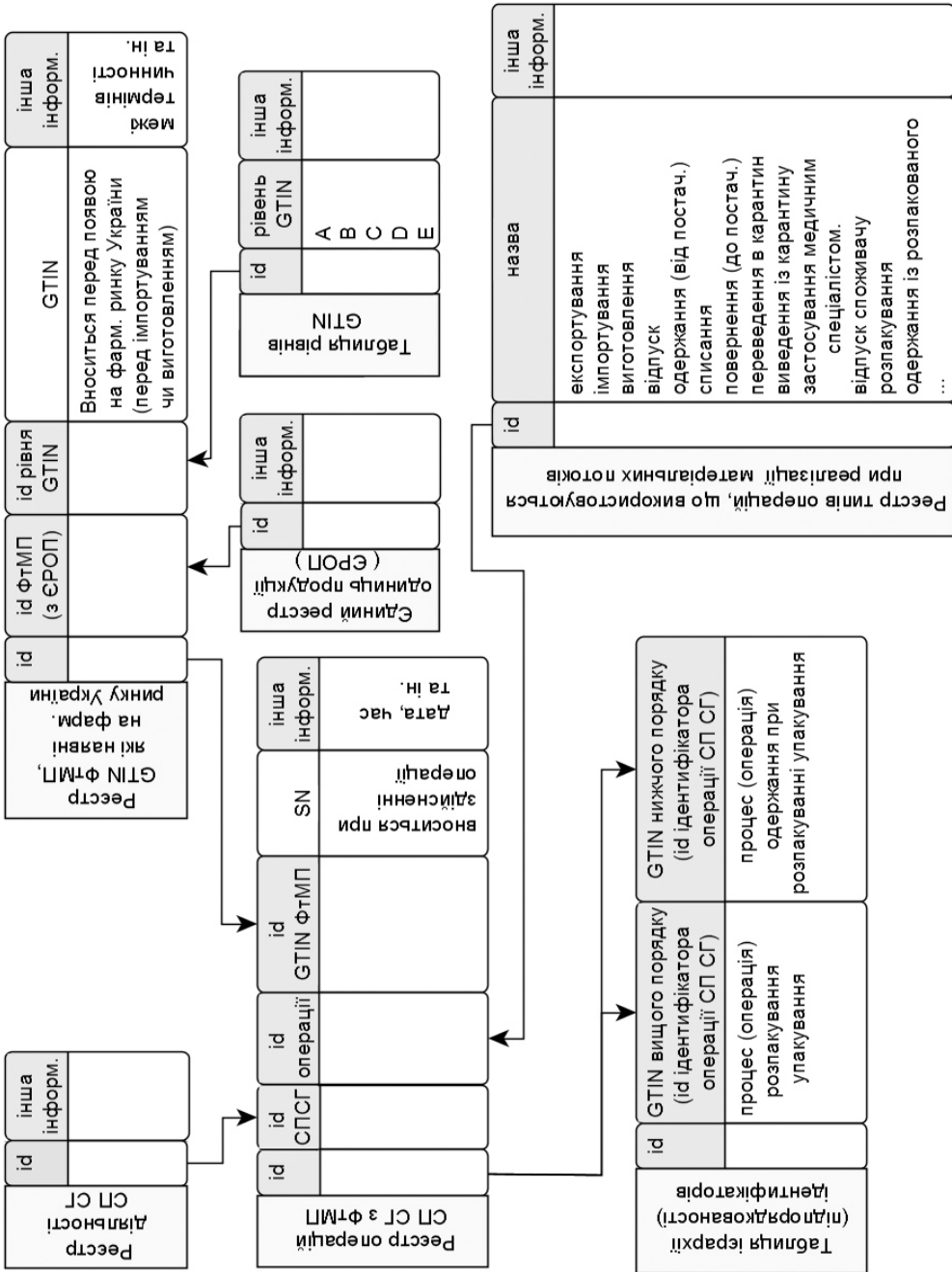


Рис. 3. Структура та взаємозв'язок інформаційних блоків єдиної системи обліку фармацевтичної та медичної продукції щодо обліку одиниць фармацевтичної та медичної продукції з допомогою GTIN та SN у логістичному ланцюзі забезпечення при використанні єдиних реєстрів

Кожний СПСГ користуватиметься і надалі вже наявною базою даних, але з певною її модернізацією. Зокрема, при впровадженні в Україні ЄСО ФтМП – можливість фіксації GTIN та SN; а при поетапному впровадженні ЄР – фіксації (зберігання) ідентифікаторів із цих реєстрів.

Розробники ЄСО ФтМП та ЄР мають не лише забезпечити можливість автоматизованої синхронізації з комп'ютерними базами даних СПСГ (БДСПСГ), а й врахувати та реалізувати індивідуальні потреби кожного СГ.

Назагал, структуру БДСПСГ у даному контексті (реалізації процесу синхронізації) можна поділити на наступні інформаційні блоки:

- інформація, яка не потребує синхронізації;
- інформація, яка вже наявна, але має бути синхронізована (наприклад, ідентифікатори СПСГ та одиниць ФтМП);
- інформація, яка раніше не використовувалася СПСГ, але має фіксуватися в їх комп'ютерних програмах (із метою створення єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією та її функціонування; рішення про тип та доцільність наявності такої інформації прийматиметься розробниками);
- інформація, яка відсутня, але має почати використовуватися за рішенням СПСГ із метою оптимізації ефективності використання БДСПСГ в умовах впливу зовнішніх факторів на його діяльність.

Слід акцентувати увагу на деяких важливих прикладних аспектах реалізації ЄСО. Розширення структури БДСПСГ доцільно реалізувати шляхом додавання нових полів у вже наявні таблиці або створенням нових таблиць для зберігання інформації і/або побудови її взаємовідносин.

Оскільки, наявна інформація в ЄР та ЄСО ФтМП змінюватиметься дуже рідко, а нова додаватиметься не часто, то синхронізацію доцільно реалізувати «за бажанням СПСГ» (запуском відповідної функції оператором бази даних). Умовою відбору при побудові автоматизованих запитів на синхронізацію інформації може бути дата–час додавання та редагування інформаційного запису. Такий підхід також зменшуватиме навантаження на сервера ЄР та ЄСО ФтМП (рис. 4).

З метою оптимізації обліку руху ФтМП в БДСПСГ доцільно створити локальний «Реєстр можливих операцій з ФтМП» (рис. 4), який буде за командою оператора синхронізуватися з єдиним «Реєстром типів операцій, що використовуються при реалізації матеріальних потоків» (РТО РМП) із ЄСО ФтМП (рис. 3). Тип здійсненої інформації має вказуватися у таблицях документного приходу та розходу БДСПСГ (рис. 4). За аналогією до наведеного прикладу, з метою зменшення навантаження на сервер ЄР, у БДСПСГ доцільно створити кілька автономних таблиць, які будуть синхронізуватися з таблицями ЄР.

Синхронізацію інформації про СПСГ (вказується у приході та розході) доцільно здійснювати не з «Реєстром СПСГ», а з «Реєстром діяльності СПСГ» [13]. У більшості БДСПСГ інформація про GTIN вже наявна. Проте, з метою реалізації єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією, необхідно також обов'язково реалізувати поєднання локальних ідентифікаторів ФтМП з ідентифікатором ФтМП ЄРОП [13].

Облік операції «розпакування» та «одержання із розпакованого» в базі даних СПСГ доцільно вести через розхід–прихід, де в розхід буде йти упакування, яке розпаковується, а у прихід – одержані при розпакуванні упаковки. Наприклад, при прийомі в аптеці від оптового дистриб'ютора препарату з торговою назвою «Пустирника настойка» у заводському упакуванні (25 флаконів по 25 мл – ПрАТ «Фармацевтична фабрика «Віола»»; 40 флаконів по 25 мл – ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»») провізор/фармацевт (П/Ф) має прийняти один заводський короб. Облік такого прийому здійснюватиметься шляхом скануванням двовимірного штрихованого коду (ДШК), що містить GTIN D/GTIN 4. Після прийому – здійснення операції «одержан-

ня (від постачальника)» (рис. 3) – П/Ф здійснює послідовно операції «розпакування» (скануючи ДШК із заводського короба, що розпакуватиметься) та «одержання із розпакованого» (скануючи ДШК із кожного флакона, що містився у даному розпакованому коробі). Так як флакони у даному прикладі – первинна упаковка, то їх ДШК містить GTIN A/GTIN 1. Підсумовуючи вище викладене, у даному прикладі в процесах обміну та фіксування інформації буде задіяно два коди GTIN (однин – із ДШК заводського короба – рівень GTIN D/GTIN 4; другий – із ДШК будь-якого флакона із даного короба – рівень GTIN A/GTIN 1) та 26 або 41 SN (однин – із ДШК заводського короба, 25 або 40 – із ДШК кожного флакона із даного короба).

СПСГ можуть легко автоматизувати додавання інформації до прихідних та розхідних таблиць бази даних при здійсненні поєднання даних операцій («розпакування» та «одержання із розпакованого») із фіксуванням їх ідентифікаторів. Саме через зв'язок приходу та розходу і буде реалізоване поєднання SN одержаних упакувань із SN розпакованого упакування. Доцільно за одну операцію розходу–приходу розпакувати одне упакування – це забезпечить точне поєднання SN із вказанням у БДСПСГ особи, яка здійснила цю операцію. Як зазначалося попередньо, у ЄСО ФтМП необхідно унеможливити процес одержання від постачальника ФтМП шляхом виконання операції «одержання із розпакованого»: СПСГ має прийняти від постачальника те упакування ФтМП, яке було відправлене і лише після цього здійснювати операції «розпакування» та «одержання із розпакованого». Впровадження цього механізму дасть змогу реалізовувати контроль першого розкриття [5].

Таким чином, створення єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією та функціонування ЄСО ФтМП в Україні дасть змогу здійснювати облік та контроль кожного виду упакування ФтМП на кожному етапі логістичного ланцюга: заводських коробів, упакувань для роздрібного відпуску ЛЗ та, що особливо важливо, окремих одиниць ЛЗ, призначених для разового прийому.

Висновки

1. Проведено системний аналіз типів кодувань фармацевтичної та медичної продукції у країнах ЄС, США, Канаді. Встановлено раціональні підходи до формування кодування та обліку фармацевтичної та медичної продукції з врахуванням національних особливостей.

2. Розроблено основу інтегральної структури Єдиної системи обліку фармацевтичної та медичної продукції з базовими інформаційними блоками. Опрацьовано засади методології її створення та підходи до її формування з врахуванням актуальних стандартів комп'ютерних систем щодо структуризації та фіксації інформації та відповідно до міжнародних стандартів автоматизованої ідентифікації інформації про фармацевтичну та медичну продукцію.

3. Представлено вимоги до відповідності комп'ютерних баз даних структурних підрозділів суб'єктів господарювання сучасним стандартам збереження необхідної фармацевтичної інформації про лікарські засоби при їх обліку.

Список використаної літератури

1. Дрёмова Н. Б., Кобзарь Л. В., Коржавых Э. А. Методология отечественных исследований потребности в лекарственных средствах и их потребления // Фармация и фармакология. – 2015. – № 3. – С. 4–9. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3\(10\)-4-9](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3(10)-4-9)

2. Бойко А. І., Гриньків Я. О., Прилишко Н. А. Науковий твір «Методика ведення електронного медикаментозного паспорту хворих на цукровий діабет, туберкульоз, епілепсію» / Свідectво про рестаорацію авторського права на твір Державного департаменту інтелектуальної власності № 39403 від 01.08.2011.

3. Directive 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available at: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20190128&qid=1558094840585&from=EN>; URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20190726>

4. Reference Books. Compilation of healthcare success stories: website. URL: <https://www.gs1.org/industries/healthcare/reference-books>
5. Думанчук М. Защита лекарственных средств от фальсификации в ЕС в действии // Фарм. отрасль. – 2019. – № 2. – С. 88–91. URL: <http://promoboz.com/journal/2019/2-73-aprel-2019/zashhita-lekarstvennyh-sredstv-ot-falsifikatsii-v-es-v-dejstvii/>
6. Держлікслужба розробляє проект документу, яким передбачатиметься запровадження спеціального маркування лікарських засобів // Щотижневик «Аптека». URL: <https://www.apteka.ua/article/188527>
7. Chuck Biss, Pascal Aulagnet, Ulf Suerig. The basic soft identification and barcoding for traceability. GS1 AIDC Standards in Healthcare: Conference materials «African GS1 Healthcare Conference» (09 May 2018, Addis Ababa, Ethiopia) / GS1. – 2018. – 78 p. URL: https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/addisababa/PresentationDay2/20180501_Addis_Day%202_Panel%202_The%20Basics%20of%20Identification%20and%20Barcoding%20for%20Traceability%20_FINAL.pdf
8. Implementing AIDC standar dsin health care to improve patient safety and supply chain efficiency. AIDC Health care Implementation. Guideline. Release 3.0.1, Ratified, July 2015. / GS1. – 2015. 34 p. URL: https://www.gs1.org/docs/healthcare/GS1_Healthcare_Implementation_Guideline.pdf
9. Printing on Tablets & Blister Pouches: Document WC 00007 – 2017. – Walsh Consulting, 2017. – 11 p. URL: <http://axico.com/walshconsulting.org/wp-content/uploads/2017/03/2008-Can-we-print-a-code-onto-a-tablet-or-capsule-V2-Walsh-Consulting.pdf>
10. European Pack Coding Guidelines. Version 4.0. July 2017 / European Medicines Verification System (EMVS). 2017. 11 p. URL: https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4_0.pdf
- 11 GS1 General Specifications, GS1 Application Identifier Definitions. Standard 4, Version 5 / Automatic Identification Association GS1 RUS STO UNISCAN. – 2013. – 90 p. URL: http://www.gs1ru.org/wp-content/uploads/2017/02/%D0%A1%D0%A2%D0%9E-4_V5.pdf
12. Паспорта процессов автоматизированных в информационной системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения. Версия 1.33. – Москва, 2019 г. – 181 с. URL: https://честныйзнак.рф/upload/iblock/7cf/Pasporta_protsestov.pdf
13. Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І. Методологія створення єдиної комп'ютерної системи обміну фармацевтичною інформацією в Україні: єдині фармацевтичні реєстри стандартизованої інформації // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 3–14. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.01>

References

1. Drěmova N. B., Kobzar L. V., Korjavyih E. A. Metodologiya otechestvennyih issledovaniy potrebnosti v lekarstvennyih sredstvah i ih potrebleniya // Farmatsiya i farmakologiya. – 2015. – № 3. – С. 4–9. [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3\(10\)-4-9](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-3(10)-4-9)
2. Boiko A. I., Hrynkiv Ya. O., Prylypko N. A. Naukovyi tvir «Metodyka vedennia elektronnoho medykamentoznoho pasportu khvorykh na tsukrovyy diabet, tuberkuloz, epilepsiiu» / Svidotstvo pro reiestratsiiu avtorskoho prava na tvir Derzhavnogo departamentu intelektualnoi vlasnosti № 39403 vid 01. 08. 2011.
3. Directive 2001/83/EC of the european parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Available at: URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20190128&qid=1558094840585&from=EN>; URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02001L0083-20190726>
4. Reference Books. Compilation of healthcare success stories: website. URL: <https://www.gs1.org/industries/healthcare/reference-books>
5. Dumanchuk M. Zashchytа lekarstvennykh sredstv ot falsyfykatsyy v ES v deistvyy // Farm. otrasl. – 2019. – № 2. – С. 88–91. URL: <http://promoboz.com/journal/2019/2-73-aprel-2019/zashhita-lekarstvennyh-sredstv-ot-falsifikatsii-v-es-v-dejstvii/>
6. Derzhliksluzhba rozrobliаe proekt dokumentu, yakym peredbachatymetsia zaprovadzhennia spetsialnogo markuvannia likarskykh zasobiv // Shchotyzhnevyyk «Apteka». URL: <https://www.apteka.ua/article/188527>
7. Chuck Biss, Pascal Aulagnet, Ulf Suerig. The basic soft identification and barcoding for traceability. GS1 AIDC Standards in Healthcare: Conference materials «African GS1 Healthcare Conference» (09 May 2018, Addis Ababa, Ethiopia) / GS1. – 2018. – 78 p. URL: https://www.gs1.org/sites/default/files/docs/addisababa/PresentationDay2/20180501_Addis_Day%202_Panel%202_The%20Basics%20of%20Identification%20and%20Barcoding%20for%20Traceability%20_FINAL.pdf
8. Implementing AIDC standar dsin health care to improve patient safety and supply chain efficiency. AIDC Health care Implementation. Guideline. Release 3.0.1, Ratified, July 2015. / GS1. – 2015. 34 p. URL: https://www.gs1.org/docs/healthcare/GS1_Healthcare_Implementation_Guideline.pdf
9. Printing on Tablets & Blister Pouches: Document WC 00007 – 2017. – Walsh Consulting, 2017. – 11 p. URL: <http://axico.com/walshconsulting.org/wp-content/uploads/2017/03/2008-Can-we-print-a-code-onto-a-tablet-or-capsule-V2-Walsh-Consulting.pdf>
10. European Pack Coding Guidelines. Version 4.0. July 2017 / European Medicines Verification System (EMVS). 2017. 11 p. URL: https://www.medicinesforeurope.com/docs/European%20Pack%20Coding%20Guideline%20V4_0.pdf
- 11 GS1 General Specifications, GS1 Application Identifier Definitions. Standard 4, Version 5 / Automatic Identification Association GS1 RUS STO UNISCAN. – 2013. – 90 p. URL: http://www.gs1ru.org/wp-content/uploads/2017/02/%D0%A1%D0%A2%D0%9E-4_V5.pdf

12. Pasporta protsessov avtomatizirovannykh v informatsionnoy sisteme monitoringa dvizheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya. Versiya 1.33. – Moskva, 2019 – 181 s. URL: https://chestnyiznak.pf/upload/iblock/7cf/Pasporta_protssesov.pdf

13. Reviatskyi I. Yu., Boiko A. I. Metodolohiia stvorennia yedynoi kompiuternoi systemy obminu farmatsevtichnoiu informatsiieiu v Ukraini: yedyni farmatsevtichni reiestry standartyzovanoi informatsii // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 5. – S. 3–14. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.20.01>

Надійшла до редакції 29 жовтня 2020 р.
Прийнято до друку 12 листопада 2020 р.

I. Ю. Рев'яцький (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

A. I. Бойко (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЄДИНОЇ СИСТЕМИ ОБЛІКУ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ФАРМАЦЕВТИЧНУ ТА МЕДИЧНУ ПРОДУКЦІЮ В УКРАЇНІ

Ключові слова: фармацевтична інформація, фармацевтична інформатика, реєстри стандартизованої інформації, реляційна база даних

А Н О Т А Ц І Я

В сучасних умовах реформування української системи охорони здоров'я на основі впровадження інноваційних цифрових інформаційних технологій, опрацювання методології комп'ютеризації процесів обміну фармацевтичною інформацією є актуальним.

Метою нашого дослідження було опрацювання методології створення єдиної системи обліку інформації про фармацевтичну та медичну продукцію в Україні (з урахуванням актуальних стандартів комп'ютерних систем до структуризації та фіксації інформації і відповідно до міжнародних стандартів автоматизованої ідентифікації інформації про фармацевтичну та медичну продукцію).

Об'єктами дослідження були: наукові та профільні публікації, присвячені питанню впровадження системи обліку та відстеження фармацевтичної та медичної продукції в країнах ЄС, США, Канаді; фармацевтична інформація з відстеженням та фіксацією сформованих інформаційних потоків у комп'ютерних базах даних. Основне дослідження базується на методології фармацевтичної інформатики – створення фармацевтичних комп'ютерних баз даних, кодування фармацевтичної продукції. Методом системного аналізу опрацьовано профільні публікації про типи кодувань фармацевтичної та медичної продукції у країнах ЄС, США, Канаді.

У роботі обґрунтовано виокремлено міжнародні стандарти подання інформації у двовимірних штрихованих кодах стандарту DataMatrixECC 200, що є одним з інформаційних блоків, на основі якого має базуватися розроблення структури бази даних єдиної системи обліку фармацевтичної та медичної продукції. Опрацьовано структуру та взаємозв'язок інформаційних блоків щодо обліку одиниць фармацевтичної та медичної продукції з допомогою GTIN та серійного номера в базі даних структурних підрозділів суб'єктів господарювання фармацевтичного ринку України.

Проведено системний аналіз типів кодувань фармацевтичної та медичної продукції у країнах ЄС, США, Канаді. Виділено раціональні підходи до формування кодування та обліку фармацевтичної та медичної продукції з урахуванням національних особливостей. Розроблено основу інтегральної структури єдиної системи обліку фармацевтичної та медичної продукції з базовими інформаційними блоками. Подано підходи та засади до методології її формування з урахуванням актуальних стандартів комп'ютерних систем до структуризації та фіксації інформації і відповідно до міжнародних стандартів автоматизованої ідентифікації інформації про фармацевтичну та медичну продукцію. Представлено вимоги до відповідності комп'ютерних баз даних структурних підрозділів суб'єктів господарювання сучасним стандартам збереження необхідної фармацевтичної інформації про лікарські засоби при їх обліку.

I. Ю. Ревяцкий (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

A. I. Бойко (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ УЧЕТА ИНФОРМАЦИИ О ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: фармацевтическая информация, фармацевтическая информатика, реестры стандартизированной информации, реляционная база данных

А Н Н О Т А Ц И Я

В современных условиях реформирования украинской системы здравоохранения на основе внедрения инновационных цифровых информационных технологий, методологические исследования компьютеризации процессов обмена фармацевтической информацией являются актуальными.

Целью нашего исследования была разработка методологии создания единой системы учета информации о фармацевтической и медицинской продукции в Украине (с учетом актуальных стандартов структуризации и фиксации информации в компьютерных системах, а также в соответствии с международными стандартами автоматизированной идентификации информации о фармацевтической и медицинской продукции).

Объектами исследования были: научные и профильные публикации, посвященные вопросу внедрения системы учета и отслеживания фармацевтической и медицинской продукции в странах ЕС, США, Канаде; фармацевтическая информация с отслеживанием и фиксацией сложившихся информационных потоков в компьютерных базах данных. Методом системного анализа изучены профильные публикации о типах кодировок фармацевтической и медицинской продукции в странах ЕС, США, Канаде. Основное исследование базируется на методологии фармацевтической информатики – создание фармацевтических компьютерных баз данных, кодирования фармацевтической продукции.

В работе обосновано выделены международные стандарты информации в двумерных штрихованных кодах стандарта DataMatrixECC 200, являющиеся одним из информационных блоков – основанием для разработки структуры базы данных единой системы учета фармацевтической и медицинской продукции. Разработана структура с интегральными связями информационных блоков по учету единиц фармацевтической и медицинской продукции с помощью GTIN и серийного номера в базе данных структурных подразделений хозяйствующих субъектов фармацевтического рынка Украины.

Проведен системный анализ типов кодировок фармацевтической и медицинской продукции в странах ЕС, США, Канаде. Выделены рациональные подходы к формированию национальных систем кодирования и учета фармацевтической и медицинской продукции. Разработаны основы интегральной структуры единой системы учета фармацевтической и медицинской продукции и ее базовых информационных блоков, а также направления ее построения на основании сформированной методологии с учетом актуальных стандартов компьютерных систем и в полном соответствии с международными стандартами автоматизированной идентификации информации о фармацевтической и медицинской продукции. Представлены требования к соответствию компьютерных баз данных структурных подразделений субъектов хозяйствования современным стандартам сохранения необходимой фармацевтической информации о лекарственных средствах при их учете.

I. Yu. Revyatsky (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),

A. I. Boiko (<https://orcid.org/0000-0003-3799-0880>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS OF CREATING A UNIFIED INFORMATION ACCOUNTING SYSTEM OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL PRODUCTS IN UKRAINE

Key words: pharmaceutical information, pharmaceutical informatics, standardized information registers, relational database

ABSTRACT

In modern conditions of reforming the Ukrainian Health Care system based on the introduction of innovative digital information technologies, the development of a methodology for the computerization of pharmaceutical information exchange processes is relevant.

The purpose of our study was to develop a methodology for creating a unified accounting system (UAS) of information on pharmaceutical and medical products (Ph&MP) in Ukraine (taking into account the current standards of computer systems for structuring and fixing information, as well as in accordance with international standards for automated identification of information about Ph&MP).

The objects of the research were: scientific and specialized publications devoted to the issue of the implementation of a system of accounting and tracking of medical and health care in the EU, USA, Canada; pharmaceutical information with tracking and recording the established information flows in computer databases. The main research is based on the methodology of pharmaceutical informatics: creation of pharmaceutical computer databases, coding of pharmaceutical products. The method of system analysis processed publications on the types of Ph&MP encodings in the EU, USA, Canada.

In the scientific work, the international standards for the sale of information in two-dimensional shaded codes of the DataMatrixECC 200 standard are highlighted, which is one of the information blocks on the basis of which the development of the UAS Ph&MP database structure should be based. The structure and interconnection of information blocks for the accounting of Ph&MP units using GTIN and serial numbers in the database of structural units of business entities of the pharmaceutical market of Ukraine have been developed.

A systematic analysis of the types of Ph&MP encodings in the EU countries, the USA, and Canada has been carried out. Highlighted rational approaches to the formation of coding and accounting for Ph & MP, taking into account national characteristics. The basis of the integral structure of the UAS Ph&MP with basic information blocks has been developed. Approaches and principles to the methodology of its formation are given, taking into account the current standards of computer systems for the structuring and fixing of information, as well as in accordance with international standards for automated identification of information about Ph&MP. The requirements for the compliance of computer databases of structural units of business entities with modern standards for preserving pharmaceutical information necessary about medicines when accounting are presented.

Електронні адреси для листування з авторами:

iwan.revyatskyu@gmail.com, aboikolnmu@gmail.com

(Рев'яцький І. Ю., Бойко А. І.)

Н. Л. ХАНИК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2166-0222>), канд. фарм. наук, доцент,
О. Р. ЛЕВИЦЬКА ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>), канд. фарм. наук, доцент,
Г. І. БІЛУЩАК ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>), канд. фіз.-мат. наук, доцент,
Т. Я. ХАНИК ³ (<https://orcid.org/0000-0003-1656-6239>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний університет «Львівська політехніка»

³ Харківський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВАРТОСТІ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лікарські засоби, фармакотерапія, вартість лікування

N. L. KHANYK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2166-0222>),
O. R. LEVYTSKA ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),
G. I. BILUSHCHAK ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>),
T. Ya. KHANYK ³ (<https://orcid.org/0000-0003-1656-6239>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Lviv Polytechnic National University

³ Kharkiv National Medical University

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COST OF PHARMACOTHERAPY SCHEMES FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Key words: rheumatoid arthritis, drugs, pharmacotherapy, cost of treatment

Ревматоїдний артрит (РА) – непередбачуване та прогресивне запальне захворювання суглобів імунного характеру, яке в цілому з різних причин скорочує тривалість життя пацієнтів на 5–10 років. Воно вражає 1% населення світу та є часто причиною інвалідності хворих у доволі молодому віці [1].

Фармакотерапія (ФТ) РА ґрунтується на тривалому застосуванні великої кількості лікарських засобів (ЛЗ) різних фармакотерапевтичних груп, вартість яких значно коливається. Означене вище робить дослідження економічних параметрів лікування РА актуальною проблемою.

Серед наукових робіт, що тісно пов'язані з питанням аналізу вартості ЛЗ для ФТ РА, можна виділити публікації, які стосуються фармакоекономічного дослідження терапії РА як вітчизняних [2], так і зарубіжних науковців [3–12]. У цих роботах представлено результати досліджень, які базуються на результатах АВС-, VEN- та частотного аналізів, а також застосування методів «загальна вартість захворювання», «мінімізація вартості», «витрати–ефективність», «витрати–користь». Проте порівняльний аналіз вартості схем ФТ РА у динаміці в одному і тому самому закладі охорони здоров'я стаціонарного типу (ЗОЗст) не здійснювали, що і зумовило актуальність наших досліджень.

