

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 76, № 1

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

СІЧЕНЬ–ЛЮТИЙ

2021 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До 80-річчя професора Музиченка
Володимира Афанасійовича..... 3

До ювілею професора Заліської
Ольги Миколаївни 5

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Кабачна А. В., Даценко І. С.,
Гульня В. С. Дослідження асортименту
лікарських засобів для фармакотерапії
легеневої гіпертензії у дорослих на
фармацевтичному ринку України..... 8

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Чуловська З. І., Драпак І. В., Чабан Т. І.,
Матійчук В. С., Чабан І. Г.,
Огурцов В. В. Синтез і первинний
скринінг антиоксидантної активності
деяких 4-тіоксо- та 4-іміно- тiazолідин-
2-онів..... 17

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Баула О. П., Салій О. О.,
Бессарабов В. І., Герасимчук А. М.
Порівняльні дослідження кінетики
розчинення лікарських засобів на
основі клопидогрелю..... 26

Гордієнко О. І., Грошовий Т. А.
Вивчення впливу кількісних факторів
на фармакотехнологічні властивості
порошкових мас і таблеток із рослинними
екстрактами та ефірною олією..... 35

CONTENT

EVENTS, FACTS

On the occasion of the 80th Anniversary
birthday of the professor Muzychenko V. A.

On the occasion of the Anniversary
birthday of the professor Zaliska O. M.

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Kabachna A. V., Datsenko I. S.,
Hulpa V. S. Research of the range of
medication for pulmonary hypertension
pharmacotherapy in adults in the
pharmaceutical market of Ukraine.....

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Chulovska Z. I., Drapak I. V.,
Chaban T. I., Matiychuk V. S.,
Chaban I. G., Ogurtsov V. V. Synthesis
and primary screening of the
antioxidant activity of some 4-thioxo-
and 4-imino- thiazolidin-2-ones.....

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Baula O. P., Saliy O. O., Bessarabov V. I.,
Gerasimchuk A. M. Comparative
studies of the kinetics of dissolution
of medicines on the basis of
clopidogrel.....

Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A. Study
of the influence of quantitative factors
on pharmaco-technological properties
of powder masses and tablets with
plant extracts and essential oil.....

Бурлака Б. С. Оптимізація складу назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну-1 β 43

Коваль А. С. Вибір способу введення діючих речовин до складу основи крему для лікування акне і демодекозу..... 50

ФАРМАКОЛОГІЯ

Вринчану Н. О., Бухтіарова Т. А. Проблема резистентності мікроорганізмів – виклик людству..... 57

Малоштан Л. М., Чумак О. О., Безрукавий Є. А., Шаталова О. М. Вивчення антиексудативної та діуретичної активності шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези..... 72

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

Городнича О. Ю., Макух Х. І., Зіменковський А. Б. Вивчення перманентних проблем виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю..... 80

НЕКРОЛОГ

Пам'яті професора, доктора фармацевтичних наук Волоха Дмитра Степановича..... 91

Burlaka B. S. Optimization of the composition of a nasal medicine with interleukin-1 antagonist β

Koval A. S. The choice of method of introduction of active substances into the basis of the cream for the treatment of acne and demodecosis.....

ФАРМАКОЛОГІЯ

Vrynchanu N. O., Bukhtiarova T. A. The problem of resistance of microorganisms – challenge to humanity.....

Maloshtan L. N., Chumak O. O., Bezrukaviy Ye. A., Shatalova O. M. Research of antiexudative and diuretic activity of effervescent tablets with a spissum extract from *Betula* leaves.....

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

Horodnycha O. Yu., Makukh Kh. I., Zimenkovsky A. B. The study of permanent problems of pharmacist's protocol realization concerning wet cough

NECROLOGUE

Memory of the professor, doctor of pharmaceutical sciences Voloh D. S. ...



14 січня 2021 року святкує своє 80-річчя доктор фармацевтичних наук, професор Володимир Афанасійович Музиченко.

Музиченко В. А. – відомий педагог, науковець та громадський діяч. Трудову діяльність після закінчення у 1965 році фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту розпочав на посаді заступника керівника аптеки м. Пустомити Львівської області. У 1966 році скерований на роботу у Львівський медичний інститут. Протягом 1966–1967 років працював завід-

увачем токсикологічної лабораторії військової кафедри, з 1967 року – старший лаборант, а з 1968 року – аспірант кафедри фізичної хімії. Протягом 1967–1979 років працював на посаді асистента кафедри органічної хімії, вдало поєднуючи наукову та педагогічну діяльність. У 1972 році захистив кандидатську дисертацію, яка мала вагоме теоретичне і практичне значення в галузі фізико-хімічних особливостей похідних тіо-, ізотіоціанатів та біциклічних амінів. Із 1969 року за конкурсом обраний на посаду асистента кафедри органічної хімії Львівського медичного інституту, з 1980 року – доцент цієї самої кафедри. Упродовж 11 років (1979–1990 рр.) працював на посаді декана фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту. Зазначений період був одним із найуспішніших у житті факультету, а В. А. Музиченко долучився до всіх проєктів, які були реалізовані. Серед них будівництво гуртожитку № 8 фармацевтичного факультету та першої в Україні навчально-виробничої аптеки. У 1992 році захистив докторську дисертацію, впровадження результатів якої в Україні та за її межами дало змогу здійснити синтез 5-аміно-4-тіазолідонів як ефективних «лікоподібних молекул» в дизайні потенційних лікарських засобів. Як відомий хімік-органік, Музиченко В. А. вперше провів розширення тіазолідонового циклу з утворенням нових тіадіазандіонів, реалізував пріоритетні роботи з синтезу трихлорфосфазороданінів, дихлорангідридів амідифосфорної кислоти, вивчив механізми електрохімічного відновлення 5-ізонітрозно-4-тіазолідонів до 5-амінопохідних; кінетичними дослідженнями встановив механізми реакцій нітрузування 4-тіазолідонів та дослідив просторову будову продуктів реакції. За результатами наукової роботи запропонував препарат «Родамід» із протизапальними та ранозагоювальними властивостями. З 1994 року по цей час В. А. Музиченко є професором кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.