Тому **метою** нашої роботи був аналіз вартісних характеристик схем ФТ хворих із РА в умовах ЗОЗст із метою оптимізації витрат на медикаментозне забезпечення цих пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти дослідження обрано дані медичних карт (МКСХ) та листків їх лікарських призначень (ЛЛП) 89 та 108 стаціонарних хворих із РА, котрі знаходилися на лікуванні в ревматологічному відділенні комунального некомерційного підприємства (КНП) «4-а міська клінічна лікарня міста Львова» (КНП «4 МКЛ м. Львова») у

2009 і 2019 рр. відповідно. Досліджувану сукупність сформували МКСХ на РА, які було відібрано шляхом систематичної вибірки (інтервал вибірки – середній місяць кожного кварталу). Вартість лікування розраховували на основі аналізу мінімальних, середніх та максимальних роздрібних цін в аптеках м. Львова на момент дослідження [13, 14]. У роботі використовували методи: інформаційного пошуку, математичної статистики, частотного, порівняльного, контент-аналізів, узагальнення даних, аналізу вартості. Оброблення даних виконували за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та статистичних програм PSPP. Розраховували індекс зміни призначуваності схем ФТ (Іп) та індекс зміни вартості (Ів). Індекси розраховували як співвідношення аналізованого показника (у 2019 р.) до базового (у 2009 р.). Показник доступності (Ід) визначали як співвідношення індексу зміни середньої заробітної плати за певний період до індексу зміни вартості ФТ за цей самий період [15]. У дослідженні використано дані про середню заробітну плату у Львівській області у грудні 2009 та 2019 рр. [16, 17].

Результати дослідження та обговорення

В аналізованих періодах ФТ РА здійснювали згідно з різними клінічними протоколами, які кардинально відрізнялися принципами лікування РА. У 2009 р. – відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим із РА, затвердженим наказом МОЗ України № 676 від 13. 10. 2006 р. [18], а в 2019 р. – згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації для РА, затвердженим наказом МОЗ України № 263 від 11. 04. 2014 р. [19].

За першим медико-технологічним документом для лікування РА рекомендували призначати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП) (препарати золота, антиметаболіти, салазо-сульфаніламідні препарати, циклоспорини та амінохінолонові препарати), біологічні агенти (БА), глюкокортикостероїди (ГКС) та препарати системної ензимотерапії [18]. Відповідно до другого медико-технологічного документа для лікування РА рекомендовано використовувати синтетичні ХМПРП, ГКС, БА та лише симптоматично НПЗП чи анальгетики [19].

В аналізованому ЗОЗст для ФТ РА впродовж обох досліджуваних періодів призначали синтетичні ХМПРП, ГКС та НПЗП, які нами було згруповано в шість схем (табл. 1). Як видно з даних табл. 1, максимальну частку в обох аналізованих періодах займала схема потрійної ФТ, яка включала ХМПРП, НПЗП та ГКС. Її частка у структурі призначень із 2009 р. по 2019 р. зросла в півтора раза. На другому місці за кількістю призначень знаходилася схема лікування, що поєднувала ХМПРП та НПЗП. Причому призначуваність цієї схеми збільшилася майже вдвічі, про що свідчить значення $I_p = 1,9$. Третє місце за кількістю призначень посіла схема лікування, що включала ГКС та НПЗП, проте призначуваність такої комбінації ЛЗ зменшилася майже наполовину ($I_p = 0,6$). У порівнянні з 2009 р., у 2019 р. спостерігається значне збільшення частки призначень схеми подвійної ФТ, що включає ХМПРП та ГКС ($I_p = 4,0$). Крім того, у 2019 р., на противагу 2009 р., почали застосовувати монотерапію ХМПРП, а призначуваність монотерапії НПЗП різко зменшилася ($I_p = 0,3$). Отже, аналіз кількості призначень різних схем ФТ РА показав збільшення призначення тих схем, в яких використовують ХМПРП.

Вартість різних схем ФТ РА у досліджуваному ЗОЗст у 2009 та 2019 рр. розраховували з використанням мінімальних (РЦ_{min}), середніх (СРЦ) та максимальних (РЦ_{max}) роздрібних цін в аптеках м. Львова [13, 14]. Результати цього етапу дослідження теж подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Порівняльний аналіз кількості призначень та вартості схем фармакотерапії ревматоїдного артриту у досліджуваному закладі охорони здоров'я стаціонарного типу

№	Схеми ФТ РА	К-сть призначень				Іп	Вартість ФТ РА						Ів (за РЦmax)	Ів (за СРЦ)	Пд
		2009 р.		2019 р.			2009 р.		2019 р.		Ів (за РЦmin)	Ів (за РЦmax)			
		од.	%	од.	%		min	max	min	max					
1	ХМПРП ГКС НПЗП	38	42,7	57	52,8	1,5	23,3	286,2	98,5	143,4	2 522,6	925,5	8,8	9,4	0,57
2	ХМПРП НПЗП	15	16,9	28	25,9	1,9	21,3	166,8	62,9	31,4	1 013,3	431,1	6,1	6,9	0,78
3	ГКС НПЗП	23	25,8	14	13	0,6	5,6	246,9	80,5	99,5	1 431,5	580,6	5,8	7,2	0,75
4	ХМПРП ГКС	1	1,1	4	3,7	4,0	19,8	-	-	103,8	748,6	431,1	-	-	-
5	НПЗП	12	13,5	3	2,8	0,3	3,5	195,7	61,3	269,8	534,4	442,4	2,7	7,2	0,75
6	ХМПРП	-	-	2	1,9	-	-	-	-	14,6	29,3	21,9	-	-	-
Середня заробітна плата															
2009 р.						2019 р.						Ізп			
1 944 грн.						10 415 грн.						5,4			

Примітка: ХМПРП – хворобо-модифікуючі протиревматичні препарати; ГКС – глюкокортикостероїди; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Найдорожчою була трикомпонентна схема, що включала ХМПРП, ГКС та НПЗП. Вартість цієї схеми за СРЦ зросла у 9,4 раза (від 98,5 грн. у 2009 р. до 925,5 грн. у 2019 р.), за РЦ_{мін} – збільшилася у 6,2 раза (від 23,3 грн. у 2009 р. до 143,4 грн. у 2019 р.), а за РЦ_{мах} – зросла у 8,8 раза (від 286,2 грн. у 2009 р. до 2522,6 грн. у 2019 р.).

Другою за вартістю була двокомпонентна схема, яка включала ГКС та НПЗП. Її вартість за 10 років за СРЦ зросла у 7,2 раза. Значно збільшилася її вартість за РЦ_{мін} – у 17,8 раза; у 5,8 раза збільшилася її вартість за РЦ_{мах}.

Вартість ФТ, що включала ХМПРП та НПЗП за СРЦ становила у 2009 р. 62,9 грн. і зросла у 2019 р. до 431,1 грн. (Ів = 6,9). Вартість цієї схеми за РЦ_{мін} зросла незначно (Ів = 1,5), а за РЦ_{мах} вона збільшилася в 6,1 раза.

Вартість монотерапії НПЗП за СРЦ зросла від 61,3 грн. у 2009 р. до 442,4 грн. у 2019 р. (Ів = 7,2), за РЦ_{мін} – від 3,5 грн. до 269,8 грн. (Ів = 77,1), а за РЦ_{мах} – від 195,7 грн. до 534,4 грн. (Ів = 2,7).

Монотерапію ХМПРП для лікування РА у 2009 р. не призначали. У 2019 р. її вартість є найдешевшою серед усіх аналізованих схем: 14,6 грн. за РЦ_{мін}, 29,3 грн. за РЦ_{мах} і 21,9 грн за СРЦ.

Далі нами розраховано показник доступності (Пд) схем ФТ РА. За досліджуваний період середня заробітна плата у Львівській області зросла в 5,4 раза, в той час, як значення Ів різних схем ФТ, розрахованих на основі СРЦ, знаходилися в межах від 6,9 для двокомпонентної схеми ХМПРП і НПЗП до 9,4 для трикомпонентної схеми ХМПРП, ГКС та НПЗП. Аналіз Пд засвідчив, що найдоступнішою серед аналізованих є двокомпонентна схема, яка включає ХМПРП та НПЗП (Пд = 0,78). Деяко нижчий Пд притаманний одразу двом схемам ФТ РА: це двокомпонентній, до складу якої входять ГКС і НПЗП та монокомпонентній схемі ФТ із використанням НПЗП – по 0,75. Найменш доступною була двокомпонентна схема ФТ, що включала ХМПРП та ГКС (Пд = 0,27).

Аналіз вартості в межах окремих груп ЛЗ, які використовували для лікування РА в досліджуваному ЗОЗст показав, що з 2009 р. по 2019 р. значно зросла вартість лікування ГКС та НПЗП (табл. 2). Як бачимо, середня вартість ФТ ГКС та НПЗП збільшилася в 11,2 та 8,3 раза відповідно. Цим можна пояснити і зростання вартості схем комбінованої терапії, куди вони включені. Водночас середня вартість лікування ХМПРП збільшилася лише в 3,9 раза.

Аналіз Пд засвідчив, що ГКС були найменш доступними для хворих на РА (Пд = 0,5–0,6). Найвищий показник доступності у ХМПРП для мінімальної вартості ФТ РА (Пд = 13,5), високий – як для максимальної, так і для середньої вартості ФТ РА (Пд = 2,3 та 1,4 відповідно) (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Порівняльний аналіз вартості лікування ревматоїдного артриту різними групами лікарських засобів у досліджуваному закладі охорони здоров'я стаціонарного типу

ЛЗ	Вартість лікування, грн.	2009 р.	2019 р.	Ів	Пд
ХМПРП	Середня	20,42	80,31	3,9	1,4
	Мінімальна	2,66	1,0	0,4	13,5
	Максимальна	140,22	325,84	2,3	2,3
ГКС	Середня	31,58	354,55	11,2	0,5
	Мінімальна	0,35	2,98	8,5	0,6
	Максимальна	188,21	1 998,70	10,6	0,5
НПЗП	Середня	48,09	401,4	8,3	0,7
	Мінімальна	3,09	7,3	2,4	2,3
	Максимальна	195,73	1 143,48	5,8	0,9

За допомогою кореляційного аналізу нами проаналізовано вплив вартості схеми лікування на їх призначуваність. Для цього використовували пакет статистичних програм PSPP, із допомогою яких було побудовано сукупні залежності Іп від Ів. Сукупний коефіцієнт кореляції показав дуже високу взаємозалежність ($p < 0,032$) цих індексів ($R = 0,97$), а значення коефіцієнта сукупної детермінації ($R^2 = 0,932$) вказало, що 93,2% зміни Іп залежить від Ів. Отже, вартість лікування дуже впливає на вибір ФТ.

Також було побудовано окремі парні кореляції Іп від Ів ФТ, базуючись лише на РЦmin, РЦmax або СРЦ у львівських аптеках. Вони дали можливість встановити дуже високу парну залежність Іп від Ів лікування РА, розрахованих на основі лише РЦmax ($R = 0,93$) або лише СРЦ ($R = 0,90$), причому залежності були статистично значущими ($p = 0,021 < 0,05$ та $p = 0,037 < 0,05$ відповідно). А їх коефіцієнти детермінації ($R^2(\text{РЦmax}) = 0,87$ та $R^2(\text{СРЦ}) = 0,81$) вказували, що 87% і 81% зміни Іп залежить від Ів ФТ, обчислених із допомогою лише РЦmax або лише СРЦ. У той самий час аналіз показав лише середню залежність Іп ФТ від її Ів, яка базувалася на РЦmin ($R = 0,61$; $p < 0,127$). Коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,367$) вказує, що 36,7% зміни Іп залежить від Ів ФТ розрахованої за РЦmin, а решта коливання результативної ознаки зумовлена іншими факторами, не врахованими в цій моделі. Отже, під час вибору ФТ РА найнижча вартість лікування не є визначальною, бо низька вартість може часто асоціюватися з нижчою якістю чи ефективністю кінцевих клінічних результатів.

Висновки

1. Аналіз споживання пацієнтами лікарських засобів для фармакотерапії РА в умовах ЗОЗст дав змогу встановити, що у 2019 р. лікування РА стало менш доступним у порівнянні з 2009 р., адже індекс росту середньої заробітної плати в регіоні нижчий від індексів росту вартості схем фармакотерапії цього захворювання. Основний вплив на збільшення вартості фармакотерапії мало зростання вартості таких груп лікарських засобів, як ГКС та НПЗП.

2. Найдоступнішими серед усіх груп лікарських засобів, які використовували для лікування РА, були ХМПРП. Середня вартість лікування цією групою лікарських засобів збільшилась лише у 3,9 раза у порівнянні з ГКС та НПЗП, середня вартість лікування якими зросла в 11,2 та 8,3 раза відповідно.

3. Встановлено дуже високу залежність призначуваності різних схем фармакотерапії РА від їх вартості, зокрема у разі використання під час лікування лікарських засобів із середніми та максимальними роздрібними цінами. Це, на нашу думку, можна пояснити певною недовірою лікарів до ефективності низьковартісних ліків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, комерційної або громадської організації.

Список використаної літератури

1. Поник Р. М., Коритко З. І. Захворюваність та особливості реабілітації хворих на ревматоїдний артрит в умовах сьогодення // Здобутки клініч. та експерим. мед. – 2019. – № 3. – С. 183–187. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10504>

2. Кузнецов І. Е. Результати АВС-, VEN- та частотного аналізу фармакотерапії ревматоїдного артриту в закладі охорони здоров'я // Управління, економ. забезпеч. якості в фарм. – 2015. – № 2 (40). – С. 64–68. URL: <http://dspace.n1luph.edu.ua/handle/123456789/87>

3. Гриценко О. Д., Шестерня П. А. Фармакоекономічний аналіз стартової терапії ревматоїдного артрита інгібіторами фактора некроза опухолі альфа // Профілакт. і клініч. медицина. – 2020. – № 1. – С. 64–71. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42631747>

4. Оконенко Т. И., Хруцкий А. К., Оконенко Л. Б., Егорова Е. С. Фармакоэкономический анализ лечения ревматоидного артрита ранней стадии и наиболее часто встречающихся коморбидных состояний // Саратов. науч.-мед. журн. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 462–468. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskiy-analiz-lecheniya-revmatoidnogo-artrita-ranney-stadii-i-naibolee-chastovstrechayuschih-sya-komorbidnyh/viewer>

5. Бегмурод Б. С., Саидов Ё. У., Махмудов Х. П. Клинико-фармакоэкономические аспекты активной контролируемой противовоспалительной терапии ревматоидного артрита, основанной на принципах стратегии «Тreat-to-target»: современное состояние вопроса // Вестн. Авиценны. – 2019. – № 21 (1). – С. 141–146. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-141-146>

6. Joensuu J. T., Huoponen S., Aaltonen K. J. et al. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review // PloS one. – 2015. – N 10 (3). – P 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683>

7. Martelli L., Olivera P., Roblin X. et al. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review // J. gastroenterol. – 2017. – N 52 (1). – P. 19–25. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1266-1>

8. Bansback N., Phibbs C. S., Sun H. et al. Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis // Annals of internal medicine. – 2017. – N 167 (1). – P. 8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>.

9. Wailoo A., Hock E. S., Stevenson M. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis // Health Technology Assessment. – 2017. – N 21 (71). – 258 p. <https://doi.org/10.3310/hta21710>

10. Jansen J. P., Incert D., Mutebi A. et al. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators // J. Medical Economics. – 2017. – N 20 (7). – P. 703–714. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1307205>

11. Verschueren P., De Cock D., Corluy L. et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – N 76 (3). – P. 511–520. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209212>

12. Verhoef L. M., Tweehuysen L., Hulscher M. E. et al. bDMARD dose reduction in rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search // Rheumatol. Ther. – 2017. – N 4 (1). – P. 1–24. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0055-5>

13. Цены на лекарственные средства и изделия медицинского назначения. URL: <https://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya>

14. Tabletki.ua – пошук і бронювання ліків в аптеках, інструкції із застосування. URL: <https://tabletki.ua/uk/>

15. Немченко А., Галий Л. Фармакоэкономика: методика проведения мониторинга цен и определение уровня доступности медикаментов в Украине // Ліки України. – 2001. – № 5. – С. 21–26.

16. Мінфін. Середня заробітна плата 2019. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/2019/>

17. Мінфін. Середня заробітна плата 2009. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2009/gdn/reg_zp_m/reg_zpm09_u.htm

18. Наказ МОЗ України від 13. 10. 2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06/ed20061012#Text>

19. Наказ МОЗ України від 11. 04. 2014 р. № 263 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ревматоїдному артриті». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14#Text>

References

1. Pomyk R. M., Korytko Z. I. Disease and peculiarities of rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis in the present time // Zdobutky klin. ta eksperym. med. – 2019. – № 3. – С. 183–187. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10504>

2. Kuznetsov I. E. Results of the ABC-, VEN-and frequency analysis of pharmacotherapy of the rheumatoid arthritis in a health care facility // Upravlinnya, ekonom. zabezpech. yakosti v farm. – 2015. – № 2 (40). – С. 64–68. URL: <http://dspace.n1iuph.edu.ua/handle/123456789/87>

3. Hrytsenko O. D., Shesternya P. A. Pharmacoeconomic analysis of the initial treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors // Profylakt. i klin. meditsyna. – 2020. – № 1. – С. 64–71. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42631747>

4. Okonenko T. Y., Khrutsky A. K., Okonenko L. B., Ehorova E. S. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of the rheumatoid arthritis of the early stage and the most frequent comorbid conditions // Саратов. науч.-мед. журн. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 462–468. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskiy-analiz-lecheniya-revmatoidnogo-artrita-ranney-stadii-i-naibolee-chastovstrechayuschih-sya-komorbidnyh/viewer>

5. Behmurod B. S., Saydov E. U., Makhmudov Kh. R. Clinical and pharmacoeconomic aspects of active controlled anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis, based on the principles of the «treat-to-

target» strategy: current state of the issue // *Vestn. Avytsenny.* – 2019. – № 21 (1). – S. 141–146. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-1-141-146>

6. Joensuu J. T., Huoponen S., Aaltonen K. J. et al. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review // *PLoS one.* – 2015. – N 10 (3). – P 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683>

7. Martelli L., Olivera P., Roblin X. et al. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review // *J. gastroenterol.* – 2017. – N 52 (1). – P. 19–25. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1266-1>

8. Bansback N., Phibbs C. S., Sun H. et al. Triple therapy versus biologic therapy for active rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis // *Annals of internal medicine.* – 2017. – N 167 (1). – P. 8–16. <https://doi.org/10.7326/M16-0713>

9. Wailoo A., Hock E. S., Stevenson M. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis // *Health Technology Assessment.* – 2017. – N 21 (71). – 258 p. <https://doi.org/10.3310/hta21710>

10. Jansen J. P., Incert D., Mutebi A. et al. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators // *J. Medical Economics.* – 2017. – N 20 (7). – P. 703–714. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1307205>

11. Verschueren P., De Cock D., Corluy L. et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – N 76 (3). – P. 511–520. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209212>

12. Verhoef L. M., Tweehuysen L., Hulscher M. E. et al. bDMARD dose reduction in rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search // *Rheumatol. Ther.* – 2017. – N 4 (1). – P. 1–24. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0055-5>

13. Prices for medicines and medical products. URL: <https://www.apteka.ua/ceny-na-lekarstvennye-sredstva-i-izdeliya-mednaznacheniya>

14. Tabletki.ua – search and booking of drugs in pharmacies, instructions for use. URL: <https://tabletki.ua/uk/>

15. Nemchenko A. Halyy L. Pharmacoeconomics: methods of monitoring prices and determining the level of availability of medicines in Ukraine // *Liky Ukrayiny.* – 2001. – № 5. – P. 21–26.

16. Ministry of Finance. Average salary 2019. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/2019/>

17. Ministry of Finance. Average salary 2009. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2009/gdn/reg_zp_m/reg_zpm09_u.htm

18. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 13, 2006 No 676 «On approving the protocols for medical care in specialty “Rheumatology”». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06/ed20061012#Text>

19. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 11, 2014 No 263 «On introduction of medical and technological documents on standardization of medical care at rheumatoid arthritis». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14#Text>

Надійшла до редакції 13 жовтня 2020 р.
Прийнято до друку 25 жовтня 2020 р.

Н. Л. Ханик ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2166-0222>),
О. Р. Левицька ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),

Г. І. Білушак ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>),

Т. Я. Ханик ³ (<https://orcid.org/0000-0003-1656-6239>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національний університет «Львівська політехніка»

³ Харківський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВАРТОСТІ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лікарські засоби, фармакотерапія, вартість лікування

А Н О Т А Ц І Я

Ревматоїдний артрит (РА) – непередбачуване та прогресивне запальне захворювання суглобів імунного характеру, яке в цілому з різних причин скорочує тривалість життя пацієнтів на 5–10 років. Фармакотерапія (ФТ) РА ґрунтується на тривалому застосуванні великої кількості лікарських засобів (ЛЗ) різних фармакотерапевтичних груп, вартість яких значно коливається. Означене вище робить дослідження економічних параметрів лікування РА актуальною проблемою.

Метою дослідження був аналіз вартісних характеристик схем ФТ хворих із РА в умовах закладу охорони здоров'я стаціонарного типу (ЗОЗст) із метою оптимізації витрат на медикаментозне забезпечення цих пацієнтів.

Як об'єкти дослідження обрано медичні карти і листки лікарських призначень 89 та 108 стаціонарних хворих із РА, котрі знаходилися на лікуванні в ревматологічному відділенні комунального не-

прибуткового підприємства «4-а міська клінічна лікарня міста Львова» у 2009 і 2019 рр. відповідно. У роботі використовували методи: інформаційного пошуку, математичної статистики, частотного, порівняльного, контент-аналізу, узагальнення даних, аналізу вартості.

В аналізованому ЗОЗст для ФТ РА впродовж обох досліджуваних періодів призначали синтетичні хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПРП), глюкокортикостероїди (ГКС) та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗП), які було згруповано в шість схем. Встановлено збільшення кількості призначень тих схем, в яких використовують ХМПРП. Максимальну частку в обох аналізованих періодах займала схема потрійної ФТ, яка включала усі вище перераховані ЛЗ. Ця схема також була найдорожчою та її вартість за середніми роздрібними цінами (СРЦ) зросла найбільше (у 9,4 раза) з 2009 по 2019 рр. За досліджуваний період середня заробітна плата у Львівській області зросла в 5,4 раза, в той час як індекси зміни вартості (Ів) різних схем ФТ, розрахованої на основі СРЦ, знаходились в межах від 6,9 для двокомпонентної схеми з ХМПРП і НПЗП до 9,4 для трикомпонентної схеми з ХМПРП, ГКС та НПЗП. Аналіз показників доступності (Пд) засвідчив, що найдоступнішою серед аналізованих є двокомпонентна схема, яка включає ХМПРП та НПЗП (Пд = 0,78). Дослідження впливу вартості схеми лікування на їх призначуваність з допомогою кореляційного аналізу показав дуже високу залежність цих індексів (R = 0,97). Парні кореляції індексів зміни призначуваності (Іп) від Ів ФТ базуючись лише на мінімальних (РЦmin), максимальних (РЦmax) та СРЦ у львівських аптеках дали можливість встановити дуже високу парну залежність Іп від Ів, розрахованих на основі лише РЦmax (R = 0,93) або лише СРЦ (R = 0,90).

Таким чином, аналіз споживання пацієнтами ЛЗ для ФТ РА в умовах ЗОЗст дав змогу встановити, що у 2019 р. лікування РА стало менш доступним у порівнянні з 2009 р.

Н. Л. Ханьк ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2166-0222>),

О. Р. Левицкая ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),

Г. И. Билушак ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>),

Т. Я. Ханьк ³ (<https://orcid.org/0000-0003-1656-6239>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Национальный университет «Львовская Политехника»

³ Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТОИМОСТИ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лекарственные средства, фармакотерапия, стоимость лечения А Н Н О Т А Ц И Я

Ревматоидный артрит (РА) – непредсказуемое и прогрессивное воспалительное заболевание суставов иммунного характера, которое в целом по разным причинам сокращает продолжительность жизни пациентов на 5–10 лет. Фармакотерапия (ФТ) РА основывается на длительном применении большого количества лекарственных средств (ЛС) различных фармакотерапевтических групп, стоимость которых значительно колеблется. Указанное выше делает исследование экономических параметров лечения РА актуальной проблемой.

Целью исследования был анализ стоимостных характеристик схем ФТ больных с РА в условиях учреждения здравоохранения стационарного типа (УЗОст) с целью оптимизации затрат на лекарственное обеспечение этих пациентов.

В качестве объекта исследования выбраны медицинские карты и листы лекарственных назначений 89 и 108 стационарных больных с РА, которые находились на лечении в ревматологическом отделении коммунального некоммерческого предприятия «4-я городская клиническая больница» города Львова в 2009 и 2019 гг. соответственно. В работе использовали методы: информационного поиска, математической статистики, частотного, сравнительного, контент-анализов, обобщения данных, анализа стоимости.

В рассматриваемом УЗОст для ФТ РА в течение двух исследуемых периодов назначали синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), глюкокортикостероиды (ГКС) и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВП), которые были сгруппированы в шесть схем. Установлено увеличение количества назначений тех схем, в которых используют БМАРП. Максимальную долю в обоих рассматриваемых периодах занимала схема тройной ФТ, которая включала все выше перечисленные лекарственных средства (ЛС). Эта схема также была самой дорогой и ее стоимость по средним розничным ценам (СРЦ) выросла больше всего (в 9,4 раза) с 2009 по 2019 г. За исследуемый период средняя заработная плата во Львовской области возросла в 5,4 раза, в то время как индексы изменения стоимости (Ис) различных схем ФТ, рассчитанные на основе СРЦ, находились в пределах от 6,9 для двухкомпонентной схемы с БМАРП и НПВЛС до 9,4 для трехкомпонентной схемы с БМАРП, ГКС и НПВП. Анализ доступности (Пд) показал, что самой доступной среди анализируемых является двухкомпонентная схема, которая включала БМАРП и НПВП (Пд = 0,78). Исследование влияния стоимости схемы лечения на ее назначаемость с помощью корреляционного анализа показал очень высокую зависимость этих индексов (R = 0,97). Парные корреляции индексов изменения назначаемости (Іп) от Ис ФТ основываясь только на минимальных (РЦmin), максимальных (РЦmax) и средних розничных ценах во львовских аптеках, позволили установить очень высокую парную зависимость Іп от Ис, рассчитанных на основе только РЦmax (R = 0,93) или только СРЦ (R = 0,90).

Таким образом, анализ потребления пациентами ЛС для ФТ РА в условиях УЗОст позволил установить, что в 2019 г. лечение РА стало менее доступным по сравнению с 2009 г.

N. L. Khanyk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2166-0222>),
O. R. Levytska ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),
G. I. Bilushchak ² (<https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>),
T. I. Khanyk ³ (<https://orcid.org/0000-0003-1656-6239>)

¹ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

² Lviv Polytechnic National University

³ Kharkiv National Medical University

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COST OF PHARMACOTHERAPY SCHEMES FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Key words: rheumatoid arthritis, drugs, pharmacotherapy, cost of treatment

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an unpredictable and progressive inflammatory disease of the joints of an immune nature, which in general for various reasons reduces the life expectancy of patients by 5 to 10 years. Pharmacotherapy of RA is based on long-term use of a large number of drugs of different pharmacotherapeutic groups, the cost of which varies significantly. The above makes the study of economic parameters of RA treatment an urgent problem.

The aim of the study was to analyse the cost characteristics of pharmacotherapy of inpatients with RA in a hospital in order to optimize the cost of medication for these patients.

The data of medical cards and medical records of 89 and 108 inpatients with RA, which were treated in the rheumatology department of the 4th Lviv City Clinical Hospital in 2009 and 2019, respectively, were selected as objects of the study. The methods of information retrieval, mathematical statistics, frequency, comparative, content analysis, data generalization, cost analysis were used.

Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), glucocorticosteroids (GCs), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were grouped into six schemes for the RA pharmacotherapy in 2009 and 2019. An increase in the number of appointments of those schemes in which DMARDs were used has been established. The maximum share in both analysed periods was occupied by the triple pharmacotherapy scheme, which included all the above-mentioned drugs. This scheme was also the most expensive and its value at average retail prices (ARP) increased the most (9.4 times) from 2009 till 2019. During the analysed period, the average salary in Lviv region increased in 5.4 times, while the cost change indices (Ic) of different pharmacotherapy schemes, calculated on the basis of ARP, ranged from 6.9 for the two-component scheme with DMARDs and NSAIDs to 9.4 for the three-component scheme with DMARDs, GCs and NSAIDs. The analysis of affordability indices (Ia) showed that the most accessible was a two-component scheme, which included DMARDs and NSAIDs (Ia = 0.78). The study of the influence of the cost of the treatment schemes on the frequency of their prescribing using correlation analysis showed a very high dependence of these indices ($R = 0.97$). Pairwise correlations of pharmacotherapy appointment change indices (Iap) from Ic based on minimum (RPmin), maximum (RPmax) or average retail prices in Lviv pharmacies made it possible to establish a very high pair dependence of Iap from Ic calculated only on the basis of RPmax or ARP ($R = 0.90$).

Thus, the analysis of patients' consumption of drugs for pharmacotherapy RA in the hospital allowed us to establish that in 2019 the treatment of RA became less available in comparison to 2009.

Електронна адреса для листування з авторами: herbolka@yahoo.com

(Ханик Н. Л.)

**РОЗРОБЛЕННЯ ЕЛЕКТИВНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ЛІДЕРСТВО У ФАРМАЦІЇ»
ДЛЯ ПІДГОТОВКИ МАГІСТРІВ ФАРМАЦІЇ, ПРОМИСЛОВОЇ ФАРМАЦІЇ В
УКРАЇНІ****Ключові слова:** лідерство у фармації, освітній стандарт, навчальна дисципліна,
магістр фармації, промислової фармації, УкраїнаN. V. ALIEKPEROVA (<https://orcid.org/0000-0001-9880-9542>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***THE DEVELOPMENT OF ELECTIVE DISCIPLINE «LEADERSHIP IN PHARMACY»
FOR TRAINING MASTER OF PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY IN UKRAINE****Key words:** leadership in pharmacy, educational standard, academic discipline, Master of
Pharmacy, Industrial Pharmacy, Ukraine

В сучасних умовах стрімкого розвитку нових технологій та інших локальних і глобальних викликів, з якими стикається в тому числі система охорони здоров'я, лідерство стає все більш актуальним напрямом. Лідери як агенти змін сприяють поліпшенню існуючої системи через формування бачення, натхнення людей на його реалізацію, адаптацію до нових викликів, формування корпоративної культури та інших факторів трансформаційного і адаптивного лідерства. Так як лідерство є універсальним процесом [1], то сталий розвиток фармацевтичної галузі також потребує наявності результативних лідерів, які сприяють тому, щоб люди виходили за межі звичних моделей мислення і поведінки, були готові до постійних прогресивних взаємодій, відчували підтримку при досягненні таких інноваційних цілей як створення нових, безпечних та ефективних лікарських препаратів.

Необхідність вирішувати нові і складні завдання стоїть не тільки перед фармацевтичними компаніями, але й перед аптечними мережами та оптовими фармацевтичними компаніями. Такі тренди як штучний інтелект, діджиталізація, розвиток електронної торгівлі, вихід на фармацевтичний ринок дистрибуції таких світових гігантів як компанія Амазон, необхідність інтеграції з іншими закладами охорони здоров'я, орієнтація на індивідуальний підхід до клієнтів та інше стоять перед суб'єктами сучасного фармацевтичного ринку. Вирішення цих амбітних завдань дасть змогу підвищити якість життя людей, тому для сталого розвитку фармацевтичної галузі та системи охорони здоров'я необхідно, як зазначає Фуллан «критична маса лідерів» [2]. У зв'язку з цим, питання, що стосуються фундаментальних основ лідерства, доцільно включати в освітню програму для підготовки магістрів фармації, промислової фармації в Україні.

Метою роботи стало розроблення елективного курсу «Лідерство у фармації» для підготовки магістрів фармації, промислової фармації в Україні. Для реалізації цієї мети було поставлено такі завдання:

1. Проаналізувати міжнародні та закордонні стандарти вищої фармацевтичної освіти, діючий вітчизняний стандарт вищої освіти для отримання освітньої кваліфікації магістр фармації, промислової фармації щодо розвитку у студентів лідерських компетенцій, а також досвід викладання дисциплін, присвячених лідерству у фармації, за кордоном.

2. Вивчити думки студентів щодо доцільності включення матеріалів, присвячених лідерству у фармації, в освітній процес для отримання ступеня магістра фармації, промислової фармації в Україні; їхніх уподобань стосовно отримання тих чи інших лідерських знань та навичок.

3. Розробити елективну дисципліну «Лідерство у фармації» для її внесення в робочий навчальний план підготовки фахівців магістерського рівня вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності «Фармація».

Матеріали та методи дослідження

Під час створення елективної дисципліни «Лідерство у фармації» було здійснено огляд літератури: проаналізовано міжнародні [3, 4] та зарубіжні стандарти вищої фармацевтичної освіти таких країнах як США [5], Великобританія [6], Австралія [7], Канада [8], стандарт вищої освіти для отримання освітньої кваліфікації магістр фармації, промислової фармації в Україні [9], досвід викладання дисциплін для розвитку лідерських компетенцій за кордоном, переважно у США [10–13].

Для визначення доцільності включення тих чи інших тем, присвячених лідерству у фармації, було вивчено думки здобувачів вищої фармацевтичної освіти. Варто зазначити, що перелік тем був створений на основі проведення огляду літератури, зокрема були взяті за основу 11 лідерських компетенцій для студентів, які здобувають вищу фармацевтичну освіту в США. Дані компетенції було сформульовано за результатами комплексного експертного опитування 26 інструкторів із лідерства та розбиті на три кластери: знання про лідерство (основні характеристики лідерства, важливість лідерства у фармації, приклади ефективних лідерів); особистісні лідерські компетенції (якості); лідерські навички (взаємодія в команді, знання організаційної структури, вміння формувати бачення розвитку організації, бути агентом змін та інше) [10]. Також були взяті до уваги результати досліджень інших закордонних науковців стосовно розвитку лідерських компетенцій у майбутніх фармацевтичних фахівців [11–13].

Під час вивчення думок студентів було використано кількісний метод дослідження – опитування. Як генеральна сукупність були обрані студенти фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця як очної, так і заочної форми навчання. Всього було опрацьовано та проаналізовано 221 анкету. З огляду на те, що генеральна сукупність (кількість студентів на фармацевтичному факультеті) становила приблизно 2 800, рівень надійності – 95%, а похибка – 6%, вибірка є репрезентативною. Варто відзначити, що більшість студентів, які взяли участь в опитуванні, вчаться на заочній формі навчання – 64,3%. Майже 60% респондентів – це студенти 3 курсу, 22,6% – 5 курсу, 20,4% – 4 курсу, а також 6,3% опитаних навчаються на 1 курсі фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Результати дослідження та обговорення

Так, у рекомендаціях Міжнародної фармацевтичної федерації (International Pharmaceutical Federation – FIP) щодо розвитку кадрового потенціалу у фармацевтичній галузі, зроблено акцент на важливість розвитку лідерських навичок на всіх етапах кар'єри, включаючи освіту і науку [3]. Окрім того, наголошено на необхідності включення в систему фармацевтичної освіти різних лідерських програм для формування лідерів в фармації, готових брати на себе відповідальність за постійний розвиток і вдосконалення системи охорони здоров'я [4]. В освітніх стандартах отримання вищої фармацевтичної освіти в США, Великобританії, Австралії і Канаді [5–8] звертається увага не тільки на необхідність розвитку особистісних лідерських якостей, розумінні суті лідерства, відмінностей між менеджером і лідером, але також і на важливість взаємодії з іншими фахівцями системи охорони здоров'я, доцільність розвитку навичок командної роботи, вміння формувати бачення (картину майбутнього) і ставати агентом змін із метою вдосконалення існуючої системи охорони здоров'я, зокрема фармацевтичної галузі.

На тепер в Україні діє Стандарт вищої освіти для отримання освітньої кваліфікації магістр фармацевції, промислової фармацевції [9]. Цей стандарт було розроблено відповідно до Глобальної рамки компетенцій – 2012 [14], в ньому представлено як загальні, так і спеціальні (професійні) компетенції. Незважаючи на те, що лідерські компетенції не включено до переліку загальних компетенцій, проте такі компетенції як здатність проявляти ініціативу і підприємливість, здатність до адаптації і діям у новій ситуації, а також здатність працювати в команді і з експертами з інших галузей знань базуються на розвитку лідерських якостей. Необхідність демонструвати лідерські навички згадується в третьому кластері спеціальних (професійних) компетенцій – організаційні та управлінські компетенції. Окремі питання, присвячені лідерству, розглядаються в дисципліні «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг»: визначення лідерства, класифікація лідерів, зв'язок лідерства і влади, стилі лідерства. Водночас, питання, пов'язані з розвитком лідерських якостей у студентів, взаємодії в команді, корпоративною культурою, організаційним розвитком, роллю лідера в процесі змін та інші не присутні в робочих планах і програмах для підготовки магістрів фармацевції, промислової фармацевції. Це зумовлює важливість створення окремої дисципліни для формування лідерських компетенцій у здобувачів вищої фармацевтичної освіти в Україні.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення думок студентів щодо доцільності включення у робочий план підготовки магістрів фармацевції, промислової фармацевції в Україні навчальних матеріалів, присвячених лідерству. Згідно з результатами дослідження, майже 70% респондентів відповіли, що такі матеріали «варто включати», 28% вважають, що «скоріше варто включати». Тільки 3% опитуваних студентів відзначили, що їм «важко відповісти» (рис. 1).

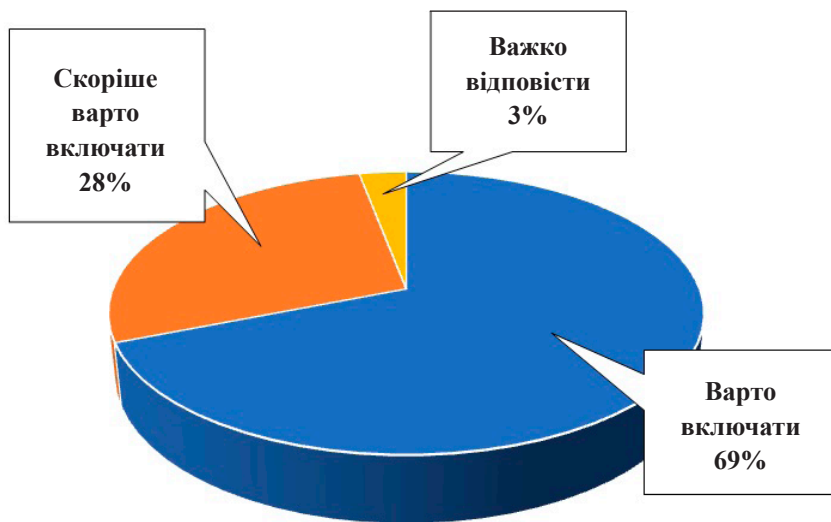


Рис. 1. Оцінка респондентами доцільності включення навчальних матеріалів, присвячених лідерству, у робочий план для підготовки магістрів фармацевції, промислової фармацевції в Україні

Для того, щоб сформулювати зміст модулів в елективній дисципліні, присвяченій лідерству у фармацевції, студентам було запропоновано оцінити перелік тем за такою шкалою: «дуже цікаво», «скоріше цікаво», «скоріше не цікаво», «нецікаво», «важко відповісти».

Згідно з результатами дослідження, найбільш високі результати отримали такі лідерські компетенції як якості лідера, необхідні для досягнення успіху – 76% респондентів відзначили цю тематику за шкалою «дуже цікаво», лідер і команда, а також формування лідерської стратегії розвитку організації – 72% і 70% відповідно. Менш за все студентів зацікавили такі теми як історія розвитку лідерства, теорії лідерства; історія успіху видатних лідерів фармації; організаційна культура і лідерство – за шкалою «дуже цікаво» ці тематики були оцінені 27%, 35% і 39% респондентами відповідно (рис. 2).



Рис. 2. Оцінка респондентами тематик, присвячених лідерству за шкалою «дуже цікаво» та «скоріше цікаво»

Варто зазначити, що розподіл найбільш цікавих для респондентів тем, присвячених лідерству, відповідає трьом модулям елективної дисципліни «Лідерство у фармації». Перший модуль – «Основи лідерства. Розвиток персонального лідерства» безпосередньо корелює з тематикою, яку 76% студентів вважають для себе найбільш цікавою – якості лідера, необхідні для досягнення успіху. Другий модуль – «Лідерство та взаємодії» розглядає питання, присвячені, в тому числі, лідеру і команді. Третій модуль – «Лідерство та організаційний розвиток» пов'язаний із формування лідерської стратегії розвитку організації. Під час розроблення елективної дисципліни «Лідерство у фармації» враховували рекомендації, представлені в міжнародних [3, 4] і зарубіжних стандартах вищої фармацевтичної освіти [5–8], досвід викладання курсів лідерства в західних країнах [9–13]. Ця елективна дисципліна розроблена для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та планується до викладання після внесення відповідних змін у робочий навчальний план підготовки фахівців магістерського рівня вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності «Фармація». Її структура розрахована на 3 кредити ECTS, загальну кількість годин – 90, лекцій – 30 годин, практичних занять – 20 годин, самостійну роботу – 60 годин. Стислий опис елективної дисципліни «Лідерство у фармації» зі зазначенням її мети, переліку тем і очікуваних результатів навчання подано в таблиці.

Стислий опис елективної дисципліни «Лідерство у фармації»

<p>Мега дисципліни: формування у здобувачів ступеня магістр в фармації, промислової фармації в Україні компетенцій на трьох послідовних рівнях: індивідуальному, командному, на рівні організації: 1) розвиток лідерських якостей, навичок, персонального лідерства на основі теорій лідерства; 2) здійснення ефективних взаємодій з командою, їх мотивація та винагорода з урахуванням етичних вимог; 3) створення корпоративної культури, стратегії розвитку організації і реалізація організаційних змін для забезпечення доступної, ефективної та безпечної фармацевтичної допомоги та підвищення якості життя людей.</p>	
	<p>Модуль 1: Основи Лідерства. Розвиток персонального лідерства</p>
<p>Перелік тем</p>	<p>Очікувані результати навчання</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Визначення та характеристики лідерства. Важливість лідерства у фармації. 2. Відмінності лідера від менеджера. Лідерство та влада. 3. Якості і навички лідера у фармації. Лідерське мислення. 	<ul style="list-style-type: none"> • використовувати базові теорії лідерства для ефективного управління і лідирування персоналом організації фармацевтичного профілю; • імплементувати трансформаційну і адаптивну теорії лідерства для поліпшення якості фармацевтичної допомоги населенню; • розвивати персональне лідерство відповідно до визначення, характеристик та типів лідерів; • вміти проводити різницю між лідером та менеджером, їх функціями в організації; • ідентифікувати та використовувати типи влади в компанії, що базуються як на формальних повноваженнях, так і на особистісних характеристиках лідера; • розвивати лідерські якості, в тому числі інтелектуальні та професійні для підвищення особистісної результативності; • використовувати модель лідерських навичок та трикомпонентної моделі навичок для поліпшення функціонування організації фармацевтичного профілю; • імплементувати принципи системного мислення для формування бачення, цілей і стратегії розвитку фармацевтичних організації.

Модуль 2: Лідерство та взаємодії	
Перелік тем	Очікувані результати навчання
<ol style="list-style-type: none"> 1. Стилі лідера у взаємовідносинах з послідовниками. 2. Лідер і команда. Мотивація та винагорода. 3. Лідер та етика. Деструктивне та неетичне лідерство. 	<ul style="list-style-type: none"> • використовувати різні стилі лідерства залежно від ситуаційних чинників, ступеню зрілості і мотивації людей для результативної взаємодії зі співробітниками у фармацевтичних організаціях; • застосовувати теоретичні знання щодо формування, розвитку, внутрішньої взаємодії та лідування командою з урахуванням специфіки фармацевтичного сектора; • імплементувати основні аспекти та теорії мотивації, а також підходи до винагороди персоналу в діяльність підприємств фармацевтичного профілю; • використовувати етичне лідерство для розвитку моралі та етичних стандартів відповідно до стадій Кольберга; • застосовувати принципи етичного лідерства з урахуванням специфіки фармацевтичних підприємств; • ідентифікувати особливості псевдотрансформційного лідера, елементів моделі «токсичного трикутника» як негативних факторів, що впливають на неетичну поведінку організації фармацевтичного профілю.
Модуль 3: Лідерство та організаційний розвиток	
Перелік тем	Очікувані результати навчання
<ol style="list-style-type: none"> 1. Організаційна культура та лідерство. 2. Лідер та стратегія організації. Формування бачення, місії, цінностей. 3. Лідер та організаційні зміни. 	<ul style="list-style-type: none"> • використовувати теоретичні основи організаційної культури для лідування організаціями фармацевтичного профілю; • імплементувати в діяльність фармацевтичних організацій теоретичні знання щодо базових елементів, рівнях та типах організаційної культури; • визначати роль лідера у формуванні корпоративної культури; • застосовувати основи стратегічного планування, використовувати стратегічні інструменти для лідування фармацевтичної організації; • формулювати бачення, місію, цінності організації фармацевтичного профілю; • імплементувати стратегічні ініціативи на основі системи збалансованих показників; • використовувати теоретичні знання стосовно формування і видів організаційних структур для реалізації стратегії організації фармацевтичного профілю; • застосовувати теоретичні знання щодо підходів до організаційних змін на індивідуальному рівні, на рівні команди та на рівні організації; • вміти ідентифікувати та використовувати різні види організаційних змін для компаній фармацевтичного профілю; • імплементувати в діяльність фармацевтичних організацій стратегічні зміни.

Висновки

1. В матеріалах Міжнародної фармацевтичної федерації рекомендовані, а в стандартах отримання вищої фармацевтичної освіти в США, Великобританії, Австралії та Канаді присутні конкретні лідерські компетенції. У стандарті вищої освіти для отримання освітньої кваліфікації магістр фармації, промислової фармації в Україні перелічено навички, які базуються на лідерстві. Певні аспекти лідерства включено у робочу програму дисципліни «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг», але вони мають фрагментарний характер. Це зумовлює доцільність розроблення дисципліни «Лідерство у фармації».

2. Згідно з результатами опитування студентів фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця виявлено, що майже 70% респондентів вважають, що матеріали, присвячені лідерству, «варто включати» у робочий план підготовки магістрів фармації, промислової фармації в Україні, а 28% – «скоріше варто включати». Найбільш цікавими лідерськими темами респонденти вважають «якості лідера, необхідні для досягнення успіху», «лідер і команда», «формування лідерської стратегії розвитку організації».

3. Розроблено елективну дисципліну «Лідерство в фармації» для підготовки магістрів фармації, промислової фармації в Україні. Ця дисципліна складається з трьох модулів: «Основи лідерства. Розвиток персонального лідерства», «Лідерство та взаємодії», «Лідерство та організаційні зміни», та планується до включення у навчальний процес після внесення відповідних змін у робочий навчальний план.

Список використаної літератури

1. Kouzes J. M., Posner B. Z. The leadership challenge: How to keep getting extraordinary things done in organizations (2nd ed.). – Jossey-Bass, 1995. – 432 p.
2. Fullan M. Leadership & Sustainability: System Thinkers in Action. – Corwin Press, 2005. – 116 p.
3. International Pharmaceutical Federation / Pharmaceutical Workforce Development Goals. – 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/PharmacyEducation/2016_report/2016-11-Education-workforce-development-goals.pdf
4. International Pharmaceutical Federation / Statements on Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education. – 2017 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/workforce/nanjing-statements.pdf>
5. Accreditation Council for Pharmacy Education / Accreditation Standards and Key Elements for the Professional Program in Pharmacy Leading to the Doctor of Pharmacy Degree (“Standards 2016”). Chicago, Illinois. – 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/Standards2016FINAL.pdf>
6. Royal Pharmaceutical Society / Leadership Development Framework: Developing leadership where you are. – 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.rpharms.com/resources/frameworks/leadership-development-framework>
7. Pharmaceutical Society of Australia / National Competency Standards Framework for Pharmacists in Australia. – 2016 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/06/National-Competency-Standards-Framework-for-Pharmacists-in-Australia-2016-PDF-2mb.pdf>
8. Canadian Council for Accreditation of Pharmacy Programs / Accreditation Standards for Canadian First Professional Degree in Pharmacy Programs. – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ccaaccredit.ca/wp-content/uploads/2016/01/Accreditation-Standards-for-Canadian-First-Professional-Degree-in-Pharmacy-Programs.pdf>
9. Міністерство освіти і науки України / Стандарт вищої освіти України підготовки фахівців магістерського рівня вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності «Фармація». – 2018. – 30 с.
10. Janke K. K., Nelson M. H., Bzowycyuj A. S. et al. Deliberate Integration of Student Leadership Development in Doctor of Pharmacy Programs // Am. J. Pharm. Educ. – 2016. – V. 80, N 1. – P. 2. <https://doi.org/10.5688/ajpe8012>
11. Feller T. T., Doucette W. R., Witry M. J. Assessing Opportunities for Student Pharmacist Leadership Development at Schools of Pharmacy in the United States // Am. J. Pharm. Educ. – 2016. – V. 80, N 5. – P. 79. <https://doi.org/10.5688/ajpe80579>
12. Reed B. N., Klutts A. M., Mattingly T. J. A Systematic Review of Leadership Definitions, Competencies, and Assessment Methods in Pharmacy Education // Am. J. Pharm. Educ. – 2019. – V. 83, N 9. – P. 7520. <https://doi.org/10.5688/ajpe7520>
13. Sucher B., Nelson M., Brown D. An elective course in leader development // Am. J. Pharm. Educ. – 2013. – V. 77, N 10. – P. 224. <https://doi.org/10.5688/ajpe7710224>

14. International Pharmaceutical Federation / Pharmacy Education Taskforce. A Global Competency Framework – 2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf

References

1. *Kouzes J. M., Posner B. Z.* The leadership challenge: How to keep getting extraordinary things done in organizations (2nd ed.). – Jossey-Bass, 1995. – 432 p.
2. *Fullan M.* Leadership & Sustainability: System Thinkers in Action. – Corwin Press, 2005. – 116 p.
3. International Pharmaceutical Federation / Pharmaceutical Workforce Development Goals. – 2016 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: https://www.fip.org/www/streamfile.php?filename=fip/PharmacyEducation/2016_report/2016-11-Education-workforce-development-goals.pdf
4. International Pharmaceutical Federation / Statements on Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education. – 2017 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/workforce/nanjing-statements.pdf>
5. Accreditation Council for Pharmacy Education / Accreditation Standards and Key Elements for the Professional Program in Pharmacy Leading to the Doctor of Pharmacy Degree (“Standards 2016”). Chicago, Illinois. – 2016 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: <https://www.acpe-accredit.org/pdf/Standards2016FINAL.pdf>
6. Royal Pharmaceutical Society / Leadership Development Framework: Developing leadership where you are. – 2015 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: <https://www.rpharms.com/resources/frameworks/leadership-development-framework>
7. Pharmaceutical Society of Australia / National Competency Standards Framework for Pharmacists in Australia. – 2016 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/06/National-Competency-Standards-Framework-for-Pharmacists-in-Australia-2016-PDF-2mb.pdf>
8. Canadian Council for Accreditation of Pharmacy Programs / Accreditation Standards for Canadian First Professional Degree in Pharmacy Programs. – 2018 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: <https://ccapp-accredit.ca/wp-content/uploads/2016/01/Accreditation-Standards-for-Canadian-First-Professional-Degree-in-Pharmacy-Programs.pdf>
9. Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy / Standart vyshhoisvity Ukrainy pidgotovky fakhivtsiv magisterskogo rivnya vushchoyi osvitu galuzi znan «Okhorona zdorovya» spezialnosti «Farmazia». – 2018. – 30 s.
10. *Janke K. K., Nelson M. H., Bzowycyk A. S. et al.* Deliberate Integration of Student Leadership Development in Doctor of Pharmacy Programs // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2016. – V. 80, N 1. – P. 2. <https://doi.org/10.5688/ajpe8012>
11. *Feller T. T., Doucette W. R., Witry M. J.* Assessing Opportunities for Student Pharmacist Leadership Development at Schools of Pharmacy in the United States // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2016. – V. 80, N 5. – P. 79. <https://doi.org/10.5688/ajpe80579>
12. *Reed B. N., Klutts A. M., Mattingly T. J.* A Systematic Review of Leadership Definitions, Competencies, and Assessment Methods in Pharmacy Education // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2019. – V. 83, N 9. – P. 7520. <https://doi.org/10.5688/ajpe7520>
13. *Sucher B., Nelson M., Brown D.* An elective course in leader development // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2013. – V. 77, N 10. – P. 224. <https://doi.org/10.5688/ajpe7710224>
14. International Pharmaceutical Federation / Pharmacy Education Taskforce. A Global Competency Framework – 2012 [Електронні ресурс]. – Режим доступу: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf

Надійшла до редакції 25 вересня 2020 р.
Прийнято до друку 09 листопада 2020 р.

Н. В. Алекперова (<https://orcid.org/0000-0001-9880-9542>)

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

РОЗРОБЛЕННЯ ЕЛЕКТИВНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ЛІДЕРСТВО У ФАРМАЦІЇ» ДЛЯ ПІДГОТОВКИ МАГІСТРІВ ФАРМАЦІЇ, ПРОМИСЛОВОЇ ФАРМАЦІЇ В УКРАЇНІ

Ключові слова: лідерство у фармації, освітній стандарт, навчальна дисципліна, магістр фармації, промислової фармації, Україна

АН О Т А Ц І Я

Умови розвитку сучасного фармацевтичного ринку потребують формування лідерства на всіх рівнях, що дасть змогу не тільки швидко та ефективно реагувати на зміни зовнішнього середовища, а безпосередньо ініціювати необхідні зміни. Лідери як агенти змін здатні трансформувати цінності людей, їх мотивувати та надихати, формувати бачення розвитку системи охорони здоров'я та фармацевтичного сектора з урахуванням принципів системного мислення для забезпечення пацієнтів доступною, якісною, безпечною фармацевтичною допомогою та покращення їх життя.

Метою роботи стало розроблення елективного курсу «Лідерство у фармації» для підготовки магістрів фармації, промислової фармації в Україні.

Під час проведення якісного аналізу – огляду літератури – використовували матеріали, представлені у міжнародних та закордонних стандартах вищої фармацевтичної освіти, вивчали діючий

національний стандарт, досвід викладання дисциплін, присвячених лідерству у фармацевції, за кордоном та в Україні. Як кількісний аналіз було використано метод опитування, в якому прийняли участь 221 студент фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

В рекомендаціях Міжнародної фармацевтичної федерації звертається увага на доцільність формування лідерських компетенцій для фармацевтичних працівників. У національних стандартах вищої фармацевтичної освіти в США, Великобританії, Австралії, Канаді присутній певний перелік лідерських компетенцій. Вітчизняний стандарт вищої освіти для отримання освітньої кваліфікації магістр фармацевтичної освіти включає певні загальні компетенції, що базуються на лідерстві. Окремі лідерські навички, що включені до переліку спеціальних компетенцій, відображено в дисципліні «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг». Проте у робочому навчальному плані підготовки фахівців магістерського рівня вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності «Фармація» немає дисципліни, спрямованої на комплексне та системне формування лідерських компетенцій. Майже 70% студентів фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця вважають, що матеріали, присвячені лідерству у фармацевції, «варто включити» в освітній процес, а 28% – «скоріше варто». Серед найбільш цікавих для себе тем студенти відмітили такі: якості лідера, необхідні для успіху, лідер і команда, формування лідерської стратегії розвитку організації – 76%, 72% і 70% відповідно. Представлено структуру елективної дисципліни «Лідерство у фармацевції» із зазначенням її мети, переліку тем та очікуваних результатів навчання (компетенцій).