Впродовж 55 років роботи у вищому навчальному закладі В. А. Музиченко зарекомендував себе як фаховий педагог, блискучий лектор з органічної та біоорганічної хімії, кваліфікований спеціаліст в галузі хімії гетероциклічних сполук. Проф. Музиченко є ініціатором впровадження у навчальний процес інноваційних технологій, серед яких мультимедійні лекції, які можуть мати застосування у разі проведення відеоконференцій. Професор був одним з організаторів комп'ютерного класу з органічної хімії, який дав змогу впровадити новий навчально-методичний підхід у вивченні фармацевтичних дисциплін, зокрема програмне забезпечення, що працює в режимі навчання і тестування знань студентів.

Підготував 3 кандидатів фармацевтичних наук, є автором та співавтором понад 100 наукових та навчально-методичних праць, опублікованих як у вітчизняних, так і зарубіжних виданнях. Новизну та пріоритет результатів наукових досліджень проф. Музиченка В. А. захищено 20 авторськими свідоцтвами та патентами на винаходи. Серед навчально-методичних праць необхідно виділити посібник нової форми для студентів вищих медичних закладів «Біоорганічна хімія» (2009 р., Львів, Кварт).

Проф. Музиченко В. А. – авторитетний педагог, вчений, відомий своїми науковими працями та впровадженнями в галузі органічної та фармацевтичної хімії. Як знайомий науковець, проф. Музиченко В. А. виконував обов'язки експерта ВАК України та заступника голови спеціалізованої вченої ради у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Проф. Музиченко В. А. користується заслуженим авторитетом і пошаною серед студентів, колективу університету, фармацевтичної та медичної громадськості Львівщини, а також регіонів України.

Колективи фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, редакційної колегії «Фармацевтичного журналу», друзі і колеги щиро вітають Володимира Афанасійовича з його ювілеєм і бажають досягнути нові горизонти в його професійній діяльності.

ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА ЗАЛІСЬКОЇ ОЛЬГИ МИКОЛАЇВНИ



Ім'я Ольги Миколаївни Заліської, професора, доктора фармацевтичних наук, завідувачки кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відоме у фармацевтичній галузі не тільки в Україні, а й в Європі, США, Канаді, Великобританії, Китаї, Сінгапурі, Йорданії. Ольга Миколаївна захоплює цілеспрямованістю, добротою, справедливістю, своїм баченням світу, сучасним прогресивним мисленням, постійним розвитком уперед у світі науки, а також паралельно ділиться любов'ю, щирістю, мудрістю, турботою та життєвою наукою. Краса душі та високий професіоналізм, любов до фармації, мудрість та високоосвідченість – ось за що шанують колеги, провізори, фармацевти, фармакоекономісти та медичні спеціалісти Ольгу Миколаївну Заліську.

Народилася Ольга Заліська у місті Львові. Після навчання у ЗСШ № 42 міста Львова зі золотою медаллю вступила до фармацевтичного факультету (1988–1993 рр.) Львівського Ордена дружби народів медичного інституту (ЛНМУ імені Данила Галицького), який закінчила з червоним дипломом. Розпочала професійну діяльність у 1993 р. старшим лаборантом кафедри організації і економіки фармації з курсом технології ліків факультету післядипломної освіти; у 1994–1997 рр. – асистент кафедри. У червні 1997 р. успішно захистила кандидатську дисертацію. З 2001 р. по 2004 р. – доцент кафедри. У січні 2004 р. захистила докторську дисертацію на тему «Теоретичні основи та практичне використання фармакоекономіки в Україні» та отримала звання доктора фармацевтичних наук, із вересня 2004 р. – професор кафедри, диплом професора отримала у 2005 р. Із грудня 2012 р. по цей час – завідувачка кафедри організації і економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти. З травня 2015 р. сучасна назва кафедри – організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти.

Ольга Миколаївна вперше впровадила у вищу фармацевтичну школу України нову дисципліну «Фармакоекономіка» для до- і післядипломної освіти провізорів. Підготувала і видала 8 навчальних програм «Фармакоекономіка», (2001–2017 рр.), авторка 1 підручника та 5 навчальних посібників «Фармакоекономіка», затверджених МОЗ і МОН України у 2000, 2001, 2002, 2007, 2014 рр. для студентів фармацевтичних факультетів та провізорів у системі післядипломної освіти. Для практичної охорони здоров'я видала і впровадила методичні рекомендації МОЗ України «Використання фармакоекономічної оцінки лікарських засобів в Україні», Київ, 2002 р.; методичні рекомендації з фармакоекономіки – 2006, 2012, 2017 рр., інформаційні листи МОЗ і Укрмедпатентінформ України – 2003, 2006, 2010, 2012, 2017, 2019 рр.

Під керівництвом Ольги Миколаївни захищено та затверджено 7 кандидатів наук із фармакоекономічних досліджень, результати яких системно представляли на Світових і Європейських конгресах Міжнародного професійного товариства фармако-економічних досліджень ISPOR; підготувала 1 доктора наук із фармакоекономіки та оцінки медичних технологій, захист відбувся в Роттердамському університеті (Нідерланди, 2015 р.).

Професор Ольга Заліська була членкинею комісій, робочих груп МОЗ України з розроблення Національного переліку Основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (2004–2005 рр.); із референтного ціноутворення на ліки, впровадження оцінки медичних технологій в Україні (2013–2020 рр.).

Наукову вітчизняну діяльність уміло поєднує з міжнародною співпрацею: членкиня Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR із 2001 р., засновниця і Президентка Українського відділу Міжнародного товариства фармако-економічних досліджень ISPOR (2008–2017 рр.), керівниця Комітету з освіти країн Східної Європи ISPOR (2013–2016 рр.), заступниця керівника Освітнього комітету ISPOR Education Council (2017 – на даний час).

Ольга Миколаївна стажувалася за кордоном: фармакоекономіка (2001 р., Франція), оцінка медичних технологій (Вашингтон, Новий Орлеан, США, 2012–2013 рр.; Мілан, Італія, 2015 р.; Лозанна, Швейцарія, 2016 р., Балтімор, США, 2018 р.). Професор Ольга Миколаївна – організаторка 5 Світових Українських форумів ISPOR із фармакоекономіки та оцінки медичних технологій у США (Філадельфія, 2015 р., Вашингтон, 2016 р., Бостон, 2017 р., Балтімор, 2018 р., Новий Орлеан, 2019 р.). Голова та організаторка Українських форумів ISPOR із фармакоекономіки та оцінки медичних технологій на Європейських конгресах (Прага, 2010 р., Мадрид, 2011 р., Берлін, 2012 р., Дублін, 2013 р., Монреаль, 2014 р., Мілан, 2015 р., Відень, 2016 р., Глазго, 2017 р., Барселона, 2018 р., Варшава, 2019 р., Копенгаген, 2019 р.).

Під час Європейського конгресу Міжнародного професійного товариства фармако-економічних досліджень ISPOR у місті Копенгаген, Данія, у 2019 р. Ольга Миколаївна Заліська отримала подяку від директора Ненсі Берг (Nancy Berg) «За внесок у розвиток освітніх трендів із фармакоекономіки та HEOR у міжнародній спільноті».

На кафедрі з 2008 р. за ініціативи проф. О. М. Заліської під час передатестаційних циклів провізорів, циклів інтернатури проведено уже 32 науково-практичні конференції з фармакоекономіки та оцінки медичних технологій.

Проф. Ольга Миколаївна вміло поєднує перспективні напрями фармації, а саме завжди цікавиться практичною фармацією, оскільки бере активну участь під час передатестаційних циклів, циклів стажування провізорів 8 областей України: Волинської, Закарпатської, Івано-Франківської, Львівської, Рівненської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької.

Професор Ольга Миколаївна є автором 685 наукових праць, із них 5 навчальних посібників, 1 підручник «Фармакоекономіка», 6 методичних рекомендацій, більше 110 англomовних публікацій у журналі «Value in Health» та інших провідних міжнародних виданнях.

Багаторічна членкиня спеціалізованих Вчених рад при ЛНМУ імені Данила Галицького та при Національному фармацевтичному університеті. Офіційний опонент 7 докторських та 8 кандидатських дисертацій. Членкиня редколегій 4 журналів: Фармацевтичний журнал (Київ), Фармацевтичний часопис (Тернопіль), Соціальна фармація в охороні здоров'я (Харків), міжнародний журнал з фармакоекономіки Journal of Health Policy & Outcomes Research – JHPOR (Польща).

До Дня фармацевтичного працівника у 2020 р. від Львівської обласної ради Ольга Миколаївна нагороджена грамотою за багаторічну сумлінну працю, високий про-

фесіоналізм, вагомі здобутки у науково-педагогічній діяльності, значний особистий внесок у розвиток фармацевтичної галузі.

Ольга Миколаївна користується великою шаною, повагою у співробітників кафедри, фармацевтичного факультету та факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, науковців, практичних працівників фармації.

Ювілей Ольга Миколаївна зустрічає радісно, сповнена енергією, оптимізмом, новими ідеями та планами; і головне – чудова мама, яка оточена любов'ю трьох дітей та чоловіка, мамусі, брата та родиною.

З нагоди ювілею бажаємо Ользі Миколаївні Заліській багато років життя у міцному здоров'ї, любові, радості, щасті, родинному добробуті, життєвої енергії, творчої наснаги, цікавих наукових досліджень, нових талановитих здібних учнів. Дякуємо за Вашу працю, професіоналізм, патріотизм та внесок у розвиток фармацевтичної галузі України.

*Колектив кафедри організації і економіки фармації,
технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти
ЛНМУ імені Данила Галицького
Редакційна колегія «Фармацевтичного журналу»*

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

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

В. С. ГУЛЬПА (<https://orcid.org/0000-0001-7091-5677>), канд. фарм. наук, доцент

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

**ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ
ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДОРОСЛИХ НА
ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ**

Ключові слова: легенева гіпертензія у дорослих, аналіз фармацевтичного ринку, лікарські засоби, фармакотерапія

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

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

V. S. HULPA (<https://orcid.org/0000-0001-7091-5677>)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

**RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICATION FOR PULMONARY HYPERTENSION
PHARMACOTHERAPY IN ADULTS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE**

Key words: pulmonary hypertension in adults, pharmaceutical market analysis, drugs, pharmacotherapy

Термін «орфанні хвороби» або «хвороби-сироти» введено в обіг у 1983 р. у США із прийняттям законодавчого акту «Orphan Drug Act», яким було визначено 1 600 рідкісних хвороб невідомої етіології. Проблема діагностики та лікування цих хвороб в Україні визнана на державному рівні лише в 2014 р. із прийняттям Закону «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 15 квітня 2014 р. № 1213-VII [4].

Орфанні хвороби – це вроджені або набуті захворювання, які трапляються вкрай рідко – рідше ніж один випадок на 2 000 населення країни [4].

Перелік рідкісних захворювань визначено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 жовтня 2014 року № 778, який нараховує 275 захворювань, об'єднаних у 13 нозологічних груп. Цей перелік включає всі рідкісні захворювання, зареєстровані на території України. Первинна легенева гіпертензія, класифікована під кодом Orphan 182090 (МКХ-I27.0), у цьому переліку належить до групи V «Рідкісні хвороби системи кровообігу» [6].

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це група рідкісних захворювань, злоякісних за характером, які без оптимального лікування швидко призводять до летального результату [5]. Згідно з визначенням Європейського товариства кардіологів (2008 р.), ЛГ – це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії понад 25 мм рт. ст. та оцінюється за даними катетеризації правих відділів серця. Цей стан пов'язаний зі стійким підвищенням тиску в системі легеневої артерії та може бути зумовленим як збільшенням навантаження об'ємом на легеневу артерію, так і підвищеним опором легеневої артерії.

Це захворювання має не лише тяжкий і хронічний перебіг, але й супроводжується зниженням якості та скороченням тривалості життя пацієнтів. Такі хворі зазвичай потребують дороготаргетного, безперервного та позиттивного лікування.

Хоча ЛГ є невиліковною хворобою, в останнє десятиліття було досягнуто значного прогресу у вивченні цього захворювання та розробленні нових видів ліків, що призводить до істотного поліпшення в лікуванні цього захворювання [7].

Невпинне зростання захворюваності на ЛГ, пов'язане на 80% із генетичним фактором та не в останню чергу з несприятливими екологічними факторами, недостатньою номенклатурою зареєстрованих дієвих препаратів в Україні, дозволених до застосування в практиці лікування цього захворювання, створює певні труднощі в організації якісного фармацевтичного забезпечення дорослих хворих, які страждають на ЛГ. Вищезазначене свідчить про те, що дослідження асортиментної структури ЛЗ, що застосовують для лікування ЛГ у дорослих, на вітчизняному фармацевтичному ринку лікарських засобів (ЛЗ) є вельми актуальним.