Розроблено елективну дисципліну «Лідерство у фармацевції», яка спрямована на формування лідерських компетенцій на трьох послідовних рівнях: індивідуальному, командному та на рівні організації. Ця дисципліна складається з наступних модулів: «Основи лідерства. Розвиток персонального лідерства», «Лідерство та взаємодія», «Лідерство та організаційні зміни».

Н. В. Алекперова (<https://orcid.org/0000-0001-9880-9542>)

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, г. Київ

РАЗРАБОТКА ЭЛЕКТИВНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «ЛИДЕРСТВО В ФАРМАЦИИ» ДЛЯ ПОДГОТОВКИ МАГИСТРОВ ФАРМАЦИИ, ПРОМЫШЛЕННОЙ ФАРМАЦИИ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: лидерство в фармацевтике, образовательный стандарт, учебная дисциплина, магистр фармацевтичной промышленности, Украина
А Н Н О Т А Ц И Я

Условия развития современного фармацевтического рынка требуют формирования лидерства на всех уровнях, что позволяет не только быстро и эффективно реагировать на изменения внешней среды, а непосредственно инициировать необходимые изменения. Лидеры как агенты изменений способны трансформировать ценности людей, их мотивировать и вдохновлять, формировать видение развития системы здравоохранения и фармацевтического сектора с учетом принципов системного мышления для обеспечения пациентов доступной, качественной, безопасной фармацевтической помощью и улучшения их жизни.

Целью работы стала разработка элективного курса «Лидерство в фармацевтике» для подготовки магистров фармацевтичной промышленности в Украине.

При проведении анализа – обзора литературы – использовали материалы, представленные в международных и зарубежных стандартах высшего фармацевтического образования, изучали действующий национальный стандарт, опыт преподавания дисциплин, посвященных лидерству в фармацевтике за рубежом и в Украине. В качестве количественного анализа был использован метод опроса, в котором приняли участие 221 студент фармацевтического факультета Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца.

В рекомендациях Международной фармацевтической федерации обращается внимание на целесообразность формирования лидерских компетенций для фармацевтических работников. В национальных стандартах высшего фармацевтического образования в США, Великобритании, Австралии, Канаде присутствует определенный перечень лидерских компетенций. Отечественный стандарт высшего образования для получения образовательной квалификации магистр фармацевтичной промышленности включает определенные общие компетенции, основанные на лидерстве. Отдельные лидерские навыки, которые включены в перечень специальных компетенций, отражены в дисциплине «Фармацевтический менеджмент и маркетинг». Однако в рабочем учебном плане подготовки специалистов магистерского уровня высшего образования области знаний «Здравоохранение» специальности «Фармация» отсутствует дисциплина, направленная на комплексное и системное формирование лидерских компетенций. Почти 70% студентов фармацевтического факультета Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца считают, что материалы, посвященные лидерству в фармацевтике, «стоит включать» в образовательный процесс, а 28% – «скорее стоит». Среди наиболее интересных для себя тем студенты отметили следующие: качества лидера, необходимые для успеха, лидер и команда, формирование лидерской стратегии развития организации – 76%, 72% и 70% соответственно. Представлена структура элективной дисциплины «Лидерство в фармацевтике» с указанием ее цели, перечня тем и ожидаемых результатов обучения (компетенций).

Разработана элективная дисциплина «Лидерство в фармации», которая направлена на формирование лидерских компетенций на трех последовательных уровнях: индивидуальном, командном и на уровне организации. Эта дисциплина состоит из следующих модулей: «Основы лидерства. Развитие персонального лидерства», «Лидерство и взаимодействия», «Лидерство и организационные изменения».

N. V. Aliekperova (<https://orcid.org/0000-0001-9880-9542>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

THE DEVELOPMENT OF ELECTIVE DISCIPLINE «LEADERSHIP IN PHARMACY» FOR TRAINING MASTER OF PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY IN UKRAINE

Key words: leadership in pharmacy, educational standard, academic discipline, Master of Pharmacy, Industrial Pharmacy, Ukraine

A B S T R A C T

The conditions of modern pharmaceutical market development require leadership at each level that lets not only respond rapidly and efficiently on the changes of the environment but initiate the necessary changes. Leaders as agents of changes can transform people's values, to motivate and inspire, to form the vision of development of healthcare system and pharmaceutical sector taking into account the principles of system thinking for the provision of population with available, quality and safe pharmaceutical care and the improvement of their life.

The aim of the work is the development of an elective discipline «Leadership in Pharmacy» for training Master of Pharmacy, Industrial Pharmacy.

The literature review based on the data of international and foreign educational standards of higher pharmaceutical education, the current national educational standard, the experience of teaching subjects devoting to leadership in pharmacy both abroad and in Ukraine has been carried out. Such a scientific quantitative method as a survey has been used. 221 students from the School of Pharmacy at Bogomolets National Medical University have taken part in the survey.

The recommendations of the International Pharmaceutical Federation pay attention to the advisability of forming leadership competencies for pharmaceutical workers. The national standards of higher pharmaceutical education in the USA, Great Britain, Australia, Canada include a specific list of leadership competencies. The domestic standard of higher education for getting a Master's degree in Pharmacy, Industrial Pharmacy includes certain general competencies based on the leadership. Some leadership skills are listed as special competencies and they are reflected in the discipline «Pharmaceutical Management and Marketing». However, a discipline aimed at the complex and systematic formation of leadership competencies is not presented in the working educational plan for training Masters in the field of knowledge «Healthcare» and specialty «Pharmacy». About 70% of the School of Pharmacy students at Bogomolets National Medical University think that the materials devoted to leadership «worth including» to the educational program and 28% of them notice that «rather worth including». According to the students' opinions, the most interesting leadership topics are traits of leaders aimed at the success, leadership and team, the formation of leadership strategy – 76%, 72% і 70% respectively. The structure of the elective discipline «Leadership in Pharmacy» with an indication of the aim, list of topics, and the desired educational outcomes (competencies) has been presented.

The elective discipline «Leadership in Pharmacy» considering the formation of leadership skills at three successive levels, namely individual, team and organization has been developed. This discipline consists of the following modules: «Foundations of Leadership. Personal Leadership», «Leadership and Collaboration», «Leadership and Organizational Change».

Електронна адреса для листування з автором: aliekperova18@gmail.com

(Алекперова Н. В.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.31.015:547.792'367'825.057.03/.04

DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.06

Є. О. КАРПУН (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

В. В. ПАРЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

Запорізький державний медичний університет

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

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигіпоксична активність

E. O. KARPUN (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

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

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND ANTIGYPOXIC ACTIVITY OF SOME S-DERIVATIVES OF 4-ALKYL-5-(((3-(PYRIDIN-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)THIO)METHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, antihypoxic activity

Гіпоксія – це невідповідність потребуємої енергії клітини у системі мітохондріального окисного фосфорилування. Безпосередньою причиною недостатності є зниження концентрації кисню у мітохондріях. Антигіпоксанти являють собою лікарські засоби, які мають здатність підвищувати стійкість до кисневої недостатності та поліпшувати засвоєння кисню в організмі. Основні принципи механізму дії антигіпоксантів полягають у послабленні інгібування реакцій циклу Кребса, формуванні штучних редокс-систем та оптимізації утворення–витрачання АТФ у ході гліколізу [1].

Відомо, що на сьогодні сформувався величезний попит на створення нових антигіпоксичних препаратів зі сторони медицини. Велика кількість гіпоксичних станів із широким спектром їх формування зумовлює пошук нових засобів подолання кисневої недостатності.

Несумнівний інтерес у цьому питанні представляють похідні 1,2,4-триазолу [2–6]. Модифікація 1,2,4-триазольного ядра – це продуктивний шлях для створення оригінальних активних молекул із неплоскою будовою, завдяки зв'язуванню з субстратами із біомішеней [7]. На нашу думку, поєднання двох 1,2,4-триазольних ядер підвищить реакційну здатність молекули внаслідок збільшення активних центрів.

Метою нашої роботи було синтезувати нові похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, де як алкільні замісники виступають метильний і етильний радикали, вивчити їх фізико-хімічні, спектральні показники та виконати фармакологічний скринінг на антигіпоксичну активність.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

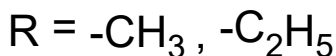
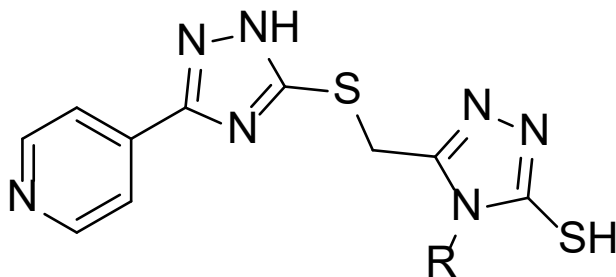


Рис. 1. Будова 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Визначення температури плавлення відбувалося за допомогою відкритого капілярного методу на приладі OptiMelt MPA100 із платиновим датчиком RTD та вимірюванням температури до 400 °С із роздільною здатністю 0,1 °С (США). Елементарний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

¹H Спектри (на 400 МГц і 100 МГц) записували в деетерованому диметилсульфоксид (ДМСО) на спектрометрі Varian MR-400 та аналізували за допомогою програми ADVASP™ Analyzer (Umatek International Inc.)

Індивідуальність сполук було підтверджено хромато-мас-спектрометричним методом на приладі Agilent 7890В із детектором 5977В (США).

Антигіпоксичну активність одержаних оригінальних сполук ряду фенацил та алкіл похідних біс-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіперкапнією [8], яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1 000 мл) і герметично закривали, перевертали уверх дном і ставили в кювету з водою для запобігання надходженню повітря. Препарат порівняння – мексидол 5% (Фармасофт, Росія) із концентрацією 200 мг/кг [9].

Результати дослідження та обговорення

Експериментальна хімічна частина

Синтез вихідних сполук (I a, I b) здійснено нами за загальновідомими методиками, які описані у роботах [10, 11]. Вихідні сполуки (1, 2) представляли собою жовті кристали, які добре розчинні у диметилформаміді (ДМФ) та ДМСО, та погано розчинні у воді. На рис. 2 зображено процес алкілювання 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу відповідними бромалканами (II c-f) та феноцилбромідами (II g-j).

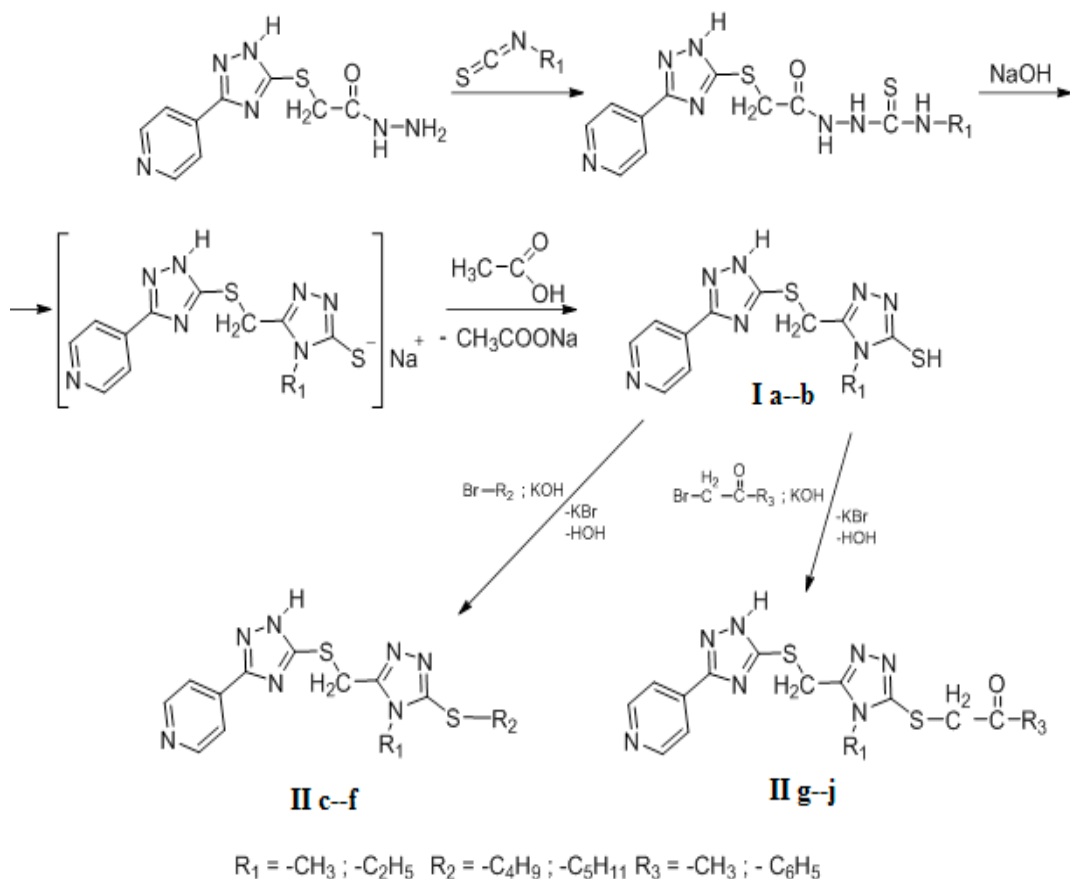


Рис. 2. Схема синтезу похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)гіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів:

- I a – R_1 = метил; I b – R_1 = етил;
- II c – R_1 = метил, R_2 = бутил;
- II d – R_1 = етил, R_2 = бутил;
- II e – R_1 = метил, R_2 = пентил;
- II f – R_1 = етил, R_2 = пентил;
- II g – R_1 = метил, R_3 = феніл;
- II h – R_1 = етил, R_3 = феніл;
- II i – R_1 = метил, R_3 = метил;
- II j – R_1 = етил, R_3 = метил

В усіх випадках для вдалого протікання реакції достатньо еквімолярного співвідношення реагентів. Усі синтезовані сполуки являли собою кристалічні речовини жовтого, помаранчевого та коричневого кольору, з вузькими інтервалами температур плавлення, розчинні у воді за кімнатної температури, малорозчинні у спиртах та практично не розчинні у неполярних розчинниках. Одержані сполуки кристалізували з суміші вода–метанол у співвідношенні 1:1.

Для підтвердження будови синтезованих молекул було використано методи елементного аналізу та спектроскопії 1H ЯМР, які дають досить повне уявлення про структуру досліджуваних речовин. Хромато-мас-спектрометричні показники похідних 1,2,4-біс-триазолу підтвердили індивідуальність синтезованих сполук. Температури, мас-спектри, виходи та результати елементного аналізу речовин подано в табл. 1.

Фізико-хімічні константи синтезованих сполук

№	Формула	М. маса	[M] ⁺	T _{пл.} °C	Вихід, %	Елементний аналіз: обчислено (знайдено)			
						C	H	N	S
I a	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ S ₂	305	305	220–222	86	43,26 (43,08)	3,63 (3,96)	32,11 (31,86)	21,00 (21,10)
I b	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ S ₂	319	319	189–191	82	45,12 (45,45)	4,10 (4,00)	30,70 (30,50)	20,08 (20,09)
II c	C ₁₅ H ₁₉ N ₇ S ₂	361	360	168–170	69	49,84 (49,70)	5,30 (5,11)	27,12 (27,01)	17,74 (17,21)
II d	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ S ₂	375	374	118–120	85	51,18 (51,37)	5,95 (5,90)	25,17 (25,06)	16,46 (16,41)
II e	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ S ₂	375	374	197–199	89	51,18 (51,31)	5,95 (5,92)	25,17 (25,09)	16,46 (16,31)
II f	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ S ₂	389	388	111–113	81	52,42 (52,39)	2,30 (2,25)	32,00 (32,02)	13,32 (13,19)
II g	C ₁₉ H ₁₇ N ₇ OS ₂	423	422	203–205	75	53,88 (53,95)	4,05 (4,09)	23,15 (23,01)	15,14 (15,04)
II h	C ₂₀ H ₁₉ N ₇ OS ₂	437	436	196–198	71	54,90 (54,95)	4,38 (4,29)	22,41 (23,51)	14,46 (15,34)
II i	C ₁₄ H ₁₅ N ₇ OS ₂	361	360	175–177	68	46,52 (46,53)	4,18 (4,15)	27,13 (27,18)	17,74 (17,70)
II j	C ₁₆ H ₁₇ N ₇ OS ₂	375	374	199–201	79	47,98 (47,99)	4,56 (4,45)	26,11 (26,18)	17,08 (17,00)

4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол

Білий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (br. s., 3 H), 4,00 (s, 2 H), 7,83 (d, J = 5,02 Hz, 2 H), 8,66 (d, J = 5,02 Hz, 2 H)

4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол

Білий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (t, J = 7,03 Hz, 3 H), 3,32 (br. s., 2 H), 4,20 (q, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,27 (t, J = 4,27 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 13,96 (br. s., 2 H)

4-(5-(((4-метил-5-(бутилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Жовтий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,87 (t, J = 7,28 Hz, 3 H), 1,22–1,31 (m, 2 H), 1,80–1,88 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,47 (t, J = 7,28 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 5,02 Hz, 2 H), 8,63 (d, J = 5,52 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Жовтий порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67–0,85 (m, 3 H), 1,10–1,32 (m, 4 H), 1,79–1,95 (m, 2 H), 2,63 (br. s., 1 H), 3,82 (br. s., 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,49 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 4,50 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-етил-5-(бутилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Червоний порошок, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J = 6,50 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,50 Hz, 3 H), 1,81–1,88 (m, 2 H), 2,63 (br. s., 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 4,45–4,50 (m, 2 H), 7,83 (d, J = 4,50 Hz, 2 H), 8,65 (d, J = 4,50 Hz, 2 H)

4-(5-(((4-етил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Червоний порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72–0,85 (m, 3 H), 1,10–1,32 (m, 8 H), 1,81–1,89 (m, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 4,38–4,45 (m, 2 H), 7,82 (d, $J = 4,52$ Hz, 2 H), 8,59 (d, $J = 4,52$ Hz, 2 H)

2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он

Білий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,65 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 4,46 (2 H, s), 7,63 (2 H, dddd, $J = 8,5, 7,2, 1,4, 0,5$ Hz), 7,63–7,69 (3 H, 7,66 (tt, $J = 7,2, 1,5$ Hz), 7,52 (ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz)), 7,97 (2H, dddd, $J = 8,5, 1,6, 1,5, 0,5$ Hz), 8,62 (2H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетан-1-он

Білий порошок, $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,84 (2 H, s), 3,97 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2 H, s), 7,53 (2 H, dddd, $J = 8,5, 7,2, 1,4, 0,5$ Hz), 7,63–7,69 (3 H, 7,66 (tt, $J = 7,2, 1,5$ Hz), 7,66 (ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz)), 7,97 (2 H, dddd, $J = 8,5, 1,6, 1,5, 0,5$ Hz), 8,56 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он

Коричневий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (3 H, s), 3,64 (3 H, s), 3,70 (2 H, s), 4,40 (2 H, s), 7,70 (2 H, ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz), 8,74 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он

Коричневий порошок, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,14 (3 H, s), 3,93 (2 H, s), 3,84 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,42 (2 H, s), 7,66 (2 H, ddd, $J = 5,2, 2,7, 0,4$ Hz), 8,62 (2 H, ddd, $J = 5,2, 1,8, 0,4$ Hz).

Спектри ^1H ЯМР сполук характеризуються синглетним сигналом метиленового лінкери у слабкому полі у ділянці 4,18–4,91 м. ч. Варто відзначити про ароматичні системи піридину, які фактично резонують у вигляді дуплетів або мультиплетів. Особливу увагу привертає константа спін-спінової взаємодії при атомах карбону – в піридиновому кільці, так, вона значно знижується, що свідчить про акцепторний вплив 1,2,4-триазольного кільця. Характерні сигнали S-алкільних залишків, які спостерігаються в регіоні, типовому для аліфатичних сполук у вигляді різноманітних сигналів в області 0,78–3,57 м. ч., метильний радикал при другому 1,2,4-триазольному кільці реєструється при 3,69 м. ч., у більш сильному полі, ніж S-метил-радикал, за рахунок вияву акцепторного впливу 1,2,4-триазола.

Експериментальна біологічна частина

Всі біологічні дослідження було проведено згідно з Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, використаних для експериментальних та інших наукових цілей і законом України № 3447-IV від 21. 02. 2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Результати досліджень оброблено сучасними статистичними методами аналізу «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Використовували 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$, $p < 0,01$ та $p < 0,001$

Антигіпоксичну активність одержаних сполук ряду S-заміщених 1,2,4-біс-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією. Препарат мексидол (5%), досліджуванні речовини та ізотонічний розчин натрій хлориду вводили внутрішньошлунково в дозах 200 мг/кг. Дослідження кожної сполуки виконували на 5 білих щурах *Wistar* масою 280–400 г.

Аналіз, наведений в табл. 2, демонструє, що введення ацетильного радикалу спричинює посилення антигіпоксичних властивостей речовини (II g, II h). Підтвердженням цьому є той факт, що аналогічне введення феноцильної групи по атому сульфуру призводить до зменшення антигіпоксичної активності відносно ізотонічного розчину NaCl.

Т а б л и ц я 2

Антигіпоксична активність синтезованих сполук II c–II j ($n = 5$)

Сполука	Середня тривалість життя щурів, хв $M \pm m$	Активність щодо контролю, %	Активність щодо мексидолу, $\Delta\%$
Контроль	36,9 ± 3,5*	–	-14,4
Мексидол	43,1 ± 3,3	116,8	–
II c	36,3 ± 4,8*	98,3	-15,8
II d	40,1 ± 3,7*	108,7	-7,0
II e	36,9 ± 2,2*	99,9	-14,4
II f	37,1 ± 2,8*	100,5	-14,0
II g	35,9 ± 3,1*	97,5	-16,5
II h	34,9 ± 5,4*	94,5	-19,1
II i	44,1 ± 4,5*	119,6	1,0
II j	41,2 ± 3,7*	111,6	-4,4

П р и м і т к а: * – дані статистично значущі стосовно мексидолу ($p < 0,05$).

На основі одержаних даних можна стверджувати, що довжина вуглеводневого ланцюга у четвертому положенні другого 1,2,4-триазолового циклу суттєво не впливає на антигіпоксичні властивості синтезованих сполук.

Найсприятливішим виявилось те, що сполука 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он збільшувала тривалість життя щурів щодо контролю в середньому на 19,6% та на 1,0% відносно мексидолу.

В и с н о в к и

1. Синтезовано нові S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з ацил-арильними, ацил-алкільними та алкільними замісниками.

2. Вивчено їх спектральні показники, фізико-хімічні властивості в умовах ГХ/МС, елементного аналізу, ¹H ЯМР спектроскопії.

3. За результатами біологічних досліджень на антигіпоксичну дію встановлено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он є сполукою, що перевищувала антигіпоксичну активність мексидолу та збільшувала тривалість життя щурів на 1,0% відносно препарату порівняння.

Список використаної літератури

1. Сейфулла Р. Д. Спортивная фармакология: справочник. – М.: Московская правда, 2001. – 101 с.
2. Одинова В. М., Книш Е. Г., Панасенко О. І. Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-((5-(адамантан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-N-Р1-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-((5-(адамантан-1-іл)-4-Р-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил-4-Р1-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17–22.
3. Odyntsova V. M., Pruglo Ye. S. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivative // Запорж. мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 93–96.
4. Сулак О. А., Панасенко О. І., Книш Е. Г. Антигіпоксична активність бензиліденгідрозидів 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоцтової кислоти // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 147–151. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531>
5. Gotsulya A. S. Synthesis and physical properties of esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 124–128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103277>
6. Пругло Є. С. Антиоксидантна активність солей 2-(5-Р-4-аміно-1,2,4-тріазол3-ілтіо)отцових кислот // Там само. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 25.
7. Borisenko N., Bushueva I., Parchenko V. et al. Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // Res. J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00909.0>
8. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / Під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
9. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
10. Shcherbyna R. Microwave-Assisted Synthesis Of Some New Derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazole-5-thioles // Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. – 2019. – V. 43, N 3. – P. 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
11. Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances // Indonesian J. Pharmacy. – 2018. – V. 29, N 3. – P. 167. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss3pp167>

Reference

1. Seifulla R. D. Sportyvnaiia farmakolohyia: spravochnyk. – М.: Moskovskaia pravda, 2001. – 101 s.
2. Odyntsova V. M., Knysh Ye. H., Panasencko O. I. Syntez, fizyko-khimichni vlastyvnosti, antyhipoksychna aktyvnist deiakykh 5-(((5-(adamantan-1-il)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metyl)-N-R1-1,3,4-tiadiazol-2-aminiv ta 5-(((5-(adamantan-1-il)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metyl)-4-R1-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv // Aktualni pytannia farmatsevytchnoi i medychnoi nauky ta praktyky. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 17–22. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123590>
3. Odyntsova V. M., Pruglo Ye. S. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivative // Zaporzh. med. zhurn. – 2015. – № 2. – S. 93–96. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>
4. Suhak O. A., Panasencko O. I., Knysh Ye. H. Antyhipoksychna aktyvnist benzylidenhidrazydiv 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіоотстовой кислоти // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 147–151. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531>
5. Gotsulya A. S. Synthesis and physical properties of esters of 2-[5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 124–128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103277>
6. Pruhlo Ye. S. Antyoksydantna aktyvnist solei 2-(5-Р-4-аміно-1,2,4-тріазол3-ілтіо)otstovykh kyslot // Aktual. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 25.
7. Borisenko N., Bushueva I., Parchenko V. et al. Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // Res. J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5255. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2019.00909.0>
8. Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv / Pid red. А. V. Stefanova. – К., 2001. – 567 s.
9. Voronina T. A. Antyoksydant meksydol. Osnovnye neiropsykhotropnye efekty y mekhanyzm deistvyia // Psykhofarmakolohyia y byolohyheskaia narkolohyia. – 2001. – № 1. – С. 2–12.
10. Shcherbyna R. Microwave-Assisted Synthesis Of Some New Derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazole-5-thioles // Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi. – 2019. – T. 43, № 3. – S. 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
11. Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances // Indonesian J. Pharmacy. – 2018. – V. 29, N 3. – P. 167. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss3pp167>

Надійшла до редакції 30 вересня 2020 р.

Є. О. Карпун (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),
В. В. Парченко (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорізький державний медичний університет

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

Ключові слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигіпоксична активність

А Н О Т А Ц І Я

Гіпоксія – це невідповідність потребуємої енергії клітини у системі мітохондріального окисного фосфорилування. Безпосередньою причиною недостатності являється зниження концентрації кисню у мітохондріях. На сьогодні сформувався величезний попит на створення нових антигіпоксичних препаратів. Відомо, що сполуки 1,2,4-триазолу можуть мати протимікробну, протизапальну, антигіпоксичну дію. Модифікація 1,2,4-триазольного ядра – це продуктивний шлях для створення оригінальних активних молекул із неплоскою будовою, завдяки зв'язуванню їх із субстратами з біомішеней. Похідні бис-1,2,4-триазолів можуть стати потенційними сполуками з антигіпоксичною дією.

Метою нашої роботи було синтезувати нові S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, дослідити їх фізико-хімічні показники сучасними комплексними фізико-хімічними методами дослідження та здійснити первинний фармакологічний скринінг на антигіпоксичну активність на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією.

Об'єктом дослідження стали S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. Структуру синтезованих сполук підтверджували за допомогою елементного аналізу (CHNS), ЯМР ¹H, індивідуальність молекул доведено хроматографічним мас-спектральним аналізом. Сигнали ЯМР ¹H для речовин узгоджуються зі запропонованою структурою. Вивчення антигіпоксичної активності одержаних сполук ряду S-заміщених бис-1,2,4-триазолів здійснювали на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією, де як препарат порівняння використовували мексидол (5%) у дозі 200 мг/кг.

Синтезовано нові S-похідні 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (I а) та 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (I б) з ацил-арильними, ацил-алкільними та алкільними замісниками. Вивчено їх спектральні показники, фізико-хімічні властивості в умовах ГХ/МС, елементного аналізу, ¹H ЯМР спектроскопії. За результатами біологічних досліджень на антигіпоксичну дію встановлено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он є сполукою, що перевищувала антигіпоксичну активність мексидолу та збільшувала тривалість життя шурів на 1,0% відносно препарату порівняння.