Метою дослідження стало проведення аналізу асортименту ЛЗ для фармакотерапії ЛГ на сучасному фармацевтичному ринку України.

М а т е р і а л и т а м е т о д и д о с л і д ж е н н я

Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані на території України ЛЗ, що входять до протоколу лікування хворих на ЛГ. Як інформаційне джерело використано дані онлайн-ресурсів про формування державної політики в сфері охорони здоров'я в Україні: Національний перелік лікарських засобів, Державний реєстр основних лікарських засобів України, Державний формуляр лікарських засобів тощо. У процесі дослідження використано системно-оглядовий, графічний, документальний та маркетинговий методи дослідження [8–11].

Р е з у л ь т а т и д о с л і д ж е н н я т а о б г о в о р е н н я

В Україні зареєстровано наказом МОЗ України від 21 червня 2016 р. № 614 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Легенева гіпертензія у дорослих"», розробленого на основі адаптованої клінічної настанови «Легенева гіпертензія», яка ґрунтується на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у клінічних настановах [1].

Адапована клінічна настанова лікування дорослих хворих на ЛГ включає застосування антикоагулянтів (*Warfarinum*, *Rivaroxabanum*, *Apixabanum* або *Dabigatranum etaxilatum*), діуретиків (*Spironolactone*, *Furosemide*, *Toraseamide*), серцевих глікозидів (*Digoxinum*), блокаторів кальцієвих каналів (*Amlodipine*, *Diltiazem*, *Nifedipine*), простагландинів (*Iloprostum*, *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*), антагоністів рецепторів простагландинів (*Selexipagum*), антагоністів рецепторів ендотеліну (*Bosentanum*, *Ambrisentanum*, *Macitentan*), інгібіторів фосфодіестерази-5 (*Sildenafilum*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*), стимуляторів розчинної гуанілатциклази (*Riociguat*). Водночас в Україні досі не зареєстровані: *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum* [2].

Одночасно в Україні для фармакотерапії хворих на ЛГ застосовують лише 16 міжнародних непатентованих назв(МНН) ЛЗ із рекомендованих 23 [2].

Для детального вивчення цього сегмента ринку здійснено аналіз асортименту МНН, включених до Адапованої клінічної настанови і Уніфікованого клінічного протоколу, та діючих в Україні нормативних документах (табл. 1).

Перелік міжнародних непатентованих назв для лікування легеневої гіпертензії у дорослих хворих у нормативних документах (за АТХ – класифікацією)

№ з/п	МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Уніфікований клінічний протокол	Державний реєстр лікарських засобів України	Національний перелік основних лікарських засобів	Державний формуляр лікарських засобів (11 видання)
<i>I</i>	<i>B01A – Антитромботичні засоби</i>				
1	Варфарин (<i>Warfarinum</i>)	+	+	+	+
2	Рівароксaban (<i>Rivaroxabanum</i>)	+	+	–	–
3	Апіксабан (<i>Apixabanum</i>)	+	+	–	–
4	Дабігатран етаксілат (<i>Dabigatranum etaxilatum</i>)	+	+	–	–
5	Ілопрост (<i>Iloprostum</i>)	+	+	–	+
6	Епопростенол (<i>Epoprostenolum</i>)	+	–	–	–
7	Трепростиніл (<i>Treprostinil</i>)	+	–	–	–
8	Берапрост (<i>Beraprostum</i>)	+	–	–	–
9	Селексіпаг (<i>Selexipagum</i>)	+	–	–	–
<i>II</i>	<i>C03C – Сечогінні</i>				
1	Спіронолактон (<i>Spironolactone</i>)	+	+	+	+
2	Фуросемід (<i>Furosemide</i>)	+	+	+	+
3	Торасемід (<i>Torase mide</i>)	+	+	–	+
<i>III</i>	<i>C01A – Серцеві глікозиди</i>				
1	Дигоксин (<i>Digoxinum</i>)	+	+	+	+
<i>IV</i>	<i>C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини</i>				
1	Амлодипін (<i>Amlodipine</i>)	+	+	+	+
2	Дилтіазем (<i>Diltiazem</i>)	+	+	+	+
3	Ніфедипін (<i>Nifedipine</i>)	+	+	+	+
<i>V</i>	<i>C02K – інші антигіпертензивні засоби</i>				
1	Бозентан (<i>Bosentanum</i>)	+	+	–	–
2	Амбризентан (<i>Ambrisentanum</i>)	+	+	–	–
3	Ріюцигуат (<i>Riociguat</i>)	+	+	–	–
4	Мацитентан (<i>Macitentan</i>)	+	–	–	–
<i>VI</i>	<i>G04B – Інші засоби, що застосовують в урології, включаючи спазмолітики</i>				
1	Силденафіл (<i>Sildenafilum</i>)	+	+	+	+
2	Тадалафіл (<i>Tadalafilum</i>)	+	–	–	–
3	Варденафіл (<i>Vardenafilum</i>)	+	–	–	–

Примітка: наявний (+), відсутній (–).

Результати аналізу асортименту ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих на вітчизняному ринку свідчить, що не всі МНН для лікування цієї нозології є зареєстрованими на території України: *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*,

Macitentan, однак *Tadalafilum*, *Vardenafilum* зареєстровані в Україні для лікування еректильної дисфункції. Проте не всі МНН входять до Національного переліку основних лікарських засобів (*Rivaroxabanum*, *Apixabanum*, *Dabigatranum etaxilatum*, *Iloprostum*, *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Toracemide*, *Bosentanum*, *Ambrisentanum*, *Riociguat*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*) та Державного формуляра лікарських засобів (*Rivaroxabanum*, *Apixabanum*, *Dabigatranum etaxilatum*, *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Bosentanum*, *Ambrisentanum*, *Riociguat*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*), що зменшує фізичну та економічну доступність хворих на ЛГ до лікування новітніми ЛЗ. Препарати, які не внесено до цього реєстру, законодавчо обмежені до їх придбання самостійно закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти, а тільки централізовано МОЗ України.

Не менш важливою складовою процесу вивчення ринку є аналіз асортиментної політики на фармацевтичному ринку України. Показник асортиментної залежності від імпорту у вигляді співвідношення кількості відповідних торговельних назв (ТН) на фармацевтичному ринку України подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Асортиментна залежність ринку лікарських засобів для лікування дорослих хворих на легеневу гіпертензію в Україні

№ з/п	МНН для лікування дорослих хворих на ЛГ (за АТХ-класифікацією)	Кількість вітчизняних ТН ЛЗ	Кількість іноземних ТН ЛЗ
<i>I</i>	<i>B01A – Анти тромботичні засоби</i>	1	9
1	Варфарин (<i>Warfarinum</i>)	1	4
2	Рівароксабан (<i>Rivaroxabanum</i>)	0	1
3	Апіксабан (<i>Apixabanum</i>)	0	2
4	Дабігатран етаксілат (<i>Dabigatranum etaxilatum</i>)	0	1
5	Ілопрост (<i>Iloprostum</i>)	0	1
<i>II</i>	<i>C03C – Сечогінні</i>	15	16
1	Спіронолактон (<i>Spironolactone</i>)	2	4
2	Фуросемід (<i>Furosemide</i>)	4	5
3	Торасемід (<i>Toracemide</i>)	9	7
<i>III</i>	<i>C01A – Серцеві глікозиди</i>	3	0
1	Дигоксин (<i>Digoxinum</i>)	3	0
<i>IV</i>	<i>C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини</i>	14	14
1	Амлодипін (<i>Amlodipine</i>)	9	9
2	Дилтіазем (<i>Diltiazem</i>)	1	1
3	Ніфедипін (<i>Nifedipine</i>)	4	4
<i>V</i>	<i>C02K – інші антигіпертензивні засоби</i>	0	11
1	Бозентан (<i>Bosentanum</i>)	0	5
2	Амбризентан (<i>Ambrisentanum</i>)	0	3
3	Ріоцигуат (<i>Riociguat</i>)	0	3
<i>VI</i>	<i>G04B – Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики</i>	1	1
1	Силденафіл (<i>Sildenafilum</i>)	1	1

Із даних, наведених у табл. 2, випливає, що на фармацевтичному ринку України кількість ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих вітчизняного виробництва становить лише 40% (34), тоді як імпорتنі ЛЗ займають аж 60% (51) основного асортименту ЛЗ для необхідної фармакотерапії.

Фармацевтичний ринок України представлений великою кількістю зареєстрованих ТН ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп (рис. 1).

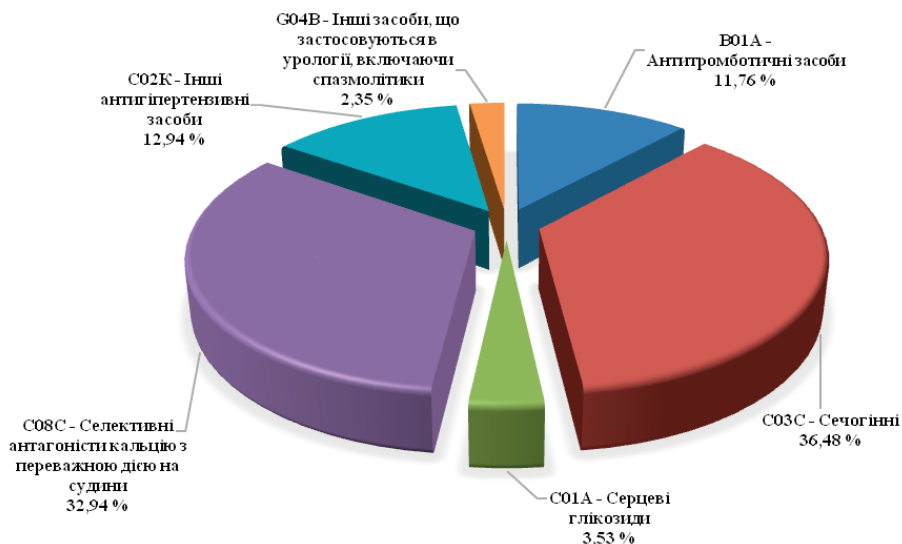


Рис. 1. Структура розподілу торговельних назв лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії у дорослих на фармацевтичному ринку України (за АТХ – класифікацією)

Тобто, на вітчизняному ринку більшість ТН препаратів представлена групою C03C – Сечогінні – 36,48%, C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини – 32,94%. Третє місце за кількістю зареєстрованих ТН ЛЗ в Україні займають C02K – Інші антигіпертензивні засоби – 12,94%, B01A – Антипротромботичні засоби – 11,76%. Найменшу кількість ТН ЛЗ зареєстровано серед C01A – Серцеві глікозиди – 3,53% та G04B – Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики – 2,35%.

Належне гарантування постачання населенню ЛЗ залежить сьогодні від багатьох факторів: від можливості розробки та виробництва основних груп фармацевтичних продуктів чи їх імпорту, до підвищення ефективності та фізичної та економічної доступності ліків. Проте в Україні, незважаючи на перманентне реформування медичного і фармацевтичного сектора, значна кількість проблем щодо формування збалансованої системи фармацевтичного забезпечення хворих на ЛГ не вирішена. Однією з найгостріших сьогодні є проблема імпортозалежності вітчизняного ринку ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих. Деякою мірою виключення становлять групи: C03C – Сечогінні, C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини, C01A – Серцеві глікозиди та G04B – Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики.

ЛЗ для лікування хворих на ЛГ представлено на вітчизняному фармацевтичному ринку виробниками таких іноземних країн: Німеччина – 16,56%, Індія – 12,89%. Проміжну позицію серед країн-експортерів ЛЗ для лікування ЛГ в Україні займають Франція, Польща, Словенія, Румунія, кожна з яких представляє біля 5,97% ТН ЛЗ. Інші країни, такі як Ірландія, Італія, Канада, Хорватія, Чеська Республіка, Болгарія, Боснія і Герцоговина, Грузія, Іспанія, Китай, Латвія, Туреччина, Фінляндія, Швейцарія постачають на вітчизняний ринок до 46,67% кількості ТН ЛЗ.

В Україні за кількістю ТН ЛЗ для лікування ЛГ у дослих хворих серед вітчизняних виробників домінуючі позиції займають ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», «ПАТ "Фармак"», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», ПАТ «Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"» та інші (рис. 2) [3].