Е. А. Карпун (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),
В. В. Парченко (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорожский государственный медицинский университет

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ S-ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЛКИЛ-5-(((3-(ПИРИДИН-4-ИЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ИЛ)ТИО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазол, антигипоксическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Гипоксия – это несоответствие потребляемой энергии клетки в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной причиной недостаточности является снижение концентрации кислорода в митохондриях. На сегодняшний день сформировался огромный спрос на создание новых антигипоксических препаратов. Известно, что соединения 1,2,4-триазола могут обладать противомикробным, противовоспалительным, антигипоксическим действием. Модификация 1,2,4-триазольного ядра – это продуктивный путь для создания оригинальных активных молекул с неплоским строением, благодаря связыванию их с субстратами биомішеней. Производные бис-1,2,4-триазолов могут стать потенциальными соединениями с антигипоксическим действием.

Целью нашей работы было синтезировать новые S-производные 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолов, исследовать их физико-химические показатели современными комплексными физико-химическими методами исследования и провести первичный фармакологический скрининг на антигипоксическую активность на моделях острой гипоксии с гипертонией.

Объектом исследования стали S-производные 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолов. Структуру синтезированных соединений подтверждали с помощью элементного анализа (CHNS), ЯМР ¹H, индивидуальность молекул доказана хроматографическим масс-спектральным анализом. Сигналы ЯМР ¹H для веществ согласуются с предложенной структурой. Изучение антигипоксической активности полученных соединений ряда S-замещенных бис-1,2,4-триазолов осуществляли на моделях острой гипоксии с гипертонией, где в качестве препарата сравнения использовали мексидол (5%) в дозе 200 мг/кг.

Синтезированы новые S-производные 4-метил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (I a) и 4-этил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолов (I b) с ацил-арильными, ацил-алкильными и алкильными заместителями. Изучены их спектральные показатели, физико-химические свойства в условиях ГХ/МС, элементного анализа, ¹H ЯМР спектроскопии. По результатам биологических исследований на антигипоксическое действие установлено, что 1-((4-этил-5-(((3-(пиридин-4-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)тио)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)пропан-2-он является соединением, которое превышает антигипоксическую активность мексидола и увеличивает продолжительность жизни крыс на 1,0% относительно препарата сравнения.

E. O. Karpun (<https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>),

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

Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND ANTIGYPOXIC ACTIVITY OF SOME

S-DERIVATIVES OF 4-ALKYL-5-(((3-(PYRIDIN-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)THIO)METHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

Key words: synthesis, 1,2,4-triazole, anti-hypoxic activity

ABSTRACT

Hypoxia is a discrepancy between the required energy of the cell in the mitochondrial oxidative phosphorylation system. The immediate cause of the deficiency is a decrease in the oxygen concentration in the mitochondria. Today there is a huge demand for the development of new anti-hypoxic drugs. It is known that 1,2,4-triazole compounds can have antimicrobial, anti-inflammatory, anti-hypoxic effects. Modification of the 1,2,4-triazole nucleus is a productive way to create original active molecules with a non-planar structure, for their binding to bio-target substrates. Derivatives of bis-1,2,4-triazoles may become potential compounds with anti-hypoxic action.

The aim of our work was to synthesize new S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols, to investigate their physicochemical parameters using modern complex physicochemical research methods and to conduct primary pharmacological screening for anti-hypoxic activity in models of acute hypoxia with hypertension.

The object of the study was the S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis (CHNS), ¹H NMR, the individuality of the molecules was proved by chromatographic mass spectral analysis. ¹H NMR signals for substances are consistent with the proposed structure. The study of the anti-hypoxic activity of the got compounds of the series of S-substituted bis-1,2,4-triazoles was carried out on models of acute hypoxia with hypertension, where Mexidol (5%) 200 mg/kg as a reference drug.

New S-derivatives of 4-methyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols (I a) and 4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols (I b) with acyl-aryl, acyl-alkyl and alkyl substituents. We studied their spectral parameters, physicochemical properties in the conditions of GC/MS, elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy. According to the results of biological studies on the anti-hypoxic effect, it was found that 1-((4-ethyl-5-(((3-(pyridine-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)propane-2-one is a compound that exceeds the anti-hypoxic activity of Mexidol and increases the lifespan of rats by 1.0% relative to the reference drug.

Електронна адреса для листування з авторами: ekarpun@yahoo.com

(Карпун Є. О.)

K. P. SCHABELNYK (<https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>),

S. V. KHOLODNYAK (<https://orcid.org/0000-0002-4993-9583>),

N. M. POLISHCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>),

S. I. KOVALENKO (<https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>)

Zaporizhzhia State Medical University

2-CYCLOALKYL-(HETARYL)-[1,2,4]TRIAZOL[1,5-C]QUINAZOLINES: SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Key words: synthesis, 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, spectral data, physical and chemical properties, antimicrobial and antifungal activity

К. П. ШАБЕЛЬНИК (<https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>), канд. фарм. наук,

С. В. ХОЛОДНЯК (<https://orcid.org/0000-0002-4993-9583>), канд. фарм. наук,

Н. М. ПОЛІЩУК (<https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>), канд. мед. наук,

С. І. КОВАЛЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>), д-р фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

2-ЦИКЛОАЛКІЛ-(ГЕТАРИЛ)-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-С]ХІНАЗОЛІНИ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

Ключові слова: синтез, 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни, спектральні дані, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність

In spite of the achievements in the chemistry of triazoloquinazolines, the synthetic possibilities of this class of compounds are not exhausted, some problems remain unresolved and require further study. 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines are among them due to insufficiently explored but at the same time interesting in both chemical and biological aspects. This class of compounds is actively studied for hepatoprotective, antihypoxic, antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, antibacterial, antifungal, growth regulatory and other activities [1–4]. Undoubtedly «pharmacophore» has the crucial role in the response of a biological action. It is contained in this heterocycle namely the substitute position 2. Moreover most previous studies of the authors were devoted to the insertion of alkyl, aralkyl, aryl in some cases getaryl substituents to the triazoloquinazoline cycle and to the discussion of their impact on biological activity. In fact we carried out a test of the modification of [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines by insertion of the methyl group or halogens (fluorine, chlorine, bromine) to the benzene moiety and by insertion of the molecule of cycloalkyl or heterocyclic substituents to the a triazole moiety. In our opinion «simple» chemical modification of the heterocycle will enhance existing types of pharmacological activity, lead to new types of biological action, improve the bioavailability of compounds by increasing the lipophilicity of molecules (in the case of cycloalkyl substituents).

Therefore the **aim** of the work is to develop simple and affordable methods for the synthesis of new ones 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, study of their physical and chemical properties and primary screening for antibacterial activity.

Materials and methods

The experimental chemical part. Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using the ELEMENTAR vario EL Cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the symbols of the elements or functions within $\pm 0.3\%$ of the theoretical values. The ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometer with TMS as the internal standard in DMSO-*d*₆ solution. The LC-MS were recorded using a chromat-mass spectrometric system which consisted of a high-

© Колектив авторів, 2020

performance liquid chromatograph «Agilent 1100 Series» (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with a diode-matrix and mass-selective detector «Agilent LC/MSD SL» (atmospheric pressure chemical ionization – APCI). The purity of all obtained compounds was checked by $^1\text{H-NMR}$ and LC-MS.

(3H-Quinazolin-4-yliden)hydrazides of carboxylic acids (**1.1–1.36**) and 4-hydrazinoquinazolines (**2.1–2.5**) synthesized by well-known methods [1, 3, 5].

General methods of synthesis of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines (3.1–3.36)

Method A. To 10 mmol (3H-quinazolin-4-yliden)hydrazides of cycloalkyl-(hetaryl)-carboxylic acids (**1.1–1.36**) add 10 ml of glacial acetic acid and boil for 1–6 hours, the last 60 minutes distilling water from the reaction mass by the Dean-Stark nozzle. The solvent is evaporated and the residue is triturated with aqueous methanol. The residue formed is filtered off and dried.

Method B. To the 10 mmol solution of corresponding cycloalkylcarboxylic acid of 25 ml anhydrous dioxane add 1,78 g (11 mmol) *N,N'*-carbonyldiimidazole and heat in a water bath at 60–80 °C for 1 hour, protecting from the air moisture, using tube filled by calcium chloride. After that add 10 mmol the corresponding substituted 4-chloroquinazoline (**2.1–2.5**) to the reaction mixture with stirring and boil for 2–6 hours. The last 30–60 minutes with a Dean-Stark nozzle. The isotropic dioxane-water mixture is distilled off from the reaction mass to a volume of 10 ml. The residual solvent is distilled off under vacuum and the precipitate is triturated with water or a water-alcohol mixture. The residue of compounds 3.1–3.13 are filtered off and dried.

Compounds 3.1–3.13 obtained by methods A and B had similar physical and chemical properties and did not give a melting point depression.

2-Cyclopropyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.1). Yield: 90.9% (Method A), 81.3% (Method B), mp 103–105 °C; $^1\text{H NMR}$: δ 1.13–1.05 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 3_{eq}, 2_{ex}, 3_{ex}), 2.20 (tt, 7.0, 6.2 Hz, 1H, cyclopropyl H-1), 2.73 (s, 3H, -CH₃), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-8), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.26 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 225 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₁₂N₄: C, 69.62; H, 5.39; N, 24.98; Found: C, 69.60; H, 5.40; N, 24.99.

2-Cyclopropyl-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.2). Yield: 89.9% (Method A), 52.6% (Method B), mp 155–157 °C; $^1\text{H NMR}$: δ 1.21–1.00 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 3_{eq}, 2_{ex}, 3_{ex}), 2.18 (tt, 7.1, 6.0 Hz, 1H, cyclopropyl H-1), 7.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H, H-9), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-7), 8.43 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H, H-10), 9.33 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 229 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₂H₉FN₄: C, 63.15; H, 3.97; N, 24.55; Found: C, 63.14; H, 5.40; N, 24.56.

9-Chloro-2-cyclopropyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.3). Yield: 94.5% (Method A), 87.1% (Method B), mp 149–151 °C; $^1\text{H NMR}$: δ 1.17–1.02 (m, 4H, cyclopropyl H-2_{eq}, 3_{eq}, 2_{ex}, 3_{ex}), 2.17 (tt, 7.4, 6.1 Hz, 1H, cyclopropyl H-1), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-7), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-10), 9.31 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 245 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₂H₉ClN₄: C, 58.91; H, 3.71; N, 22.90; Found: C, 58.90; H, 3.72; N, 22.92.

2-Cyclobutyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.4). Yield: 79.9% (Method A), 77.3% (Method B), mp 82–84 °C; $^1\text{H NMR}$: δ 2.18–1.99 (m, 2H, cyclobutyl H-3_{ex}, 3_{ax}), 2.63–2.32 (m, 4H, cyclobutyl H-4_{ex}, 2_{ex}, 2_{ax}, 4_{ax}), 3.86–3.72 (m, 1H, cyclobutyl H-1), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-8), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.31 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 225 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₁₂N₄: C, 69.62; H, 5.39; N, 24.98; Found: C, 69.60; H, 5.40; N, 24.98.

2-Cyclobutyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.5). Yield: 99.2% (Method A), 89.4% (Method B), mp 127–128 °C; $^1\text{H NMR}$: δ 2.23–1.94 (m, 2H, cyclobutyl H-3_{ex},

3_{ax}), 2.56–2.38 (m, 4H, cyclobutyl H-4_{ex}, 2_{ex}, 2_{ax}, 4_{ax}), 2.75 (s, 3H, CH₃), 3.84–3.74 (m, 1H, cyclobutyl H-1), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-8), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H-10), 9.32 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 239 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₄: C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51; Found: C, 70.56; H, 5.94; N, 23.52.

2-Cyclobutyl-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.6). Yield: 99.2% (Method A), 90.5% (Method B), mp 136–138 °C; ¹H NMR: δ 2.22–1.96 (m, 2H, cyclobutyl H-3_{ex}, 3_{ax}), 2.58–2.34 (m, 4H, cyclobutyl H-4_{ex}, 2_{ex}, 2_{ax}, 4_{ax}), 3.83–3.73 (m, 1H, cyclobutyl H-1), 7.58 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-9), 7.70 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H, H-7), 8.49 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H, H-10), 9.38 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 243 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₁₁FN₄: C, 64.45; H, 4.58; N, 23.13; Found: C, 64.44; H, 4.60; N, 23.14.

2-Cyclopentyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.7). Yield: 98.3% (Method A), 92.8% (Method B), mp 92–94 °C; ¹H NMR: δ 2.22–1.62 (m, 8H, cyclopentyl H-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}), 3.39 (p, J = 8.1 Hz, 1H, cyclopentyl H-1), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-8), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.30 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 239 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₄N₄: C, 70.57; H, 5.92; N, 23.51; Found: C, 70.57; H, 5.94; N, 23.50.

2-Cyclopentyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.8). Yield: 95.5% (Method A), 94.6% (Method B), mp 116–118 °C; ¹H NMR: δ 2.24–1.59 (m, 8H, cyclopentyl H-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}), 2.75 (s, 3H, -CH₃), 3.38 (p, J = 7.70 Hz, 1H, cyclopentyl H-1), 7.75–7.48 (m, 2H, H-8, H-9), 8.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H-10), 9.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 253 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₄: C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21; Found: C, 71.38; H, 6.40; N, 22.22.

2-Cyclopentyl-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.9). Yield: 95.2% (Method A), 59.3% (Method B), mp 137–139 °C; ¹H NMR: δ 2.20–1.64 (m, 8H, cyclopentyl H-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}), 3.38 (p, J = 8.1 Hz, 1H, cyclopentyl H-1), 7.57 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H, H-9), 7.70 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H, H-7), 8.48 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H, H-10), 9.37 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 257 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃FN₄: C, 65.61; H, 5.11; N, 21.86; Found: C, 65.49; H, 5.12; N, 21.87.

9-Chloro-2-cyclopentyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.10). Yield: 99.2% (Method A), 83.3% (Method B), mp 105–106 °C; ¹H NMR: δ 2.22–1.64 (m, 8H, cyclopentyl H-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}), 3.39 (p, J = 8.0 Hz, 1H, cyclopentyl H-1), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H-8), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-7), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-10), 9.36 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 273 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₃ClN₄: C, 61.65; H, 4.80; N, 20.54; Found: C, 61.66; H, 4.82; N, 21.85.

2-Cyclohexyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.11). Yield: 99.8% (Method A), 61.4% (Method B), mp 110–112 °C; ¹H NMR: δ 1.42–1.39 (m, 3H, cyclohexyl H-3_{eq}, 4_{eq}, 5_{eq}), 1.81–1.60 (m, 3H, cyclohexyl H-3_{ax}, 4_{ax}, 5_{ax}), 1.97–1.81 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{eq}, 6_{eq}), 2.09 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{ax}, 6_{ax}), 2.94–2.89 (m, 1H, cyclohexyl H-1), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.31 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 253 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₄: C, 71.40; H, 6.39; N, 22.21; Found: C, 71.41; H, 6.40; N, 22.21.

2-Cyclohexyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.12). Yield: 99.6% (Method A), 96.3% (Method B), mp 101–103 °C; ¹H NMR: δ 1.81–1.28 (m, 6H, cyclohexyl H-3_{eq}, 4_{eq}, 5_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}, 5_{ax}), 1.95–1.81 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{eq}, 6_{eq}), 2.11–2.05 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{ax}, 6_{ax}), 2.74 (s, 3H, -CH₃), 2.99–2.87 (m, 1H, cyclohexyl H-1), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-8), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.32 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 267 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₆H₁₈N₄: C, 72.15; H, 6.81; N, 21.04; Found: C, 72.13; H, 6.82; N, 21.05.

2-Cyclohexyl-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.13). Yield: 97.9% (Method A), 93.1% (Method B), mp 169–171 °C; ¹H NMR: δ 1.81–1.28 (m, 6H, cyclohexyl H-3_{eq},

4_{eq}, 5_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax}, 5_{ax}), 1.86–1.82 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{eq}, 6_{eq}), 2.09–2.02 (m, 2H, cyclohexyl H-2_{ax}, 6_{ax}), 2.92–2.87 (m, 1H, cyclohexyl H-1), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H, H-9), 7.70 (d, J = 9.7 Hz, 2H, H-7), 8.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-10), 9.38 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 271 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₅H₁₅FN₄: C, 66.65; H, 5.59; N, 20.73; Found: C, 66.63; H, 5.60; N, 20.74.

2-(Adamantan-1-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.14). Yield: 78.8% (Method A), mp 203–205 °C; ¹H NMR: δ 1.83 (s, 6H, adamantyl-4_{eq}, 6_{eq}, 10_{eq}, 4_{ax}, 6_{ax}, 10_{ax}), 2.03 (s, 6H, adamantyl-2_{eq}, 8_{eq}, 9_{eq}, 2_{ax}, 8_{ax}, 9_{ax}), 2.12 (s, 3H, adamantyl-3, 5, 7), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-8), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.34 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 305 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₂₀N₄: C, 74.97; H, 6.62; N, 18.41; Found: C, 74.96; H, 6.64; N, 18.43.

2-(Adamantan-1-yl)-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.15). Yield: 98.8% (Method A), mp 245–247 °C; ¹H NMR: δ 1.83 (s, 6H, adamantyl-4_{eq}, 6_{eq}, 10_{eq}, 4_{ax}, 6_{ax}, 10_{ax}), 2.00 (s, 6H, adamantyl-2_{eq}, 8_{eq}, 9_{eq}, 2_{ax}, 8_{ax}, 9_{ax}), 2.12 (s, 3H, adamantyl-3, 5, 7), 2.74 (s, 3H, -CH₃), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-8), 8.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.32 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 319 [M+1]; Anal. Calcd for C₂₀H₂₂N₄: C, 75.44; H, 6.96; N, 17.60; Found: C, 75.43; H, 6.96; N, 18.44.

2-(Adamantan-1-yl)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.16). Yield: 85.7% (Method A), mp 253–255 °C; ¹H NMR: δ 1.82 (s, 6H, adamantyl-4_{eq}, 6_{eq}, 10_{eq}, 4_{ax}, 6_{ax}, 10_{ax}), 2.05 (s, 6H, adamantyl-2_{eq}, 8_{eq}, 9_{eq}, 2_{ax}, 8_{ax}, 9_{ax}), 2.19 (s, 3H, adamantyl-3, 5, 7), 7.58 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H-9), 7.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-7), 8.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-10), 9.38 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 323 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉FN₄: C, 70.79; H, 5.94; N, 17.38; Found: C, 70.77; H, 5.95; N, 17.37.

2-(Adamantan-1-yl)-9-chloro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.17). Yield: 92.2% (Method A), mp 209–211 °C; ¹H NMR: δ 1.82 (s, 6H, adamantyl-4_{eq}, 6_{eq}, 10_{eq}, 4_{ax}, 6_{ax}, 10_{ax}), 2.00 (s, 6H, adamantyl-2_{eq}, 8_{eq}, 9_{eq}, 2_{ax}, 8_{ax}, 9_{ax}), 2.09 (s, 3H, adamantyl-3, 5, 7), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-7), 8.42 (s, 1H, H-10), 9.37 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 339 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉ClN₄: C, 67.35; H, 5.65; N, 16.54; Found: C, 67.37; H, 5.66; N, 16.55.

2-(Adamantan-1-yl)-9-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.18). Yield: 83.0% (Method A), mp 188–190 °C; ¹H NMR: δ 1.81 (s, 6H, adamantyl-4_{eq}, 6_{eq}, 10_{eq}, 4_{ax}, 6_{ax}, 10_{ax}), 2.04 (s, 6H, adamantyl-2_{eq}, 8_{eq}, 9_{eq}, 2_{ax}, 8_{ax}, 9_{ax}), 2.18 (s, 9H, adamantyl-3, 5, 7), 7.94 (s, 2H, H-7,8), 8.58 (s, 1H, H-10), 9.39 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 384 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₉BrN₄: C, 59.54; H, 5.00; N, 14.62; Found: C, 59.55; H, 5.63; N, 14.64.

2-(Furan-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.19). Yield: 93.0% (Method A), mp 182–184 °C; ¹H NMR: δ 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H, furan-2-yl H-3), 7.33 (t, J = 3.1 Hz, 1H, furan-2-yl H-4), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-9), 8.02–7.93 (m, 2H, H-8, furan-2-yl H-5), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7), 8.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-10), 9.64 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 237 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₈N₄O: C, 66.10; H, 3.41; N, 23.72; Found: C, 66.08; H, 3.43; N, 23.73.

2-(Furan-3-yl)-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.20). Yield: 99.0% (Method A), mp 213–215 °C; ¹H NMR: δ 2.77 (s, 3H, -CH₃), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H, furan-3-yl H-4), 7.76–7.68 (m, 3H, H-8, H-9, furan-3-yl H-5), 8.32 (s, 2H, H-10, furan-3-yl H-2), 9.43 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 251 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₀N₄O: C, 67.19; H, 4.03; N, 22.39; Found: C, 67.18; H, 4.05; N, 22.41.

8-Fluoro-2-(furan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.21). Yield: 95.9% (Method A), mp 239–241 °C; ¹H NMR: δ 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H, furan-3-yl H-4), 7.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H-9), 7.70 (s, 1H, H-7), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, furan-3-yl H-5), 8.31 (s, 1H, furan-3-yl H-2), 8.56 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H, H-10), 9.49 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 255 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇FN₄O: C, 61.42; H, 2.78; N, 22.04; Found: C, 61.405; H, 2.80; N, 22.04.

9-Chloro-2-(furan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.22). Yield: 99.6% (Method A), mp 207–209 °C; ¹H NMR: δ 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H, furan-3-yl H-4), 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H, furan-3-yl H-5), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-7), 8.30 (s, 1H, furan-3-yl H-2), 8.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-10), 9.47 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 271 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇ClN₄O: C, 57.69; H, 2.61; N, 20.70; Found: C, 57.67; H, 2.62; N, 20.71.

9-Bromo-2-(furan-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.23). Yield: 92.9% (Method A), mp 210–212 °C; ¹H NMR: δ 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H, furan-3-yl H-4), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H, furan-3-yl H-5), 7.98 (s, 2H, H-7, H-8), 8.29 (s, 1H, furan-3-yl H-2), 8.62 (s, 1H, H-10), 9.48 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 271 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇BrN₄O: C, 49.55; H, 2.24; N, 17.78; Found: C, 49.54; H, 2.25; N, 17.78.

2-(Thiophen-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.24). Yield: 86.4% (Method A), mp 190–192 °C; ¹H NMR: δ 7.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H, thiophen-2-yl, H-4), 7.90–7.82 (m, 2H, H-9, thiophen-2-yl, H-5), 8.02–7.94 (m, 2H, H-8, thiophen-2-yl, H-3), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-7), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-10), 9.64 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 253 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₈N₄S: C, 61.89; H, 3.20; N, 22.21; S, 12.71; Found: C, 61.88; H, 3.21; N, 22.20; S, 12.70.

8-Fluoro-2-(thiophen-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.25). Yield: 91.3% (Method A), mp 227–228 °C; ¹H NMR: δ 7.20 (t, J = 4.5 Hz, 1H, thiophen-2-yl, H-4), 7.63 (q, J = 7.1, 6.6 Hz, 2H, H-9, thiophen-2-yl, H-5), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H, thiophen-2-yl, H-3), 7.90 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-7), 8.59 (dd, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H, H-10), 9.50 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 271 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇FN₄S: C, 57.77; H, 2.61; N, 20.73; S, 11.86; Found: C, 57.77; H, 2.60; N, 20.74; S, 11.87.

7-Methyl-2-(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.26). Yield: 98.8% (Method A), mp 211–213 °C; ¹H NMR: δ 2.77 (s, 1H, -CH₃), 7.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-4), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-9), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-5), 7.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H-8), 8.23 (s, 1H, thiophen-3-yl, H-2), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 9.43 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 267 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₁₀N₄S: C, 63.14; H, 3.78; N, 21.04; S, 12.04; Found: C, 63.12; H, 3.79; N, 21.02; S, 12.05.

8-Fluoro-2-(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.27). Yield: 99.0% (Method A), mp 229–231 °C; ¹H NMR: δ 7.57 (d, J = 4.6 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-4), 7.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-5), 7.76 (t, J = 9.2 Hz, 2H, H-7, H-9), 8.24 (s, 1H, thiophen-3-yl, H-2), 8.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-10), 9.50 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 271 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇FN₄S: C, 57.77; H, 2.61; N, 20.73; S, 11.86; Found: C, 57.75; H, 2.60; N, 20.75; S, 11.85.

9-Chloro-2-(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.28). Yield: 71.6% (Method A), mp 198–200 °C; ¹H NMR: δ 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-4), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-5), 7.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-8), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-7), 8.23 (s, 1H, thiophen-3-yl, H-2), 8.48 (s, 1H, H-10), 9.48 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 287 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇ClN₄S: C, 54.46; H, 2.46; N, 19.54; S, 11.18; Found: C, 54.44; H, 2.48; N, 19.53; S, 11.19.

9-Bromo-2-(thiophen-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.29). Yield: 99.8% (Method A), mp 189–191 °C; ¹H NMR: δ 7.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-4), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H, thiophen-3-yl, H-5), 7.98 (s, 2H, H-7, H-8), 8.23 (s, 1H, thiophen-3-yl, H-2), 8.64 (s, 1H, H-10), 9.49 (s, 1H, H-5); LC-MS, m/z = 332 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇BrN₄S: C, 47.15; H, 2.13; N, 16.92; S, 9.68; Found: C, 47.13; H, 2.15; N, 16.93; S, 9.67.

2-(Benzofuran-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.30). Yield: 97.4% (Method A), mp 288–290 °C; LC-MS, m/z = 332 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₃H₇BrN₄S: C, 47.15; H, 2.13; N, 16.92; S, 9.68; Found: C, 47.13; H, 2.15; N, 16.93; S, 9.67.

2-(Benzofuran-2-yl)-7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline(3.31). Yield: 99.2% (Method A), mp 259–261 °C; ¹H NMR: δ 2.78 (s, 3H, -CH₃), 7.35 (dt, *J* = 41.4, 7.5 Hz, 1H, benzofuran-2-yl H-4), 7.86 - 7.55 (m, 4H, H-8, H-9, benzofuran-2-yl H-5, H-6), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, benzofuran-2-yl H-7), 8.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, benzofuran-2-yl H-3), 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-10), 9.50 (s, 1H, H-5); LC-MS, *m/z* = 301 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₂N₄O, 71.99; H, 4.03; N, 18.66; Found: C, 71.97; H, 4.05; N, 18.65.

2-Benzofuran-2-yl)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.32). Yield: 99.0% (Method A), mp 305–307 °C; ¹H NMR: δ 7.81–7.32 (m, 7H, H-7, H-9, benzofuran-2-yl H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 8.63 (s, 1H, H-10), 9.61 (s, 1H, H-5); LC-MS, *m/z* = 305 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₉FN₄O: C, 67.10; H, 2.98; N, 18.41; Found: C, 67.08; H, 2.99; N, 18.42.

2-(Benzofuran-2-yl)-9-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.33). Yield: 92.4% (Method A), mp 265–267 °C; ¹H NMR: δ 7.42–7.28 (s, 2H, benzofuran-2-yl H-5, H-6), 7.77–7.66 (s, 3H, benzofuran-2-yl H-3, H-4, H-7), 8.03 (s, 2H, H-7, H-8), 8.69 (s, 1H, H-10), 9.61 (s, 1H, H-5); LC-MS, *m/z* = 366 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₉BrN₄O: C, 55.91; H, 2.48; N, 15.34; Found: C, 55.90; H, 2.49; N, 15.34.

2-(1H-Indol-2-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.34). Yield: 96.2% (Method A), mp 278–280 °C; ¹H NMR: δ 7.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, 1H-indol-2-yl, H-5), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1H-indol-2-yl, H-6), 7.29 (s, 1H, 1H-indol-2-yl, H-3), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 1H-indol-2-yl, H-4), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1H-indol-2-yl, H-7), 7.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 7.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-9), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 8.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-10), 9.65 (s, 1H, H-5), 12.09 (s, 1H, NH); LC-MS, *m/z* = 286 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₁N₅: C, 71.57; H, 3.89; N, 24.55; Found: C, 71.55; H, 3.91; N, 24.54.

2-(Pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.35). Yield: 75.7% (Method A), mp 214–216 °C; ¹H NMR: δ 7.53 (s, 1H, pyridin-3-yl H-5), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-9), 7.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-10, pyridin-3-yl H-4), 8.68 (s, 1H, pyridin-3-yl H-6), 9.44 (s, 1H, pyridin-3-yl H-2), 9.52 (s, 1H, H-5); LC-MS, *m/z* = 248 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₉N₅: C, 68.01; H, 3.67; N, 28.32; Found: C, 68.00; H, 3.69; N, 28.31.

2-(Pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (3.36). Yield: 97.3% (Method A), mp 225–226 °C; ¹H NMR: δ 7.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-9), 7.92 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 8.17 (s, 2H, pyridin-4-yl, H-3, H-5), 8.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-10), 8.75 (s, 2H, pyridin-4-yl H-2, H-6), 9.54 (s, 1H, H-5); LC-MS, *m/z* = 249 [M+1]; Anal. Calcd for C₁₄H₉N₅: C, 68.01; H, 3.67; N, 28.32; Found: C, 68.01; H, 3.70; N, 28.30.

Synthesized compounds (3.1–3.36) are white (3.1–3.17, 3.19–3.28, 3.34, 3.35), yellow (3.18, 3.29–3.33, 3.36) crystalline substances, insoluble in water, sparingly soluble or soluble in alcohols, soluble dioxanes, DMF. For analysis the purified by recrystallization compounds from propanol-2 (3.1–3.17), a mixture of dioxane and water (1:1) (3.18–3.29, 3.34, 3.35), DMF-water (1:1) (3.30–3.33, 3.36) were taken.

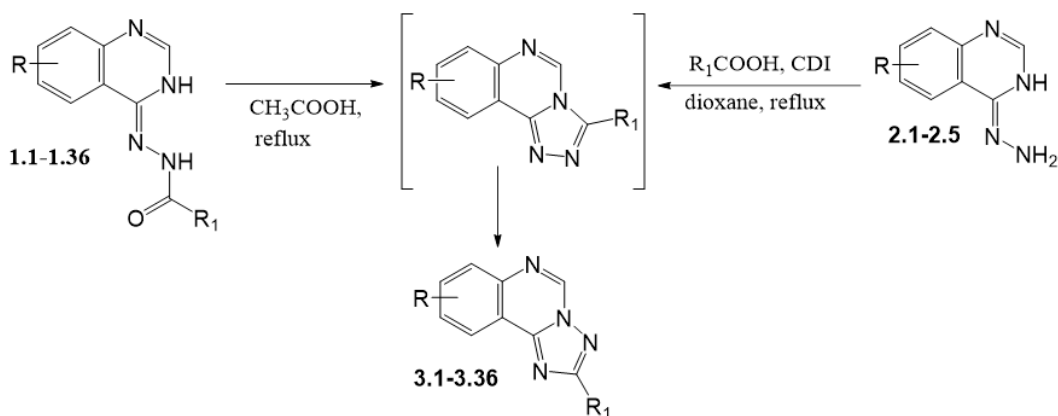
The experimental biological part

The sensitivity of the microorganisms to the synthesized compounds was evaluated according the described methods [6]. The assay was conducted on Mueller–Hinton medium by two-fold serial dilution of the compound in 1 ml, after that 0.1 ml of microbial seeding (10⁶ cells/ml) was added. The minimal inhibitory concentration of the compound was determined by the absence of visual growth in the test tube with a minimal concentration of the substance, and then the minimal bactericide/fungicide concentration was determined by the absence of growth on agar after inoculation of the microorganism from the transparent test tubes. Dimethylsulfoxide was used as a solvent, with an initial solution concentration of 1 mg/ml. Preliminary screening was performed on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Candida albicans* ATCC

885-653 standard test cultures. 25–100 µg/ml Nitrofurazone (Ltd. «Leda») and 25–100 µg/ml Ketoconazole («Hau Giang United Pharmaceutical Factory-HG Farm») were used as the reference compounds with proven antibacterial/antifungal activity. Additional quality control of the culture medium and solvents was conducted by commonly used methods. [7, 8].

Results and discussion

Well-known and most convenient way to obtain 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline cyclocondensation corresponding (3*H*-quinazolin-4-yliden)hydrazides of carboxylic acids [9]. This transformation is carried out in various ways namely by thermolysis of the starting compounds, heating in glacial acetic acid, a mixture of glacial acetic acid–acetic anhydride, xylene–glacial acetic acid, phosphoryl trichloride etc [10]. We found that the optimal method for the synthesis of target compounds **3.1–3.36** is cyclocondensation of hydrazides **1.1–1.36** in acetic acid. The reaction products are chromatographically pure with yields of 78–99%. One of the features we observed upon receipt of (3*H*-quinazolin-4-yliden)hydrazides of cycloalkylcarboxylic acids (**1.1–1.13**) is their heterocyclization in the «carbonyldiimidazole» method of synthesis into the corresponding triazoloquinazoline systems [2]. Given the above we have developed «one-pot» synthesis of compounds **3.1–3.13** heterocyclization 4-hydrazinoquinazolines (**1.1–1.13**) with cycloalkylcarboxylic acids under these conditions. In our opinion the possibility and ease of such heterocyclization is associated with the presence of a donor substituent (cycloalkyl moiety) near the hydrazide group. Unfortunately it was not possible to obtain individual compounds **3.14–3.18** by this method. It is probably due to steric complications (volumetric and conformational rigid adamantane cycle).



3.1 R = 7-CH₃, R₁ = cyclopropyl; **3.2** R = 8-F, R₁ = cyclopropyl; **3.3** R = 9-Cl, R₁ = cyclopropyl; **3.4** R = H, R₁ = cyclobutyl; **3.5** R = 7-CH₃, R₁ = cyclobutyl; **3.6** R = 8-F, R₁ = cyclobutyl; **3.7** R = H, R₁ = cyclopentyl; **3.8** R = 7-CH₃, R₁ = cyclopentyl; **3.9** R = F, R₁ = cyclopentyl; **3.10** R = 9-Cl, R₁ = cyclopentyl; **3.11** R = H, R₁ = cyclohexyl; **3.12** R = 9-Cl, R₁ = cyclohexyl; **3.13** R = 8-F, R₁ = cyclohexyl; **3.14** R = H, R₁ = adamantan-1-yl; **3.15** R = 7-CH₃, R₁ = adamantan-1-yl; **3.16** R = 8-F, R₁ = adamantan-1-yl; **3.17** R = 9-Cl, R₁ = adamantan-1-yl; **3.18** R = 9-Br, R₁ = adamantan-1-yl; **3.19** R = H, R₁ = furan-2-yl; **3.20** R = 7-CH₃, R₁ = furan-3-yl; **3.21** R = 8-F, R₁ = furan-3-yl; **3.22** R = 9-Cl, R₁ = furan-3-yl; **3.23** R = 9-Br, R₁ = furan-3-yl; **3.24** R = H, R₁ = thiophen-2-yl; **3.25** R = 8-F, R₁ = thiophen-2-yl; **3.26** R = 7-CH₃, R₁ = thiophen-3-yl; **3.27** R = 8-F, R₁ = thiophen-3-yl; **3.28** R = 9-Cl, R₁ = thiophen-3-yl; **3.29** R = 9-Br, R₁ = thiophen-3-yl; **3.30** R = H, R₁ = benzofuran-2-yl; **3.31** R = 7-CH₃, R₁ = benzofuran-2-yl; **3.32** R = 8-F, R₁ = benzofuran-2-yl; **3.33** R = 9-Br, R₁ = benzofuran-2-yl; **3.34** R = H, R₁ = 1*H*-indol-2-yl; **3.35** R = H, R₁ = pyridin-3-yl; **3.36** R = H, R₁ = pyridin-4-yl

Scheme. Synthesis of the 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines

The heterocyclization reaction proceeds through the formation of intermediate [1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazolines, which undergo recycling isomerization by the type of Dimrot

rearrangement under acid catalysis with the formation of 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**3.1–3.36**) [1, 11]. In favor of the formation of this heterocycle indicate the data of ¹H NMR spectra of compounds **3.1–3.36**, namely a significant paramagnetic shift of benzene protons and the characteristic weak-field single-proton singlet of proton position 5 at 9.65–9.26 ppm.

In addition the chemical shift of the proton signal of position 5 is directly related to the donor-acceptor properties of the substituent. In the case of donor substituents (compounds **3.1–3.18**), this singlet resonates at 9.38–9.26 ppm, while acceptor substituents (compounds **3.19–3.36**) shift it to a weaker part of the spectrum [12].

Aromatic protons of the triazolo[1,5-*c*]quinazoline system (compounds **3.4, 3.7, 3.11, 3.14, 3.19, 3.24, 3.30, 3.34–3.36**) recorded as an ABCD system in the form of sequentially arranged doublets H-10 (8.56–8.43 ppm) and H-7 (8.11–7.99 ppm), and also triplets H-9 (7.85–7.74 ppm) and H-8 (7.74–7.85 ppm). Moreover for compounds **3.1–3.3, 3.5, 3.6, 3.8–3.10, 3.12, 3.13, 3.15–3.18, 3.20–3.23, 3.25–3.29, 3.31–3.36** that have substituents in the aromatic part of the triazolo[1,5-*c*]quinazoline system is characterized by the corresponding multiplicity and chemical shifts of the signals of aromatic and protons of the functional position substituents 2 [13].

The ¹H NMR spectra of compounds **3.1–3.18** are characterized by signals of protons of the aliphatic residue that were recorded in a strong field. The equatorial and axial protons of position 2 and 3, as well as the proton of position 1 of the cyclopropyl residue resonate as multiplets at 1.21–1.0 ppm and 2.26–2.13 ppm respectively in compounds **3.1–3.3**. A similar situation was observed in the ¹H NMR spectra of compounds **3.4–3.6**, namely the resonance of equatorial and axial protons at positions 3, 2, 4 and 1 of the cyclobutyl residue in the broad multiplets form at 2.23–1.94 ppm, 2.63–2.32 ppm and 3.86–3.72 ppm respectively. Aliphatic axial and equatorial protons, protons of cyclopentyl and cyclohexyl residues also appear in strong fields with corresponding multiplicity. The proton signals of the cyclopentane cycle (**3.7–3.10**) in the ¹H NMR spectrum were recorded as a pentet or multiplet H-1 and a wide multiplet H-5_{eq}, 2_{eq}, 5_{ax}, 2_{ax}, 3_{eq}, 4_{eq}, 3_{ax}, 4_{ax} at 3.38–3.39 ppm and at 2.24–1.59 ppm respectively. The proton H-1 of the cyclohexane substituent of compounds **3.11–3.13** resonates as a multiplet at 2.99–2.87 ppm, equatorial and axial protons of positions H-3, H-4 and H-5 appear by a wide multiplet at 1.81–1.28 ppm. The resonance of equatorial and axial protons H-2 and H-6 occurs by two multiplets at 1.97–1.81 ppm and 2.11–2.09 ppm respectively. The paramagnetic shift of methylene (H-1) protons in cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane compared to cyclopropane can be explained by the non-planar structure of the cycle and as a result by the perpendicular orientation of the cycle structure relative to the direction of the magnetic field. It leads to a difference between chemical shifts of 1.2–1.0 ppm [14, 15].

An interesting cleavage is characteristic for the protons of the adamantane residue in compounds **3.14–3.18**. They resonate with two six-proton singlets of «bridge» protons at 1.83–1.81 ppm (H-4.4, H-6.6, H-10.10) and 2.05–2.0 ppm (H-2.2, H-8.8, H-9.9). The triproton singlet at 2.19–2.09 ppm is characteristic of for protons of «nodal» carbon atoms [16, 17]. A three-proton singlet of the methyl group of position 7 of quinazoline is observed at 2.78–2.73 ppm in the ¹H NMR spectra of compounds **3.1, 3.5, 3.8, 3.12, 3.15, 3.20, 3.26, 3.31**.

Signals of positional getaryl substituents are observed in the strong-field part of the spectrum of compounds **3.19–3.36**. They have typical multiplicity and chemical shift. For example, the furan ring (compounds **3.20–3.23**) in the ¹H NMR spectrum resonates with a single-proton singlet H-2 at 8.35–8.290 ppm and two single-proton doublets H-5 at 7.74–7.70 ppm (SCC 6.8–7.5 Hz) and H-4 at 7.02–7.01 ppm (SCC 7.4–7.8 Hz). A similar situation in the spectrum is characteristic for the protons of the thiophene cycle (compounds **3.26–3.29**) which resonate as single-proton doublets of H-5 at 7.77–7.70 ppm (SCC

5.1–7.0 Hz), H-4 at 7.59–7.56 ppm (SCC 3.1–4.9 Hz) and a single-proton singlet H-2 at 8.24–8.23 ppm. It should be noted that it is not possible to explain the multiplicity and typical chemical shifts of aromatic protons for both the quinazoline residue and the heterocyclic component of compounds **3.31**, **3.32** due to their form of multiplets.

The ¹H NMR-spectrum of compound **3.34** allowed to describe both aromatic and heterocyclic protons. The indole substituent protons appear as single-proton doublets H-4 and H-7 at 7.53 ppm (SCC 8.0 Hz) and 7.67 ppm (SCC 7.8 Hz) respectively, H-5 and H-6 – triplets at 7.08 ppm (SCC 7.2 Hz) and 7.21 ppm (SCC 7.4 Hz) respectively, singlet H-3 at 7.29 ppm [13].

In the LC-MS spectra (APCI) of the compounds **3.1–3.36**, the signals of positive ions [M+1] were recorded which confirms the expected molecular weight of the synthesized compounds. For compounds 3.24–3.29, the signals of positive ions [M+3] were additionally recorded, which characterizes the «isotopic profile» of sulfur [18].

As we expected (Table), the results of microbiological screening demonstrated a little antimicrobial and fungicidal action in the synthesized compounds. The activity of most compounds against the main strains was observed in the concentration range of 100–200 µg/ml. However, it is necessary to distinguish compounds **3.8** and **3.14**, which inhibit the growth of *St. aureus* in MIC 25 µg/ml. A number of compounds **3.2**, **3.5**, **3.8**, **3.10**, **3.12** and **3.14** are active against *Ps. aeruginosa* (MIC – 50 µg/ml and MBC – 100 µg/ml).

In addition, compounds **3.2**, **3.5**, **3.8**, **3.10**, **3.12** and **3.14** show a high fungicidal effect inhibiting the growth of *C. albicans* in the concentration range of 25–100 µg/ml, approaching the strength of the effect to the reference drug «Ketonazole». Analysis of the correlation of «structure-antimicrobial activity» demonstrated that the introduction of the triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle, cyclopentyl (**3.8**) or adamantyl (**3.14**) substituents to position 2 is positive for the antibacterial action to *St. aureus*. The antifungal activity is determined by the cyclopentyl (**3.8**) and cyclohexyl (**3.12**) substituent of position 2 of the heterocycle, as well as the additional introduction of a methyl group in position 7.

Table

Antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds

Compound*	Investigated strains							
	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>Ps. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	MIC µg/ mL	MBC µg/mL	MIC µg/ mL	MBC µg/mL	MIC µg/ mL	MBC µg/mL	MIC µg/ mL	MFC µg/mL
3.1	100	200	100	100	100	100	50	100
3.2	100	200	100	200	50	100	100	100
3.5	100	200	100	> 200	50	100	50	100
3.8	100	200	25	200	50	100	25	50
3.10	100	200	100	200	50	100	50	100
3.12	100	200	50	> 200	50	100	25	50
3.14	200	200	25	25	50	100	100	100
Nitrofurantoin	1,5	–	6,25	–	6,25	–	25,0	–
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25,0	–

Note: * the antimicrobial and antifungal activity of other synthesized compounds is MIC – 100–200 µg/ml, MBC – 100–200 µg/ml, MFC – 100–200 µg/ml.

Thus, microbiological studies in a number of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4] triazolo[1,5-*c*]quinazolines have revealed a number of promising antimicrobial and antifungal agents that require further research on a wider range of strains and resistant strains of bacteria and fungi.

Prospects for further research – the next stages of the study are related to the subsequent chemical modification of the heterocycle and the study of their effect on biological parameters in other experimental pathologies (convulsions, edema, «acetic» cramps, etc.).

Conclusions

1. The optimal method of synthesis of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, which represent value as chemical reagents for further transformations and study of biological activity is substantiated and developed. The possibility of «one-pot» synthesis of the target compounds with 4-hydrazinoquinazolines and cycloalkylcarboxylic acids under conditions of activation of the carboxyl group *N,N'*-carbonyldiimidazole is shown.

2. Structure and individuality of synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, physical and chemical methods (¹H NMR spectroscopy, chromatomass spectrometry).

3. Conducted microbiological screening of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines revealed a number of promising compounds that inhibit the growth of *St. aureus* (MIC 25–50 µg/ml) and *C. albicans* (25–50 µg/ml).

References

1. Karpenko O. V. Syntez anel'ovanykh heterotsyklichnykh spoluka pokhidnykh 4-hidrazinokhinazolinu ta yikh biolohichna aktyvnist': Avtoref. dys. ... kand. khim. nauk: 02.00.03. – L., 2007. – 18 s.
2. Voloshyna V. O. Cynitez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoztamishchennykh 1,2,4-tryazolu ta yoho kondensovanykh pokhidnykh: Avtoref. dys.... kand. farm. nauk: 15.00.02. – Zaporizhzhia, 2011. – 24 s.
3. Du S., Tian Z., Yang D. et al. Synthesis, Antifungal Activity and Structure-Activity Relationships of Novel 3-(Difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylic Acid Amides // *Molecules*. – 2015. – V. 20. – P. 8395. <https://doi.org/10.3390/molecules20058395>
4. Bansal E., Ram T., Sharma S. et al. Thiazolydinyl-triazinoquinazolines as potent anti-inflammatory agents // *Indian J. Chem. Sect. B*. – 2001. – V. 40, № 4. – P. 307–312.
5. Claesen M., Wanderhaeghe M. Derives de quinazoline // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1959. – V. 68. – P. 220–222.
6. Volyans'kyi Yu. L., Hrytsenko I. S., Shyrobokov V. P. ta in. Vyvchennya spetsyfychnoyi aktyvnosti protymikrobynykh likars'kykh zasobiv: metod. rekom. – K.: DFTS MOZ Ukrayiny, 2004. – 38 s.
7. Nakaz MOZ Ukrayiny № 167 vid 05. 04. 2007 «Pro zatverdzhennya metodychnykh vkazivok «Vyznachennya chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterial'nykh preparativ»». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va167282-07>
8. Wayne P. A. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M2-A9.
9. Gizatullina E. M., Karcev V. G. Annelirovanie 1,2,4-triazol'nogo yadra na osnove α -gidrazinozameshchennykh geterociklov i ikh gidrazonov // *Khimiya geterociklicheskich soedinenij*. – 1993. – № 12. – S. 1587–1613.
10. Babichev F. S., Kovtunenkov V. A. Metody sinteza kondensirovannykh 1,2,4-triazolov // *KHGS*. – 1977. – № 2. – S. 147–164.
11. Potts K. T., Brugel E. G. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*c*]quinazoline Derivatives // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35, N 10. – P. 3448–3451.
12. Khausser K. Kh., Kal'bittser Kh. R. YAMR v meditsine i biologii: struktura molekul, tomografiya, spektroskopiya *in vivo* / Pod red. S. M. Ryabchenko. – K.: Nauk. dumka, 1993. – 259 s.
13. Ernst R. Bodenkhauzen Dz., Vokaun A. YAMR v odnom i dvukh izmereniyakh. – M.: Mir, 1990. – 713 s.
14. Baranac-Stojanović M. ¹H NMR Chemical Shifts of Cyclopropane and Cyclobutane: A Theoretical Study // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, N 4. – P. 1504–1507. <https://doi.org/10.1021/jo3025863>
15. Kholodniak O. V., Kazunin M. S., Meyer F., Steffens K. G. Novel *N*-cycloalkylcarbonyl-*N*-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry & Biodiversity, Chemistry & Biodiversity*. <https://doi.org/10.1002/cbdv.20200212>
16. Bagriy E. I. Features of structure and properties of adamantans // *Science (Moscow)*. – 1989. – P. 5–57.
17. Smith G. W., Williams H. D., Some reactions of adamantane and adamantane derivatives // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26, N 7. – P. 2207–2212. <https://doi.org/10.1021/jo01351a011>
18. Zaikin V. G. Varlamov A. V., Mikaya A. I. *i dr.* Osnovy mass-spektrometrii organicheskikh soyedineniy. – M.: Nauka, Interperiodika, 2001. – 286 s.

Список використаної літератури

1. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... канд. хім. наук: 02.00.03. – Л., 2007. – 18 с.
2. Волошина В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості заміщених 1,2,4-триазолу та його конденсованих похідних: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Запоріжжя, 2011. – 24 с.
3. Du S., Tian Z., Yang D. et al. Synthesis, Antifungal Activity and Structure-Activity Relationships of Novel 3-(Difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic Acid Amides // *Molecules*. – 2015. – V. 20. – P. 8395. <https://doi.org/10.3390/molecules20058395>
4. Bansal E., Ram T., Sharma S. et al. Thiazolydinyl-triazinoquinazolines as potent anti-inflammatory agents // *Indian J. Chem. Sect. B*. – 2001. – V. 40, № 4. – P. 307–312.
5. Claesen M., Wanderhaeghe M. Derives de quinazoline // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1959. – V. 68. – P. 220–222.
6. Волянський Ю. Л. Гриценко І. С., Ширококов В. П. та ін. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. реком. – К: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
7. Наказ МОЗ України № 167 від 05. 04. 2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va167282-07>
8. Wayne P. A. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M2-A9.
9. Гизатуллина Э. М., Карцев В. Г. Аннелирование 1,2,4-триазольного ядра на основе α -гідразинозамещенных гетероциклов и их гидразонов // *Химия гетероциклических соединений*. – 1993. – № 12. – С. 1587–1613.
10. Бабичев Ф. С., Ковтуненко В. А. Методы синтеза конденсированных 1,2,4-триазолов // *ХГС*. – 1977. – № 2. – С. 147–164.
11. Potts K. T., Brugel E. G. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*c*]quinazoline Derivatives // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35, N 10. – P. 3448–3451.
12. Хауссер К. Х., Кальбитцер Х. Р. ЯМР в медицине и биологии: структура молекул, томография, спектроскопия *in vivo* / Под. ред. С. М. Рябченко. – К.: Наук. думка, 1993. – 259 с.
13. Эрнст Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ЯМР в одном и двух измерениях. – М.: Мир, 1990. – 713 с.
14. Baranac-Stojanović M. ¹H NMR Chemical Shifts of Cyclopropane and Cyclobutane: A Theoretical Study // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78, N 4. – P. 1504–1507. <https://doi.org/10.1021/jo3025863>
15. Kholodniak O. V., Kazunin M. S., Meyer F., Steffens K. G. Novel *N*-cycloalkylcarbonyl-*N'*-arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry & Biodiversity, Chemistry & Biodiversity*. <https://doi.org/10.1002/cbdv.20200212>
16. Bagriy E. I. Features of structure and properties of adamantans // *Science (Moscow)*. – 1989. – P. 5–57.
17. Smith G. W., Williams H. D., Some reactions of adamantane and adamantanederivatives // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26, N 7. – P. 2207–2212. <https://doi.org/10.1021/jo01351a011>.
18. Заикин В. Г., Варламов А. В., Микая А. И. и др. Основы масс-спектрометрии органических соединений. – М.: Наука, Интерпериодика, 2001. – 286 с.

Надійшла до редакції 27 жовтня 2020 р.
Прийнято до друку 16 листопада 2020 р.

K. P. Schabelnyk (<https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>),
S. V. Kholodnyak (<https://orcid.org/0000-0002-4993-9583>),
N. M. Polishchuk (<https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>),
S. I. Kovalenko (<https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>)

Zaporizhzhia State Medical University

2-CYCLOALKYL-(HETARYL)-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*c*]QUINAZOLINES: SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Key words: synthesis, 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, spectraldata, physical and chemical properties, antimicrobial and antifungal activity

ABSTRACT

In spite of the achievements in the chemistry of triazoloquinazolines, the synthetic possibilities of this class of compounds are not exhausted, some problems remain unresolved and require further study. 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines are among them due to insufficiently explored but at the same time interesting in both chemical and biological aspects.

Undoubtedly «pharmacophore» has the crucial role in the response of a biological action. It is contained in this heterocycle namely the substitute position 2.

In view of the above, we attempted to modify triazolo[1,5-*c*]quinazoline by introducing a methyl group or halogens (fluorine, chlorine, bromine) into a benzene moiety and a triazole moiety of a cycloalkyl or heterocyclic substituent molecule.

The aim of this work is to develop simple and affordable methods of the synthesis of new 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, quinazolines, to study their physical and chemical properties and to conduct primary screening for antibacterial activity

The antimicrobial activity of the synthesized chemical compounds was performed by the method of two-fold serial dilutions in Mueller–Hinton broth (for strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) and in Saburo broth (for *Candida albicans* ATCC 885–653). MIC (minimum inhibitory concentration), MBcC and MFcC (minimum bactericidal and fungicidal concentrations respectively) was determined.

The optimal method of synthesis of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, which represent value as chemical reagents for further transformations and study of biological activity is substantiated and developed. The possibility of «one-pot» synthesis of the target compounds with 4-hydrazinoquinazolines and cycloalkylcarboxylic acids under conditions of activation of the carboxyl group *N,N'*-carbonyldiimidazole is shown. Conducted microbiological screening of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines revealed a number of promising compounds that inhibit the growth of *St. aureus* (MIC 25–50 µg/ml) and *C. albicans* (25–50 µg/ml).

The optimal method of synthesis of 2-cycloalkyl-(hetaryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin by cyclocondensation (3*H*-quinazolin-4-ylidene)hydrazides with cycloalkyl-(hetaryl)carboxylic acids is substantiated and developed. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, physicochemical methods (¹H NMR-spectroscopy, HPLC/MS). The peculiarity of the ¹H NMR spectra of this heterocycle is discussed, namely the significant paramagnetic shift of benzene protons and the characteristic weak-field single-proton singlet of the proton of position 5 of the heterocycle, which is a confirmation of recycling isomerization by Dimrot rearrangement. The structure-activity relationship is discussed and the study of the most active compounds for a wider range of strains and resistant strains of bacteria and fungi is recommended.

К. П. Шабельник (<https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>),

С. В. Холодняк (<https://orcid.org/0000-0002-4993-9583>),

Н. М. Поліщук (<https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>),

С. І. Коваленко (<https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>)

Запорізький державний медичний університет

2-ЦИКЛОАЛКІЛ-(ГЕТАРИЛ)-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІНИ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

Ключові слова: синтез, 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, спектральні дані, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність

А Н О Т А Ц І Я

Незважаючи на досягнуті успіхи в хімії триазолохіназолінів, синтетичні можливості цього класу сполук не вичерпані. До маловивчених і водночас цікавих як у хімічному, так і біологічному аспекті належать 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, які виявляють різнобічну фармакологічну активність. Безперечно, що вирішальна ключова роль у прояві тієї чи іншої біологічної дії належить «фармакофору», який міститься у даному гетероциклі, а саме заміснику у положенні 2. Враховуючи зазначене, нами здійснено спробу модифікації [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну шляхом введення до бензенового фрагмента метильної групи або галогенів (флуор, хлор, бром) та до триазольного фрагмента молекули циклоалкільних або гетероциклічних замісників.

Метою роботи є розроблення простих і доступних методів синтезу нових 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей та виконання первинного скринінгу на антибактеріальну активність.

Протимікробну активність синтезованих хімічних сполук вивчали методом дворазових серійних розведень у бульйоні Мюллера–Хінтона (для штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) і в бульйоні Сабуро (для *Candida albicans* ATCC 885–653). Визначали МІК (мінімальна інгібуюча концентрація), МБЦК і МФЦК (мінімальна бактерицидна і фунгіцидна концентрація відповідно).