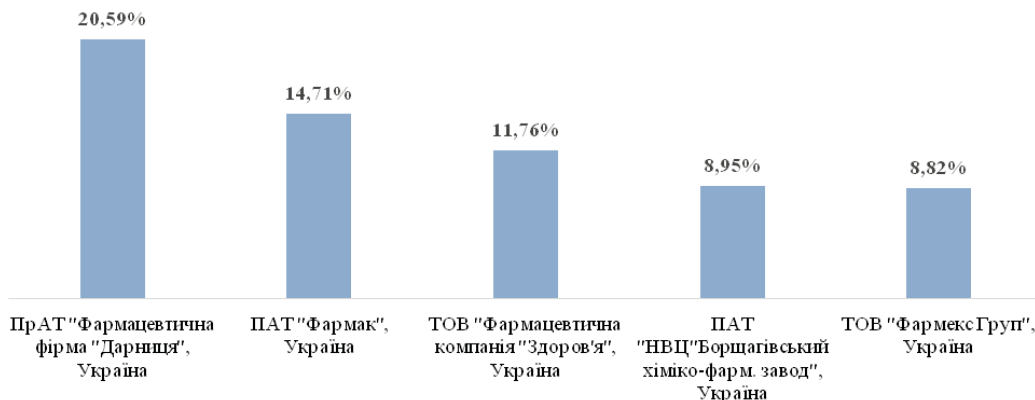


Рис. 2. Рейтинг вітчизняних виробників за кількістю торговельних назв лікарських засобів, що виробляють для лікування хворих на легеневу гіпертензію, %

Отже, проаналізований асортимент ЛЗ для лікування хворих на ЛГ, є недостатнім для здійснення належної фармакотерапії хворих на ЛГ. Тому його розширення за рахунок розроблення нових конкурентноздатних за ефективністю, безпечністю і ціною ЛЗ є вельми актуальною проблемою.

Висновки

1. Результат нашого дослідження показав, що на фармацевтичному ринку України відсутні ЛЗ на основі МНН (*Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*), рекомендовані Адаптованою клінічною настановою лікування дорослих хворих на ЛГ та Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих». Одночасно МНН *Rivaroxabanum*, *Apixabanum*, *Dabigatranum etaxilatum*, *Poprosum*, *Torasemide*, *Bosentanum*, *Ambrisentanum*, *Riociguat* включено до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих», є зареєстрованими на фармацевтичному ринку України, проте не внесено до Національного переліку основних лікарських засобів, що законодавчо обмежує можливість їх придбання закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти, а тільки централізовано МОЗ України.

2. Вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих хворих є імпортозалежним. Доля імпортних ЛЗ становить близько 60% основного асортименту ЛЗ для необхідної фармакотерапії.

3. Структура ЛЗ для лікування ЛГ у дорослих на вітчизняному фармацевтичному ринку за АТХ-класифікацією свідчить про те, що найбільшу питому вагу мають групи C03C – Сечогінні – 36,47%, C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини – 32,94%, C02K – Інші антигіпертензивні засоби – 12,94%, B01A – Антитромботичні засоби – 11,76%. Найменшу питому вагу мають групи C01A – Серцеві глікозиди – 3,53% та G04B – Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики – 2,35%.

4. Домінуючими вітчизняними виробниками ЛЗ для лікування дорослих хворих на ЛГ в Україні за кількістю ТН ЛЗ є ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"» – 20,59%, «ПАТ "Фармак"» – 14,71%, ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"» – 11,76%, ПАТ «Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"» – 8,95%.

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 21. 06. 2016 р. № 614 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при легеневій гіпертензії». – Режим доступу: https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ26125?an=2122&ed=2016_06_21
2. ДУ «Державний експертний центр МОЗ України». Адаптована клінічна настанова. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf
3. Державний реєстр лікарських засобів. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
4. КУ «Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики Запорізької обласної ради». – Режим доступу: <https://zoiaCMS.zp.ua/2020/07/14/orfanni-zahvorjuvannja/>
5. Д'Алонзо Г. Е., Барст Р. Ж., Айрес С. М. та ін. Вживання у пацієнтів із первинною легеневою гіпертензією: результати національного проспективного реєстру // Літопис внутрішніх хвороб. – 1991. – № 115 (5). – С. 343–349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
6. Наказ МОЗ України від 27. 10. 2014 р. № 778 «Про Затвердження переліку рідкісних (орфаних) захворювань». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>
7. Європейський легеневий фонд. – Режим доступу: <https://www.europeanlung.org/assets/files/ukrainian/pah-ukrainian.pdf>
8. Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Концептуальні основи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 35–43. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.04>
9. Яцкова Г. Ю., Максимович Н. М., Заліська О. М. Напрями оптимізації інформаційного забезпечення фармацевтичної профілактики при артеріальній гіпертензії // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>
10. Вишницька І. В., Трохимчук В. В. Маркетинговий аналіз окремих груп протидіабетичних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2017. – № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
11. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21. 06. 2016 r. № 614 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry lehenevii hipertenzii». – Rezhym dostupu: https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ26125?an=2122&ed=2016_06_21
2. DU «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy». Adaptovana klinichna nastanova. – Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf
3. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua>
4. KU «Oblasnyi informatsiino-analitychnyi tsentr medychnoi statystyky Zaporizkoi oblasnoi rady». – Rezhym dostupu: <https://zoiaCMS.zp.ua/2020/07/14/orfanni-zahvorjuvannja/>
5. D'Alonzo H. E., Barst R. Zh., Aires S. M. ta in. Vyzhyvannia u patsientiv iz pervynnoiu lehenevoiu hipertenzieiu: rezultaty natsionalnoho prospektynoho reiestru // Litopys vnutrishnikh khvorob. – 1991. – № 115 (5). – С. 343–349. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27. 10. 2014 r. № 778 «Pro Zatverdzhennia pereliku ridkisnykh (orfannykh) zakhvoriuvan». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>
7. Yevropeiskyi lehenevyi fond. – Rezhym dostupu: <https://www.europeanlung.org/assets/files/ukrainian/pah-ukrainian.pdf>
8. Soloviov S. O., Dziublyk I. V., Trokhymchuk V. V. Kontseptualni osnovy farmakoeconomichnoho analizu tekhnohii profilaktyky khronichnykh virusnykh infektsii // Farmats. zhurn. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 35–43. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.04>
9. Yatskova H. Yu., Maksymovych N. M., Zaliska O. M. Napriamy optymizatsii informatsiinoho zabezpechennia farmatsevtichnoi profilaktyky pry arterialnii hipertenzii // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – С. 31–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.03>
10. Vyshnytska I. V., Trokhymchuk V. V. Marketynhovi analiz okremykh hrup protydiabetychnykh likarskykh zasobiv, predstavlenykh na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy // Farmats. zhurn. – 2017. – № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
11. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

Надійшла до редакції 18 листопада 2020 р.