Обґрунтовано та розроблено оптимальний метод синтезу 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, які представляють цінність як хімічні реагенти для подальших перетворень та вивчення біологічної активності. Показана можливість «one-pot» синтезу цільових сполук із 4-гідразінохіназолінів та циклоалкілкарбонових кислот за умов активації карбоксильної групи *N,N'*-карбонілдіімідазолом. Виконаний мікробіологічний скринінг 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів дав змогу виявити ряд перспективних сполук, які інгібують ріст *St. aureus* (МІК 25–50 мкг/мл) та *C. albicans* (МІК 25–50 мкг/мл).

Обґрунтовано та розроблено оптимальний метод синтезу 2-циклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів циклоконденсацією (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів із циклоалкіл-(гетарил)-карбоновими кислотами. Структуру та індивідуальність синтезованих сполук було підтверджено елементним аналізом, фізико-хімічними методами (¹H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія). Обговорена особливість ¹H ЯМР-спектрів цього гетероциклу, а саме значний парамагнітний зсув бензенових протонів та характеристичний слабопольний однопротонний синглет протону положення 5 гетероциклу, що є підтвердженням протікання рециклізаційної ізомеризації за типом перегрупування Дімрота. Обговорено взаємозв'язок «структура–активність» та рекомендовано дослідження найактивніших сполук щодо більш широкої кількості штамів та резистентніших штамів бактерій та грибів.

К. П. Шабельник (<https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>),
С. В. Холодняк (<https://orcid.org/0000-0002-4993-9583>),
Н. Н. Полищук (<https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>),
С. И. Коваленко (<https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>).

Запорожский государственный медицинский университет

2-ЦИКЛОАЛКИЛ-(ГЕТАРИЛ)-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХИНАЗОЛИНЫ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Ключевые слова: синтез, 2-циклоалкил-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины, спектральные данные, физико-химические свойства, противомикробная и противогрибковая активность

АННОТАЦИЯ

Несмотря на достигнутые успехи в химии триазолохиназолинов, синтетические возможности этого класса соединений не исчерпаны. К малоизученным и одновременно интересным как в химическом, так и биологическом аспекте принадлежат 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины, которые проявляют разностороннюю фармакологическую активность. Бесспорно, что решающая ключевая роль в проявлении того или иного биологического действия принадлежит «фармакофору», который содержится в данном гетероцикле, а именно заместителю в положении 2. Учитывая указанное, нами осуществлена попытка модификации [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолина путем введения в бензольный фрагмент метильной группы или галогенов (фтор, хлор, бром) и в триазольный фрагмент молекулы циклоалкильных или гетероциклических заместителей.

Целью работы является разработка простых и доступных методов синтеза новых 2-циклоалкил-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов, изучение их физико-химических свойств и проведение первичного скрининга на антибактериальную активность.

Противомикробную активность синтезированных химических соединений изучали методом двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (для штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и в бульоне Сабуро (для *Candida albicans* ATCC 885-653). Определяли МИК (минимальная ингибирующая концентрация), МБцК и МФцК (минимальная бактерицидная и фунгицидная концентрации соответственно).

Обоснован и разработан оптимальный метод синтеза 2-циклоалкил-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов, которые представляют ценность как химические реагенты для дальнейших преобразований и изучения биологической активности. Показана возможность «*one-pot*» синтеза целевых соединений из 4-гидразинохиназолинов и циклоалкилкарбоновых кислот в условиях активации карбоксильной группы *N,N'*-карбонилдиимидазолом. Проведенный микробиологический скрининг 2-циклоалкил-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов позволил выявить ряд перспективных соединений, которые ингибируют рост *St. aureus* (МИК 25–50 мкг/мл) и *C. albicans* (МИК 25–50 мкг/мл).

Обоснован и разработан оптимальный метод синтеза 2-циклоалкил-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов циклоконденсацией (3*H*-хиназолин-4-илиден)гидразидов с циклоалкил-(гетарил)-карбоновыми кислотами. Структура и индивидуальность синтезированных соединений были подтверждены элементным анализом, физико-химическими методами (¹H ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия). Обсуждена особенность ¹H ЯМР-спектров данного гетероцикла, а именно значительный парамагнитный сдвиг бензольных протонов и характеристический слабополюсный однопротонный синглет протона положения 5 гетероцикла, что является подтверждением протекания рециклизационной изомеризации по типу перегруппировки Димрота. Обсуждены взаимосвязь «структура–активность» и рекомендовано исследование активных соединений на большем количестве штаммов и резистентноустойчивых штаммов бактерий и грибов.

Электронна адреса для листування з авторами: kshabelnik@gmail.com

(Шабельник К. П.)

**МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ
«ФІТОГЕЛЬМІН»****Ключові слова:** методологія, фармацевтична розробка, капсули, протигельмінтні засобиK. V. SEMCHENKO, (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),L. I. VYSHNEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE
CAPSULES «PHYTOHELMIN» COMPOSITION****Key words:** methodology, pharmaceutical development, capsules, anthelmintic drugs

Історія фармації налічує століття праць із пошуку лікарських речовин, вивчення і вдосконалення технологічних прийомів через виготовлення різних лікарських форм та розроблення методик контролю якості одержаного продукту.

Серед існуючого різноманіття лікарських форм особливої уваги заслуговують капсули, оскільки саме інкапсуляція лікарських засобів залишається популярним способом введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Із точки зору практичності застосування, тверді желатинові капсули зручніші у порівнянні з таблетками і порошками за рахунок поєднання можливості варіювання складу препарату і точності дозування [1–3, 6].

Незважаючи на наявність великої кількості статей, присвячених розробленню лікарських засобів у такій лікарській формі, аналізу методологічних аспектів розроблення капсул не здійснювали.

Тому, **метою** нашого дослідження є вивчення методологічних підходів до розроблення лікарського засобу у формі капсул, зокрема препарату «Фітогельмін», для застосування у III фазі лікування гельмінтозів травної системи.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження виступили діюча нормативна документація стосовно фармацевтичної розробки лікарських препаратів та загальна стаття Державної фармакопеї України (ДФУ) 2 вид., т. 1. «Капсули».

Під час виконання роботи використовували методи бібліосемантичного аналізу, систематизації та узагальнення даних. При розробленні технології капсул використовували фармакотехнологічні методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

У процесі розроблення лікарського засобу для лікування гельмінтозів травної системи у III фазі (усунення наслідків захворювання та відновлення функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ)) нами була обрана лікарська форма тверді капсули.

Застосування лікарської рослинної сировини (ЛРС) є фундаментальною основою народної медицини, що охоплює досвід багатьох поколінь та стало основою для створення безлічі лікарських препаратів. Не є виключенням і лікування гельмінтозів.

Проаналізувавши дані літератури [5, 7–9] на основі дерева рішень, яке наведено на рис. 1, нами була обрана лікарська рослинна сировина, що якнайкраще забезпечить потреби організму пацієнта у стадії усунення наслідків захворювання та відновлення функцій ШКТ після гельмінтозів.

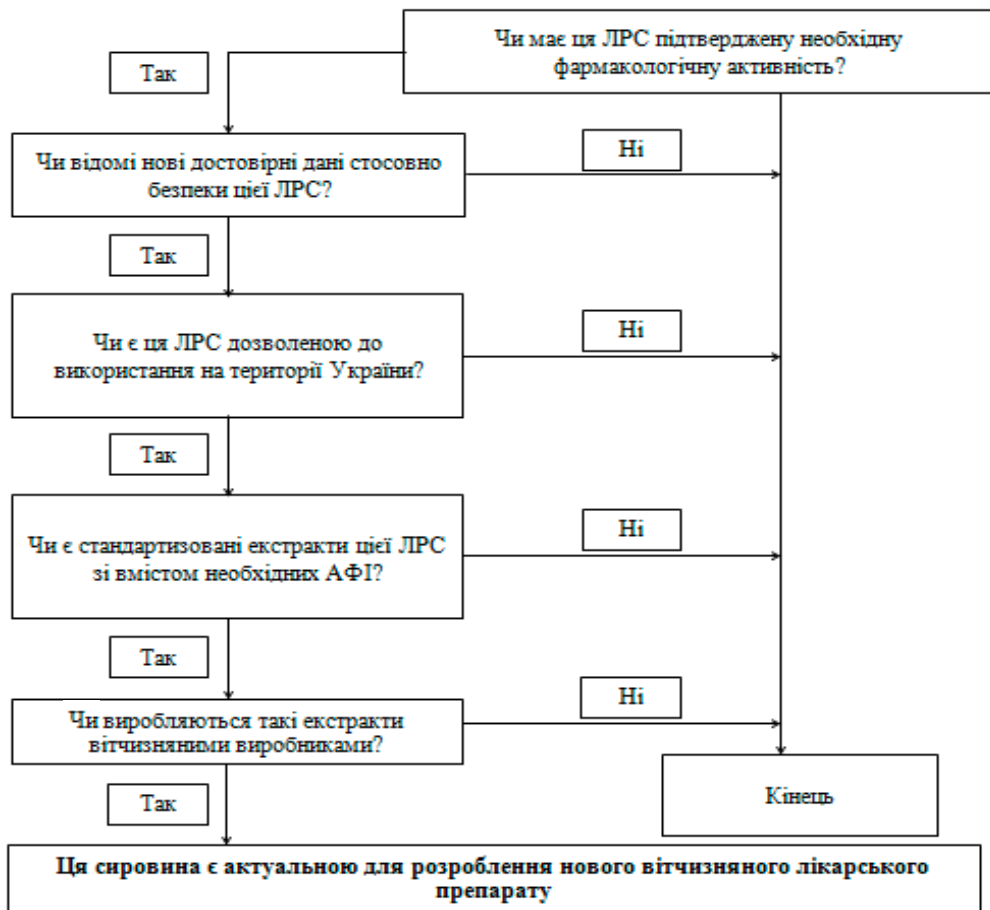


Рис. 1. Дерево рішень із вибору лікарської рослинної сировини для розроблення капсул «Фітогельмін»

Частоту застосування ЛРС у складі найбільш вживаних моно- та полі-компонентних протигельмінтних засобів наведено на рис. 2.



Рис. 2. Частота застосування лікарської рослинної сировини у складі моно- та полікомпонентних протигельмінтних зборів ЛРС, що зустрічається у поодиноких зборах, на рис. 2 не відображали.

Комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності основних біологічно активних речовин за допомогою програми PASS analysis [4] дало змогу встановити композицію ЛРС, що забезпечуватиме протигельмінтну, антипаразитарну, проти-запальну, антибактеріальну, антисептичну, гепатопротекторну, нефропротекторну, послаблювальну, протиалергійну, спазмолітичну, знеболювальну, заспокійливу активності (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Склад капсул «Фітогельмін»

Назва АФІ	НД	Кількісний вміст, мас.%
Сухий екстракт пижма квіток	№ UA/7116/01/01	15,0
Сухий екстракт полину гіркого трави	ДФУ 2.0, с. 428-430	15,0
Сухий екстракт золототисячнику трави	№ UA/8472/01/01	15,0
Сухий екстракт полину цитварного квіток	СПЦ	10,0
Сухий екстракт крушини кори	ДФУ 2.0, С. 360-361	10,0
Сухий екстракт оману кореневищ із коренями	№ UA/5682/01/01	10,0
Сухий екстракт кульбаби трави з коренями	ДФУ 2.0, С. 364	10,0
Сухий екстракт імбиру кореневищ	ДФУ 2.0, С. 336	5,0
Сухий екстракт валеріани коренів	ДФУ 2.0, С. 257-260	5,0
Сухий екстракт ромашки квіток	ДФУ 2.0, С. 445-448	5,0

Для подальшої роботи з обґрунтування вибору допоміжних речовин та технології виготовлення капсул у промислових та аптечних умовах нами були вивчені вимоги Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та загальної статті ДФУ 2 вид., т. 1 «Капсули».

На основі вимог вищевказаної Настанови та ДФУ нами був запропонований алгоритм фармацевтичного розроблення капсул «Фітогельмін» (рис. 3).

Відповідно до 3 етапу запропонованого алгоритму розроблення капсул «Фітогельмін» було проведено дослідження з вибору допоміжних речовин для забезпечення належної якості капсульної маси. Зокрема, було проведено дослідження визначення кута природного укосу і швидкості течії через насадку [2]. Було встановлено, що найкращі показники текучості капсульної маси забезпечуються у разі введення до її складу таких допоміжних речовин як лактоза (6,8 мас.%), аеросил (5,0 мас.%), тальк (2,0 мас.%) та магнію стеарат (0,5 мас.%).

Експериментально встановлено, що оптимальним розміром капсул обраного складу є «0».

На основі сукупності проведених досліджень та вивчення сучасного наукового досвіду з розроблення технології твердих желатинових капсул [10–12] запропоновано технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін» (рис. 4).

Приготовлені за вищеописаною технологією зразки капсул оцінювали за такими показниками якості як органолептичний контроль, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси, час розчинення. Результати досліджень наведено у табл. 2.

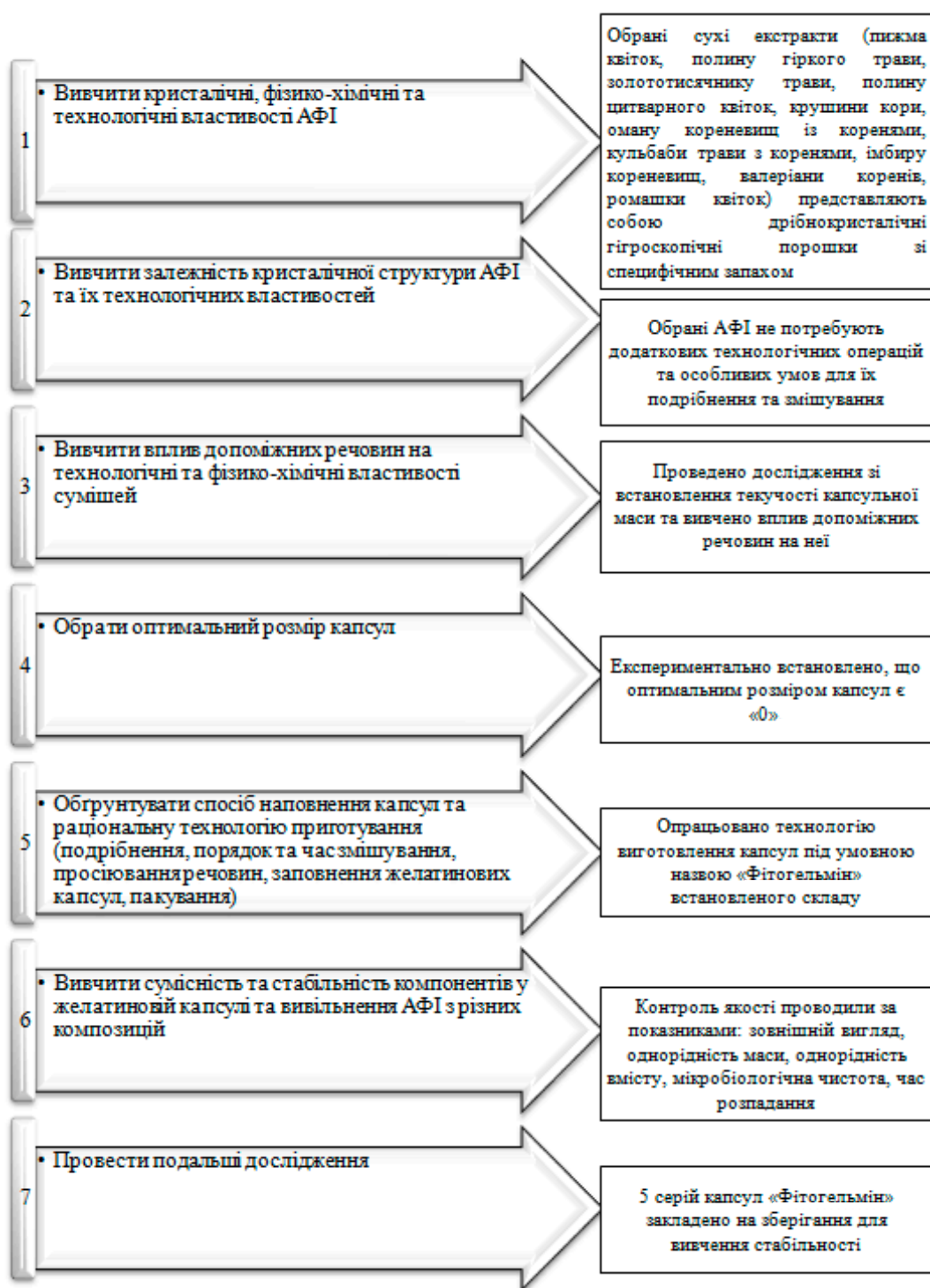


Рис. 3. Алгоритм фармацевтичного розроблення капсул «Фітогельмін»

Результати дослідження якості капсул «Фітогельмін»

Показник якості	Результат
Опис (ДФУ 2 вид., Т. 1., загальна стаття «Капсули»)	Тверді желатинові капсули № 0 із білим непрозорим корпусом і зеленою непрозорою кришкою. Вміст капсули світло-коричневого кольору порошок зі специфічним запахом
Середня маса вмісту капсули, г	0,69 ± 0,03
Однорідність маси вмісту капсули, %	± 4,3%
Розпадання	15 хв 27 с ± 32 с

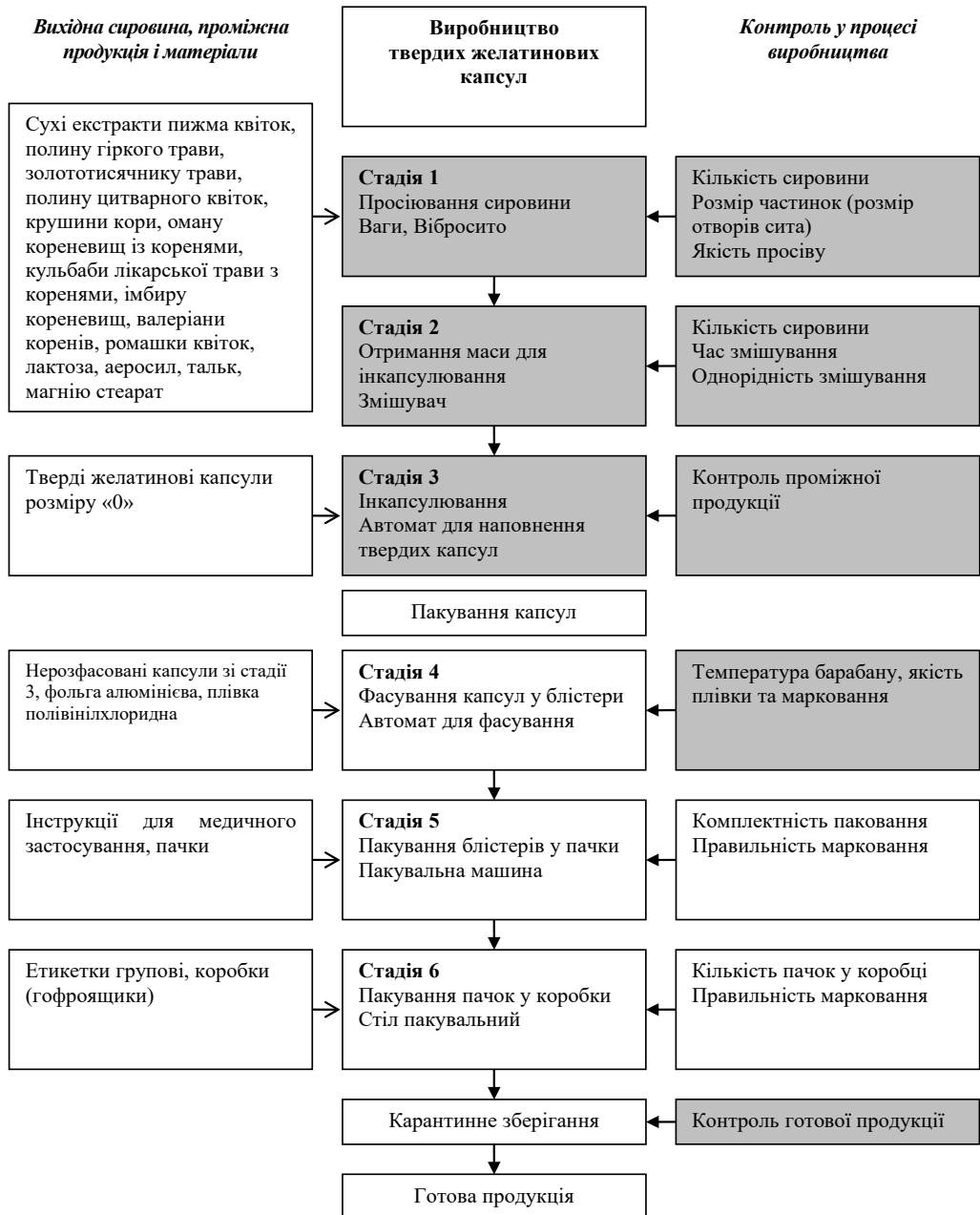


Рис. 4. Технологічна схема виготовлення капсул «Фітогельмін»

Як впливає з наведених у табл. 2 результатів, капсули під умовною назвою «Фітогельмін», виготовлені за запропонованою технологією, відповідно до розробленого алгоритму фармацевтичної розробки, відповідають вимогам ДФУ за такими показниками якості: опис, середня маса вмісту капсули, однорідність маси, розпадання.

Висновки

1. Наведено дерево рішень із вибору перспективної лікарської рослинної сировини для подальшого розроблення капсул «Фітогельмін», на основі якого здійснювали аналіз джерел літератури стосовно лікування гельмінтозів травної системи.

2. Запропоновано загальний алгоритм фармацевтичної розробки капсул з урахуванням вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» і Державної фармакопеї України та описано основні етапи її для капсул «Фітогельмін».

3. На основі виконаних досліджень відповідно до наведеного алгоритму фармацевтичної розробки розроблено технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін». Встановлено, що зразки капсул, виготовлені за цією технологією, відповідають вимогам ДФУ за показниками зовнішнього вигляду, середньої маси вмісту капсули, однорідності маси, розпадання.

Список використаної літератури

1. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms // J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 106, N 6. – P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
2. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process // Int. J. Pharm. – 2017. – V. 532, N 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
3. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd / Ed. J. F. Marriott, K. A. Wilson, Ch. A. Langley, D. Belcher. – London: Pharmaceutical Press, 2010. – 288 p.
4. Tolochko K. V., Vyshnevskaya I. L. Scientific justification of anthelmintic medicines based on medicinal plant material // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V 11, N 3. – P. 154–159. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1119>
5. Крмарьов С. О., Загордонєць Л. В. Лікування гельмінтозів. Сучасний погляд на проблему // Aktual'naâ Infektologîâ. – 2019. – № 7 (5). – С. 252–258. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183704>
6. Сайко І. В. Капсули // Фармацевтична енциклопедія: електрон. наук. фахове вид. – URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3436/kapsuli>
7. Сборник по народной медицине и нетрадиционным способам лечения / Сост. Г. З. Минеджян. – М.: Адрес-Пресс, 2003. – 512 с.
8. Станкевич В. В., Тарабарова С. Б., Черевко Е. М. Гігієнічна проблема забрудненості гельмінтами довкілля та профілактичні заходи боротьби з гельмінтозами (огляд) // Гігієна населених місць. – 2019. – № 69 – С. 237–242. <https://doi.org/10.32402/hygiene2019.69.237>
9. Филицкова О. В., Набока О. И. Паразиты, патогены и человек. Монография. – Харьков: Полосатая типография, 2016. – 212 с.
10. Владутурова І. N. Розроблення промислової технології одержання капсул «Тиреофіт» // Фармац. журн. – 2012. – № 6. – С. 55–60. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/448>
11. Slipchenko G. D. Determination of the critical parameters of the technological process of obtaining solid dosage forms with dry extract and crushed roots and rootlets of *Scutellaria baicalensis* // Фармац. журн – 2019. – № 3. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.07>
12. Тихонов О. І., Ромась К. П. Розробка технології капсул «Апінін» // Фармац. журн – 2009. – № 5. – С. 87–93. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/920>

References

1. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms // J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 106, N 6. – P. 1453–1465. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.02.006>
2. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process // Int. J. Pharm. – 2017. – V. 532, N 1. – P. 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.125>
3. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. 2nd / Ed. J. F. Marriott, K. A. Wilson, Ch. A. Langley, D. Belcher. – London: Pharmaceutical Press, 2010. – 288 p.
4. Tolochko K. V., Vyshnevskaya I. L. Scientific justification of anthelmintic medicines based on medicinal plant material // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – V 11, N 3. – P. 154–159. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1119>
5. Kramarov S. O., Zakordonets L. V. Likuvannia helmintoziv. Suchasnyi pohliad na problemu // Aktual'naâ Infektologîâ. – 2019. – № 7 (5). – С. 252–258. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183704>

6. Saiko I. V. Kapsuly // Farmatsevychna entsyklopediia: elektron. nauk. fakhove vyd. – URL: <https://www.pharmacyclopedia.com.ua/article/3436/kapsuli>

7. Sbornyk po narodnoi medytsyne y netradytsyonnym sposobam lecheniya / Sost. H. Z. Mynedzhian. – M.: Adres-Press, 2003. – 512 s.

8. Stankevych V. V., Tarabara S. B., Cherevko E. M. Hihiiienichna problema zabrudnenosti helmintamy dovkilla ta profilaktychni zakhody borotby z helmintozamy (ohliad) // Hihiiena naselenykh mist. – 2019. – № 69 – S. 237–242. <https://doi.org/10.32402/hygiene2019.69.237>

9. Filipczova O. V., Naboka O. I. Parazyty, patogeny i chelovek. Monografiya. – Khar'kov: Polosataya tipografiya, 2016. – 212 s.

10. Vladymyrova I. M. Rozroblennia promyslovoi tekhnolohii oderzhannia kapsul «Tyreofit» // Farmats. zhurn. – 2012. – № 6. – S. 55–60. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/44810>.

11. Slipchenko G. D. Determination of the critical parameters of the technological process of obtaining solid dosage forms with dry extract and crushed roots and rootlets of *Scutellaria baicalensis* // Фармац. журн – 2019. – № 3. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.07>

12. Tykhonov O. I., Romas K. P. Rozrobka tekhnolohii kapsul «Arinin» // Farmats. zhurn – 2009. – № 5. – S. 87–93. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/920>

Надійшла до редакції 5 вересня 2020 р.

Прийнято до друку 28 жовтня 2020 р.

К. В. Семченко (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),

Л. І. Вишнеvsька (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ «ФІТОГЕЛЬМІН»

Ключові слова: методологія, фармацевтична розробка, капсули, протигельмінтні засоби

А Н О Т А Ц І Я

Існуючий асортимент лікарських засобів представлений різноманіттям лікарських форм. Серед них вагому частину становлять пероральні тверді лікарські форми, зокрема капсули. Введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу капсул не потребує додавання коригентів та потребує значно меншої кількості допоміжних речовин порівняно з формуванням таблеткових лікарських форм.

У разі розроблення лікарських форм на основі екстрактів лікарської рослинної сировини важливим є раціональний вибір лікарської форми. Використання капсул дає змогу зробити композицію з декількох екстрактів, забезпечуючи належні споживчі характеристики готового продукту.

Метою цього дослідження є вивчення методологічних підходів до розроблення лікарського препарату «Фітогельмін», запропонованого для застосування в III фазі лікування гельмінтозів травної системи.

Як об'єкти дослідження було обрано наукові праці вітчизняних та закордонних авторів, бази даних та власні дослідження. Під час виконання власних досліджень використовували методи бібліосемантичного аналізу, систематизації та узагальнення даних.

Охарактеризовано капсули як лікарську форму: наведено визначення, класифікацію, особливості, переваги та недоліки. Оскільки під час розроблення лікарського засобу для лікування гельмінтозів травної системи у III фазі (усунення наслідків захворювання та відновлення функцій ШКТ) нами була обрана лікарська форма тверді капсули, наведено дерево рішень із 6 етапів із вибору лікарської рослинної сировини для обґрунтування складу капсул під умовною назвою «Фітогельмін».