Прийнято до друку 22 січня 2021 р.

А. В. Кабачная (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>),
І. С. Даценко (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),
В. С. Гульпа (<https://orcid.org/0000-0001-7091-5677>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДОРОСЛИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: легенева гіпертензія у дорослих, аналіз фармацевтичного ринку, лікарські засоби, фармакотерапія
А Н О Т А Ц І Я

Легенева гіпертензія – це група рідкісних захворювань, злоякісних за характером, без оптимального лікування швидко призводять до летального результату. Такі хворі зазвичай потребують дороговартісного, безперервного та пожиттєвого лікування. Тому дослідження асортиментної структури лікарських засобів, що застосовують для лікування легеневої гіпертензії у дорослих, на вітчизняному фармацевтичному ринку є вельми актуальним.

Метою дослідження стало виконання аналізу асортименту лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії на сучасному фармацевтичному ринку України.

Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані на території України лікарські засоби, що входять до протоколу лікування хворих на легеневу гіпертензію. У процесі роботи використано системно-оглядовий, графічний, документальний та маркетинговий методи дослідження.

Результат дослідження свідчить, що на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські засоби на основі МНН *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*, рекомендовані Адаптованою клінічною настановою лікування дорослих хворих на легеневу гіпертензію та Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих». Одночасно МНН *Rivaroxabanum*, *Apixabanum*, *Dabigatranum etaxilatum*, *Iloprostum*, *Toraseamide*, *Bosentanum*, *Ambriesentanum*, *Riociguat* включено до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих», є зареєстрованими на фармацевтичному ринку України, проте не внесено до Національного переліку основних лікарських засобів, що законодавчо обмежує можливість їх придбання закладами охорони здоров'я за бюджетні кошти, а тільки централізовано МОЗ України. Структура лікарських засобів для лікування легеневої гіпертензії у дорослих за АТХ-класифікацією свідчить про те, що найбільшу питому вагу мають групи C03C – Сечогінні – 36,47%, C08C – Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини – 32,94%.

Імпортозалежність фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування легеневої гіпертензії досить висока і становить близько 60% кількості торгових назв лікарських засобів для фармакотерапії легеневої гіпертензії, що потребує досліджень у напрямках його розширення за рахунок імпортозаміщення та законодавчого врегулювання питань щодо підвищення доступності цієї групи лікарських засобів.

А. В. Кабачная (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>),
И. С. Даценко (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),
В. С. Гульпа (<https://orcid.org/0000-0001-7091-5677>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ВЗРОСЛЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Ключевые слова: легочная гипертензия у взрослых, анализ фармацевтического рынка, лекарственные средства, фармакотерапия
А Н Н О Т А Ц И Я

Легочная гипертензия – это группа редких заболеваний, злокачественных по характеру, без оптимального лечения быстро приводящих к летальному исходу. Такие больные обычно требуют дорогостоящего, непрерывного и пожизненного лечения. Поэтому исследование асортиментной структуры лекарственных средств, применяемых для лечения легочной гипертензии у взрослых, на отечественном фармацевтическом рынке является весьма актуальным.

Целью исследования стало проведение анализа ассортимента лекарственных средств для фармакотерапии легочной гипертензии на современном фармацевтическом рынке Украины.

Объектом исследования была информация о зарегистрированных на территории Украины лекарственных средствах, входящих в протокол лечения больных легочной гипертензией. В процессе работы использованы системно-обзорный, графический, документальный и маркетинговый методы исследования.

Результат исследования показал, что на фармацевтическом рынке Украины отсутствуют лекарственные средства на основе МНН *Epoprostenolum*, *Treprostinil*, *Beraprostum*, *Selexipagum*, *Macitentan*, *Tadalafilum*, *Vardenafilum*, рекомендованные Адаптированным клиническим руководством лечения взрослых больных легочной гипертензией и Унифицированным клиническим протоколом экстренной, первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Легочная гипертензия у взрослых». Лекарственные средства на основе МНН *Rivaroxabanum*,

Apixabanum, Dabigatranum etaxilatum, Iloprostum, Torasemide, Bosentanum, Ambrisentanum, Riociguat включены в Унифицированный клинический протокол экстренной, первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Легочная гипертензия у взрослых», являются зарегистрированными на фармацевтическом рынке Украины, однако не внесены в Национальный перечень основных лекарственных средств, что законодательно ограничивает возможность их приобретения учреждениями здравоохранения за бюджетные средства, а только централизованно МЗ Украины. Структура лекарственных средств для лечения легочной гипертензии у взрослых по АТХ-классификации свидетельствует о том, что наибольший удельный вес имеют группы C03C – Мочегонные – 36,47%, C08C – Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды – 32,94%.

Импортозависимость фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения легочной гипертензии достаточно высока и составляет около 60% количества торговых названий лекарственных средств для фармакотерапии легочной гипертензии, что требует исследований в направлении его расширения за счет импортозамещения и законодательного урегулирования вопросов по повышению доступности этой группы лекарственных средств.

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

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

V. S. Hulpa (<https://orcid.org/0000-0001-7091-5677>)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICATION FOR PULMONARY HYPERTENSION PHARMACOTHERAPY IN ADULTS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: pulmonary hypertension in adults, analysis of the pharmaceutical market, drugs, pharmacotherapy

A B S T R A C T

Pulmonary hypertension (PH) is a group of rare diseases, malignant in nature, without optimal treatment quickly lead to death. Such patients usually require expensive, continuous and lifelong treatment. Therefore, the study of the assortment structure of drugs used for the treatment of drugs in adults in the domestic market of medicines (drugs) is very relevant.