Описано 7 ступенів загального алгоритму фармацевтичного розроблення капсул та приведено рішення за кожним етапом безпосередньо для капсул запропонованого складу.

На основі одержаних результатів сформульовано основні методологічні підходи до розроблення лікарських препаратів у формі капсул, зокрема наведено характеристику та класифікацію капсул, проаналізовано переваги та недоліки цієї лікарської форми. Наведено дерево рішень із вибору лікарської рослинної сировини під час розроблення лікарських засобів та кінцевий склад капсул «Фітогельмін», одержаний на основі його застосування. Описано загальний алгоритм фармацевтичного розроблення капсул та відповідні рішення з розроблення капсул «Фітогельмін» на його основі відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка».

Е. В. Семченко (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),

Л. И. Вишневская (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА КАПСУЛ «ФИТОГЕЛЬМИН»

Ключевые слова: методология, фармацевтическая разработка, капсулы, противогельминтные средства

А Н О Т А Ц И Я

Существующий ассортимент лекарственных средств представлен многообразием лекарственных форм. Среди них значительную часть составляют пероральные твердые лекарственные формы, в частности капсулы. Введение активных фармацевтических ингредиентов в состав капсул не требует добавления корригентов и требует значительно меньшего количества вспомогательных веществ по сравнению с формированием таблеточных лекарственных форм.

При разработке лекарственных форм на основе экстрактов лекарственного растительного сырья важным является рациональный выбор лекарственной формы. Использование капсул позволяет сделать композицию из нескольких экстрактов, обеспечивая надлежащие потребительские характеристики готового продукта.

Целью этого исследования является изучение методологических подходов к разработке лекарственного препарата «Фитогельмин», предложенного для применения в III фазе лечения гельминтозов пищеварительной системы.

В качестве объектов исследования были выбраны научные труды отечественных и зарубежных авторов, базы данных и собственные исследования. При выполнении собственных исследований использовали методы библиосемантического анализа, систематизации и обобщения данных.

Охарактеризованы капсулы как лекарственная форма: представлено определение, классификация, особенности, преимущества и недостатки. Поскольку при разработке лекарственного средства для лечения гельминтозов пищеварительной системы в III фазе (устранение последствий заболевания и восстановление функций ЖКТ) нами была выбрана лекарственная форма твердые капсулы, приведено дерево решений по 6 этапам выбора лекарственного растительного сырья для обоснования состава капсул под условным названием «Фитогельмин».

Описаны 7 степеней общего алгоритма фармацевтической разработки капсул и приведены решения по каждому этапу непосредственно для капсул предложенного состава.

На основе полученных результатов сформулированы основные методологические подходы к разработке лекарственных препаратов в форме капсул, в частности, приведена характеристика и классификация капсул, проанализированы преимущества и недостатки этой лекарственной формы. Приведено дерево решений по выбору лекарственного растительного сырья при разработке лекарственных средств и конечный состав капсул «Фитогельмин», полученный на основе его применения. Описан общий алгоритм фармацевтической разработки капсул и соответствующие решения по разработке капсул «Фитогельмин» на его основе в соответствии с требованиями Руководства 42-3.1: 2004 «Руководство по качеству. Лекарственные препараты. Фармацевтическая разработка».

K. V. Semchenko (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>),

L. I. Vyshnevska (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF THE CAPSULES

«PHYTOHELMIN» COMPOSITION

Key words: methodology, pharmaceutical development, capsules, anthelmintics drugs

A B S T R A C T

The existing range of medicines is represented by a variety of dosage forms. Among them a significant proportion takes oral solid dosage forms, in particular capsules. The introduction of active pharmaceutical ingredients in the capsule composition does not require the addition of flavouring agents and requires a significantly lower amount of excipients compared to the formation of tablet dosage forms.

In the development of dosage forms based on extracts of medicinal plants, the rational choice of the dosage form is important. The use of capsules allows making a composition of several extracts, providing the proper consumer characteristics of the finished product.

The aim of the work is to study methodological approaches to the development of the drug «Phytohelmin», proposed for use in the 3rd phase of the treatment of helminthiasis of the digestive system.

As the objects of research scientific works of domestic and foreign authors, databases and own findings were selected. When conducting the own research, we used methods of bibliosemantic analysis, systematization and generalization of data.

Capsules are characterized as a dosage form: the definition, classification, features, advantages and disadvantages are presented. When developing a medicine for the treatment of helminthiasis of the digestive system in phase III (eliminating the consequences of the disease and restoring the functions of the gastrointestinal tract), we selected the solid capsule dosage form. We present a decision tree for 6 stages of choosing the medicinal plant material to justify the capsule composition under the conditional name «Phytohelmin».

7 Degrees of the general algorithm for pharmaceutical development of capsules are described and solutions for each stage directly for the capsules of the proposed composition are given.

Based on the results obtained, the main methodological approaches to the development of drugs in the form of capsules are formulated, in particular, capsule characteristics and classification are given, and the advantages and disadvantages of this dosage form are analyzed. The tree of decisions on the choice of medicinal plant materials in the development of medicines and the final composition of the capsules «Phytohelmin», obtained on the basis of its application, is given. The general algorithm for the pharmaceutical development of capsules and the corresponding solutions for the development of «Phytohelmin» capsules based on it in accordance with the requirements of Guide 42-3.1: 2004 «Quality Guide. Medications. Pharmaceutical Development» is described.

*Електронна адреса для листування з авторами: tolochko.kv@gmail.com
(Семченко К. В.)*

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.322: 615.015.42: 616-008.3/.5: 634.222

DOI: 10.32352/0367-3057.6.20.09

V. M. KRAVCHENKO (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),

Z. V. SHOVKOVA (<http://orcid.org/0000-0003-1908-1237>),

I. V. SENYUK (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),

O. V. SHOVKOVA (<http://orcid.org/0000-0002-9656-1165>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

THE STUDY OF LIPOTROPIC ACTION OF EXTRACT FROM FRUIT *PRUNUS DOMESTICA* «PRUNOFIT» BY ANIMAL MODELS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASES

Key words: lipotropic action, methionine, total lipids, alcoholic hepatitis, fruits of *Prunus domestica*

В. М. КРАВЧЕНКО (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>), д-р біол. наук, проф.,

З. В. ШОВКОВА (<http://orcid.org/0000-0003-1908-1237>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. СЕНЮК (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>), канд. фарм. наук, доцент,

О. В. ШОВКОВА (<http://orcid.org/0000-0002-9656-1165>), канд. фарм. наук

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ ЛІПОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ «ПРУНОФІТ» НА МОДЕЛІ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ

Ключові слова: ліпотропна дія, метіонін, загальні ліпіди, алкогольний гепатит, плоди сливи домашньої

Searching of drugs that normalize the function of the digestive glands are important because disruption of digestion underlie the pathogenesis of many diseases such as gastroesophageal reflux disease, hepatitis, gastric ulcer, irritable bowel syndrome, cancer etc. [1–5]. The use of herbal objects containing fibres is a promising direction for solving of the mentioned problem. We were attracted by fruits of *Prunus domestica* which are rich in fibres (homo- and heteropolysaccharides) [6] and are used in folk medicine as a laxative and hepatoprotective agent. In previous studies of the pharmacological properties of extracts obtained from the fruits of *Prunus domestica*, their expressive laxative, moderate hepatoprotective, antioxidant, anti-exudative and prebiotic activities were confirmed. The data of screening studies of four new extracts from *Prunus domestica* fruits for laxative and hepatoprotective activity revealed the most active extract. Fibre-containing extract (FCE) was selected as the most active and named «Prunofit». The dose 200 mg/kg was determined as its effective dose.

The aim of this experimental study was to investigate the lipotropic properties of «Prunofit» extract, as its normalizing effect on the functional state of the liver can be used to prevent fatty infiltration of the liver. In addition, one of the consequences of chronic liver damage with alcohol is the development of liver steatosis. According to modern notions, steatosis, or fatty degeneration of the liver, is a condition characterized by excessive accumulation of fat in hepatocytes. At the same time, it is marked by changes in the content of lipids and lipoproteins in the blood plasma.

Materials and methods

The study of lipotropic properties of the extract from *Prunus domestica* fruits «Prunofit» was carried out in the conditions of subacute toxic liver damage caused by the introduction of ethanol.

Lipotropic drug – «Methionine» (JSC «Kyiv Vitamin Plant»), which is a proteinogenic essential amino acid involved in transmethylation processes, was used as the reference drug.

It has lipotropic action, promotes the synthesis of choline, phospholipids; participates in the synthesis of adrenaline, creatine; activates the action of hormones, vitamins, enzymes. It has detoxifying properties due to its ability to methylate of toxic products, reduces blood cholesterol and increases phospholipid content.

Twenty four albino rats both sexes weighing between 180 to 200 g were used in the experiment. The animals were randomly divided into four groups ($n = 6$). The first group of animals (intact control – IC) was without affected liver and was treated with the equal volume of water. The second group of animals (control pathology – CP) had induced alcoholic hepatitis and was treated with the equal volume of water. The third and fourth groups of animals with alcoholic hepatitis were treated with the reference drug «Methionine» at a dose of 155 mg/kg [7] and «Prunofit» extract at a dose of 200 mg/kg, respectively.

Alcoholic hepatitis was induced by intragastric administration of 40% ethanol at a dose of 7 ml/kg for 7 days [8]. All investigated agents dissolved or suspended in 4 ml of purified water and administered intragastrically 1 hour after the introduction of ethanol solution.

Seventy-two hours after the last introduction of hepatotoxin, animals were decapitated under chloralose-urethane anesthesia, blood was collected and serum was obtained by centrifugation at 3 000 rpm. The liver was perfused with cold 0.1 M Tris-HCl buffer (pH 7.4). The tissue of the liver was crushed, a mixture of ethanol:diethyl ether (3:1, by volume) was added in a ratio of 15 ml of the mixture to 300 mg of tissue [9].

The content of cholesterol was determined in obtained tissue extract by the colorimetric method named Liebermann-Burchard on photocolormeter KFK-2 at a wavelength of 630–690 nm [10]. The calculation was made according to the standard; the results were expressed in mmol/g of tissue. Triacylglycerols (TG) content was determined using a standard set of reagents «Lachema» (Czech Republic). The calculation was made according to the standard; the results were expressed in mg/g of tissue. The obtained tissue extract was used to determine the content of unsaturated fatty acids (UFA) by the colorimetric method named Laurel–Tibbling at a wavelength of 550 nm; the calculation was performed according to the standard; the results were expressed in mmol/g of tissue [10]. The content of total phospholipids (TPL) was determined by the Blur method using KFK-2 at a wavelength of 605–730 nm; the calculation was performed according to the standard and the results were expressed in mmol/g of tissue [10]. The total lipids (TL) content was determined using Felitis–Diagnostics reagent kits (Dnipro, Ukraine).

The content of total lipids (TL), total cholesterol (TCh), triacylglycerols (TGs), unsaturated fatty acids (UFA) and total phospholipids (TPL) were also determined in blood serum by appropriate methods.

Results and discussion

It has been found that subacute alcoholic liver damage leads to a violation of lipid metabolism in the liver tissue and in the blood serum. Thus, TL content was significantly increased in the liver tissue by 41%, due to an increase in the content of TCh, TGs and UFA by 47%, 42.84% and 43%, respectively, in comparison with IC. There was a significant decrease of TPL content in hepatocytes by 56.6% compared with IC. There was also a tendency to increase the content of TL, TCh, TGs and UFA by 39.27%, 34.2%, 46.7% and 50%, respectively, in the blood serum of rats with alcoholic liver damage. The content of TPL in rats with alcoholic liver damage decreased by 50.2% (Table). Phosphatidylcholine is one of the main phospholipids of liver cells and it is a part of the plasmatic and intracellular membranes of cells. Thus, a decrease in the phospholipids content may indicate the membranes damage that can lead to impaired cell integrity and the development of necrotic processes. These assumptions confirmed by some biochemical parameters that were determined in serum after ethanol administration [11]. The cause of the phospholipids

decrease may be inhibition of their formation by enhancing the synthesis of triacylglycerols and enhancing their hydrolysis with the participation of phospholipases, as evidenced by the increase in UFA content. Unsaturated fatty acids are the main substrate of lipid peroxidation (LPO), which confirmed by the data of the enhancement of LPO under these experimental conditions. Changes in lipid spectrum in the blood serum reflect the violated lipid metabolism in the liver of animals with experimental alcoholic hepatitis: decreased TPL, increased TGs, TCh, and UFA.

Pharmacological correction of liver toxic damage is directed at normalization of lipid metabolism and TCh, stimulation the mobilization of lipids from the liver and oxidizing them, enhancing the synthesis of phospholipids in liver cells.

The introduction of the investigated extract from *Prunus domestica* fruits «Prunofit» to rats with subacute alcoholic liver damage led to normalization of lipid metabolism in the liver tissue and blood serum of experimental animals.

T a b l e

Study of lipotropic effect of extract from *Prunus domestica* fruits «Prunofit» on a model of subacute alcoholic hepatitis ($n = 6$)

Groups of animals	TL, mg/g	TCh, mmol/g	TGs, mg/g	UFA, mmol/g	TPL, mmol/g
<i>In liver tissue</i>					
Intact control	161.52 ± 3.5	15.65 ± 3.12	5.63 ± 0.21	3.27 ± 0.72	45.67 ± 1.85
Control pathology	273.64 ± 6.28*	29.48 ± 1.83*	9.85 ± 0.65*	5.74 ± 0.81*	19.82 ± 1.94*
Prunofit, 200 mg/kg	197.36 ± 2.45	27.35 ± 1.96***	7.14 ± 0.83**	3.56 ± 0.54**	31.63 ± 2.16***
Methionine, 155 mg/kg	198.47 ± 2.46***	27.86 ± 1.79***	7.32 ± 0.86***	4.46 ± 0.63***	31.75 ± 1.89***
<i>In the serum</i>					
Intact control	2.35 ± 0.13	6.47 ± 0.51	0.72 ± 0.16	0.87 ± 0.84	0.68 ± 1.26
Control pathology	3.87 ± 0.56*	9.83 ± 0.95*	1.35 ± 0.18	1.74 ± 0.96*	5.32 ± 1.12*
Prunofit, 200 mg/kg	2.79 ± 0.48***	5.68 ± 0.87*	1.24 ± 0.13*	0.92 ± 0.75	7.62 ± 1.25***
Methionine, 155 mg/kg	1.98 ± 0.34***	6.21 ± 0.53*	0.97 ± 0.85*	1.15 ± 0.39	6.95 ± 1.12***

Notes: * – $p < 0,05$ versus intact control group; ** – $p < 0,05$ versus control pathology group.

The analysis of the experimental data showed that administration of the «Prunofit» extract led to a significant decrease the content TL, TCh, TGs and UFA in liver homogenate by 27.9%, 7.2%, 27.5% and 38%, respectively, compared with CP, and significant increase of TPL level by 37.34%. The slight stabilization of lipid metabolism in serum of animals treated with the investigated extract was also observed. It was shown a decrease of TL by 28%, TCh by 42.2%, TGs by 8.15% and UFA by 47.1%, and increase in TPL content by 30.2% compared with CP (Table 1). An increase in TPL level correlates with a decrease in UFA level may be due to the antioxidant effect of the extract. It is known that the development of oxidative stress in the liver leads to activation of phospholipase A2, destruction of phospholipids and an increase in UFA level [12].

The reference drug «Methionine» (155 mg/kg) also had a pronounced effect on lipid metabolism in the liver and blood serum. The introduction of «Methionine» decreased the content of TL, TCh, TGs and UFA in the liver by 27.47%, 5.5%, 25.7%, and 22.3%

compared with CP. The TPL content increased by 37.57%. The administration of the reference drug had a normalizing effect on serum lipid metabolism, reducing TL by 48.8%, TCh by 36.8%, TGs by 28.14%, UFA by 34% and increasing TPL by 23.45 % (Table 1).

Thus, the obtained experimental data indicate that the extract from the *Prunus domestica* fruits «Prunofit» has a lipotropic effect in subacute alcoholic hepatitis. It is manifested by reducing the intensity of lipolysis, fatty hepatosis and signs of hyperlipidemia. Obtained data indicates the ability of «Prunofit» extract to improve of metabolic processes in the liver in case of the long-term use.

Conclusions

1. The introduction of «Prunofit» extract at a dose of 200 mg/kg on the background of alcoholic liver damage led to a decrease in the intensity of the lipolysis processes, fatty hepatosis, manifestations of hyperlipidemia, reducing the content of total lipids, cholesterol, triacylglycerols and free fatty acids in rats.

2. «Prunofit» extract was at the level of the reference drug «Methionine» at a dose 155 mg/kg by its ability to inhibit fatty liver infiltration.

3. The lipotropic action of «Prunofit» extract is probably mediated by its antioxidant properties and by the presence of phenolic compounds (anticyanins and oxycoric acids) in its chemical composition.

References

1. Wu T., Rayner C. K., Young R. L., Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – V. 13, N 6. – P. 928–934.
2. Drinnan M., Powell J., Nikkar-Esfahani A., Heading R. C., Doyle J. Gastroesophageal and extraesophageal reflux symptoms: Similarities and differences // *Laryngoscope.* – 2014. – N 30.
3. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterol.* – 2016. – V. 150, N 6. – P. 1257–1261.
4. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation // *Gastroenterol.* – 2013. – N 144. – P. 211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>
5. Quigley E. M. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther. Adv. // Gastroenterol.* – 2012. – V. 5, N 1. – P. 23–30.
6. Патент на vynaxid № C2 118602. Спосіб одержання водорозчинного полісахаридного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої / *Комісаренко А. М., Упир Т. В., Сенюк І. В. та ін.* – Заявл. 06. 03. 2017; Опубл. 11. 02. 2019, Бул. № 3.
7. Anroop B. Nair, Shery Jacob. A simple practice guide for dose conversion between animals and human // *J. Basic. Clin. Pharm.* – 2016. – V. 7, N 2. – P. 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / Под ред. А. В. Стефанова. – К: Авісена, 2002. – 528 с.
9. Orel N. M. Біохімія мембран: метод. посібник для студ. біол. ф-та. – Мінск: БГУ, 2010. – 28 с.
10. Prokhorova M. I. Методи біохімічних досліджень (ліпідний і енергетичний обмін): уч. посібник. – Л.: Ізд-во Ленінгр. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Evans U. G., Morre D. D. Біологічні мембраны. Методи / Под ред. Findleya Dzh., Evansa U. G. – М: Мир, 1990. – 424 с.
12. Ježek J., Jabůrek M., Zelenka J., Ježek P. Mitochondrial phospholipase A2 activated by reactive oxygen species in heart mitochondria induces mild uncoupling // *Physiol. Res.* – 2010. – V. 59, N 5. – P. 737–747.

Список використаної літератури

1. Wu T., Rayner C. K., Young R. L., Horowitz M. Gut motility and enteroendocrine secretion // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – V. 13, N 6. – P. 928–934.
2. Drinnan M., Powell J., Nikkar-Esfahani A., Heading R. C., Doyle J. Gastroesophageal and extraesophageal reflux symptoms: Similarities and differences // *Laryngoscope.* – 2014. – N 30.
3. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterol.* – 2016. – V. 150, N 6. – P. 1257–1261.
4. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation // *Gastroenterol.* – 2013. – N 144. – P. 211–217. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.029>
5. Quigley E. M. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther. Adv. // Gastroenterol.* – 2012. – V. 5, N 1. – P. 23–30.
6. Патент на винахід № C2 118602. Спосіб одержання водорозчинного полісахаридного комплексу з послаблюючою активністю з плодів сливи домашньої / *Комісаренко А. М., Упир Т. В., Сенюк І. В. та ін.* – Заявл. 06. 03. 2017; Опубл. 11. 02. 2019, Бул. № 3.

7. Anroop B. Nair, Shery Jacob. A simple practice guide for dose conversion between animals and human // J. Basic. Clin. Pharm. – 2016. – V. 7, N 2. – P. 27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
8. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рек. / Под ред. А. В. Стефанова. – К: Авиценна, 2002. – 528 с.
9. Орел Н. М. Биохимия мембран: метод. пособие к лаб. занятиям для студ. биол. ф-та. – Минск: БГУ, 2010. – 28 с.
10. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): уч. пособие. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Эванс У. Г., Морре Д. Д. Биологические мембраны. Методы / Под ред. Финдлея Дж., Эванса У. Г. – М: Мир, 1990. – 424 с.
12. Ježek J., Jabůrek M., Zelenka J., Ježek P. Mitochondrial phospholipase A2 activated by reactive oxygen species in heart mitochondria induces mild uncoupling // *Physiol. Res.* – 2010. – V. 59, N 5. – P. 737–747.

Надійшла до редакції 05 жовтня 2020 р.
Прийнято до друку 26 жовтня 2020 р.

V. M. Kravchenko (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
Z. V. Shovkova (<http://orcid.org/0000-0003-1908-1237>),
I. V. Senyuk (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
O. V. Shovkova (<http://orcid.org/0000-0002-9656-1165>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

THE STUDY OF LIPOTROPIC ACTION OF EXTRACT FROM FRUIT PRUNUS DOMESTICA «PRUNOFIT» BY ANIMAL MODELS OF ALCOHOLIC LIVER DISEASES

Key words: lipotropic action, methionine, total lipids, cholesterol, triacylglycerols, unsaturated fatty acids, total phospholipids, alcoholic hepatitis, *Prunus domestica* fruits

ABSTRACT

Searching of drugs that normalize the function of the digestive glands are important because disruption of digestion underlie the pathogenesis of many diseases such as gastroesophageal reflux disease, hepatitis, gastric ulcer, irritable bowel syndrome, cancer etc. The use of herbal objects containing fibres is a promising direction for solving of the mentioned problem. We were attracted by fruits of *Prunus domestica* which are rich in fibres (homo- and heteropolysaccharides) and are used in folk medicine as a laxative and hepatoprotective agent.

The aim of this experimental study was to investigate the lipotropic properties of «Prunofit» extract. The study of lipotropic properties of the «Prunofit» was carried out in the conditions of subacute toxic liver damage caused by the introduction of ethanol. The content of total lipids (TL), total cholesterol (TCh), triacylglycerols (TGs), unsaturated fatty acids (UFA) and total phospholipids (TPL) were determined in liver and blood serum.

Obtained results of the lipotropic properties study of the «Prunofit» extract at a dose of 200 mg/kg against the background of alcoholic liver damage showed a decrease in the intensity of lipolysis, fatty hepatosis, and manifestations of hyperlipidemia. It has occurred due to a decrease in the content of total lipids, cholesterol, triglycerides and free fatty acids in the homogenate rat liver by 27.9%, 7.2%, 27.5% and 38%, respectively, and rat serum by 28%, 42.2%, 8.15%, 47.1%, respectively, compared with the control pathology. Against the background of model pathology, «Prunofit» extract tended to increase the content of total phospholipids in the liver homogenate by 37.34% and in serum by 30.2% compared with the control pathology. According to its ability to inhibit fatty liver infiltration, the «Prunofit» extract was at the level of the reference drug «Methionine» at a dose of 155 mg/kg.

В. М. Кравченко (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),
З. В. Шовкова (<http://orcid.org/0000-0003-1908-1237>),
І. В. Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),
О. В. Шовкова (<http://orcid.org/0000-0002-9656-1165>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ ЛІПОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ПЛОДІВ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ «ПРУНОФІТ» НА МОДЕЛІ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ

Ключові слова: ліпотропна дія, метіонін, загальні ліпіди, алкогольний гепатит, плоди сливи домашньої

АН О Т А Ц І Я

Пошук ліків, що нормалізують функцію травних залоз, важливий, оскільки порушення процесів травлення лежить в основі патогенезу багатьох захворювань, таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гепатит, виразка шлунку, синдром подразненого кишечника, рак та ін. Перспективним напрямом вирішення зазначеної проблеми є застосування рослинних об'єктів, що містять волокна. Нашу увагу привернули плоди *Prunus domestica*, які багаті клітковиною (гомо- і гетерополсахаріди) та використовуються у народній медицині як проносний і гепатопротекторний засіб.

Метою цього експериментального дослідження було вивчення ліпотропних властивостей екстракту «Прунофіт». Вивчення ліпотропних властивостей «Прунофіта» проводили в умовах підгострого токсичного ураження печінки, спричиненого введенням етанолу. У печінці і сироватці крові визначали вміст загальних ліпідів, загального холестерину, триацилгліцеролів, ненасичених жирних кислот і загальних фосфоліпідів.

У результаті вивчення ліпотропних властивостей екстракту «Прунофіт» у дозі 200 мг/кг на тлі алкогольного ураження печінки спостерігалось зменшення виразності процесів ліполізу, жирового гепатозу, проявів гіперліпідемії, яке відбувалося за рахунок зниження вмісту загальних ліпідів, холестеролу, триацилгліцеролів та вільних жирних кислот у гомогенаті печінки щурів на 27,9%, 7,2%, 27,5% та 38% відповідно, й сироватці крові щурів на 28%, 42,2%, 8,15%, 47,1% відповідно порівняно з контрольною патологією. На тлі модельної патології екстракт «Прунофіт» виявляв тенденцію до збільшення вмісту загальних фосфоліпідів у гомогенаті печінки на 37,34% та у сироватці крові на 30,2% відносно контрольної патології. За здатністю гальмувати жирову інфільтрацію печінки екстракт «Прунофіт» був на рівні препарату порівняння «Метіонін» у дозі 155 мг/кг.

В. Н. Кравченко (<http://orcid.org/0000-0001-6335-2490>),

З. В. Шовкова (<http://orcid.org/0000-0003-1908-1237>),

И. В. Сенюк (<http://orcid.org/0000-0003-3819-7331>),

О. В. Шовкова (<http://orcid.org/0000-0002-9656-1165>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ СЛИВЫ ДОМАШНЕЙ «ПРУНОФИТ» НА МОДЕЛИ АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Ключевые слова: липотропное действие, метионин, общие липиды, алкогольный гепатит, плоды сливы домашней.

А Н Н О Т А Ц И Я

Поиск лекарств, нормализующих функцию пищеварительных желез, важен, поскольку нарушение процессов пищеварения лежит в основе патогенеза многих заболеваний, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гепатит, язва желудка, синдром раздраженного кишечника, рак и др. Перспективным направлением решения указанной проблемы является применение растительных объектов, содержащих волокна. Нас привлекли плоды *Prunus domestica*, богатые клетчаткой (гомо- и гетерополисахариды), которые используются в народной медицине как слабительное и гепатопротекторное средство.

Целью этого экспериментального исследования было изучение липотропных свойств экстракта «Прунофит». Изучение липотропных свойств «Прунофита» осуществляли в условиях подострого токсического поражения печени, вызванного введением этанола. В печени и сыворотке крови определяли содержание общих липидов, общего холестерина, триацилглицеролов, ненасыщенных жирных кислот и общих фосфолипидов.

В результате изучения липотропных свойств экстракта «Прунофит» в дозе 200 мг/кг на фоне алкогольного поражения печени наблюдали уменьшение выраженности процессов липолиза, жирового гепатоза, проявлений гиперлипидемии, которое происходило за счет снижения содержания общих липидов, холестерола, триацилглицеролов и свободных жирных кислот в гомогенате печени крыс на 27,9%, 7,2%, 27,5% и 38% соответственно, и сыворотке крови крыс на 28%, 42,2%, 8,15%, 47,1% соответственно по сравнению с контрольной патологией. На фоне модельной патологии экстракт «Прунофит» проявлял тенденцию к увеличению содержания общих фосфолипидов в гомогенате печени на 37,34% и в сыворотке крови на 30,2% по сравнению с контрольной патологией. По способности ингибировать жировую инфильтрацию печени экстракт «Прунофит» был на уровне препарата сравнения «Метионин» в дозе 155 мг/кг.

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

(Шовкова З. В.)

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

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

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

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 30. 11. 2020 р., протокол № 8.

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад-грудень, Том 75, 2020. 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 02. 12. 2020 р. Підписано до друку 09. 12. 2020 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. № 17634

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

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