The aim of the study was to analyze the range of drugs for the pharmacotherapy of drugs in the modern pharmaceutical market of Ukraine. The object of the study was information on drugs registered in Ukraine, which are included in the protocol of treatment of patients with PH. In the process of research, system-review, graphic, documentary and marketing research methods were used. The result of the study showed that in the pharmaceutical market of Ukraine there are no drugs based on INN *Epoprostenolum, Treprostinil, Beraprostum, Selixipagum, Macitentan, Tadalafilum, Vardenafilum*, recommended by the Adapted clinical guidelines for the treatment of adult patients with PH and Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (hypersensitivity) medical care «Pulmonary hypertension in adults». Simultaneously INN *Rivaroxabanum, Apixabanum, Dabigatranum etaxilatum, Iloprostum, Torasemide, Bosentanum, Ambrisentanum, Riociguat* are included in the Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (hypersensitivity) medical care «Pulmonary hypertension in adults» and tertiary (hypersensitivity) Ukraine, however, are not included in the National List of Essential Medicines, which legally limits the possibility of their purchase by health care institutions for budget funds, but only centrally by the Ministry of Health of Ukraine. The structure of drugs for the treatment of PH in adults according to the ATX classification indicates that the largest share have groups C03C – Diuretics – 36.47%, C08C – Selective calcium antagonists with a predominant effect on blood vessels – 32.94%.

The import dependence of the pharmaceutical market of medication for PH treatment is relatively high and constitutes about 60% of the number of trade names of medication for PH pharmacotherapy that needs research in the directions of its expansion through import substitution and legislative settlement of questions of improving the accessibility of this medication group.

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

(Даценко І. С.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.012.1:547.789.1

DOI: 10.32352/0367-3057.1.21.02

3. І. ЧУЛОВСЬКА¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

І. В. ДРАПАК¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>) д-р фарм. наук,

Т. І. ЧАБАН¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>) канд. фарм. наук,

В. С. МАТИЙЧУК² (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>) д-р хім. наук,

І. Г. ЧАБАН¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>) канд. фарм. наук,

В. В. ОГУРЦОВ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>) канд. фарм. наук

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ І ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ 4-ТІОКСО- ТА 4-ІМІНО- ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

Ключові слова: органічний синтез, 4-тіоксотіазолідин-2-они, 4-імінотіазолідин-2-они, антиоксидантна активність

Z. I. CHULOVSKA¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

I. V. DRAPAK¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

T. I. CHABAN¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

V. S. MATIYCHUK² (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),

I. G. CHABAN¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),

V. V. OGURTSOV¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Ivan Franko National University of Lviv

SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME 4-THIOXO- AND 4-IMINO- THIAZOLIDIN-2-ONES

Key words: organic synthesis, 4-thioxothiazolidin-2-one, 4-iminothiazolidin-2-one, antioxidant activity

Відомо, що в результаті метаболічних перетворень речовин в організмі людини в реакціях пероксидного окиснення ліпідів, при метаболізмі різних препаратів та впливі зовнішніх факторів утворюються активні форми кисню (АФК) [1]. Утворившись в організмі, АФК вступають у взаємодію зі структурами клітини, супроводжуючи, таким чином, розвиток патологічних процесів при багатьох захворюваннях [2]. У нормі регуляція продукції активованих кисневих метаболітів і вільних радикалів у тканинах і органах людини здійснюється антиоксидантною системою, яка включає в себе сполуки різної хімічної природи [3]. Незважаючи на її високу ефективність, вона не завжди здатна захистити організм людини від розвитку оксидантного стресу. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних антиоксидантних засобів.

На сьогодні речовини, що містять нітрогеновмісні гетероциклічні фрагменти, чисельно займають перше місце в загальному арсеналі лікоподібних молекул, які в подальшому можуть використовуватися як перспективні субстанції для розроблення нових високоефективних лікарських засобів. Тіазолідинони є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних таких гетероциклічних систем, оскільки мають широкий спектр біологічної активності [4, 5]. Серед цього класу органічних сполук добре вивчено похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), тіазолідин-2,4-діону та 2-імінотіазолідин-4-ону (псевдотіогідантоїну) [4, 5]. У той самий час похідні 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону залишаються менш дослідженими, кількість методів їх синтезу обмежена, а біологічну активність вивчали тільки в останні два десятиліття. Зокрема, повідомлялося про протипухлинну [6, 7], анти-мікробну [7, 8], протизапальну [9] та антитрипанасомну [10] активність. Виходячи з вищевикладеного, синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-онів із наступним дослідженням їхньої антиоксидантної активності є цікавим і актуальним напрямом.

© Колектив авторів, 2021

Метою нашої роботи став синтез деяких C^5 -заміщених похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону, а також виконання первинного скринінгу їхньої антиоксидантної активності.

Матеріали та методи дослідження

Хімічна частина

Об'єктами дослідження були 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації зазначених скафолдів за положенням C^5 тіазолідинового циклу. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР 1H -спектроскопію та елементний аналіз. Спектри ЯМР 1H знімали на Varian Mercury VX-400» (США), робоча частота – 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим ($\pm 0,3\%$).

Загальна методика одержання 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (I–5). Розчин, що містив 0,01 моль діазотованого відповідного аміну поступово додавали до розчину, що складався з 0,01 моль 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону чи 3-феніл-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону в 10 мл діоксану за температури нижче $2^\circ C$, що призводило до утворення дрібнокристалічного червоного, оранжевого чи жовтого осаду. Опісля реакційну суміш підкислювали HCl і залишали на кілька годин, після чого осад відфільтровували та перекристалізовували з метанолу.

5-[(3-Бromo-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (1). Вихід – 69%, $T_{\text{топл}}$ 194–195 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 7.19–7.23 (м, 1H, C_6H_4), 7.31 (д, 2H, $J = 6.3$ Гц, C_6H_4), 7.50 (с, 1H, C_6H_4), 11.18 (с, 1H, $NH-C_6H_4$), 13.63 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $C_9H_6BrN_3OS_2$: C, 34.19; H, 1.91; N, 13.29. Знайдено, %: C, 34.25; H, 1.88; N, 13.40.

4-[N'-(2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразино]-бензойна кислота (2). Вихід – 72%, $T_{\text{топл}}$ 202–203 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 7.40 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, C_6H_4), 7.93 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, C_6H_4), 11.29 (с, 1H, $NH-C_6H_4$), 12.57 (с, 1H, COOH), 13.73 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $C_{10}H_7N_3O_3S_2$: C, 42.70; H, 2.51; N, 14.94. Знайдено, %: C, 42.65; H, 2.50; N, 14.86.

4-[N'-(2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразино]-бензенсульфонамід (3). Вихід – 79%, $T_{\text{топл}}$ 165 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 7.21 (с, 3H, NH_2), 7.44 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, C_6H_4), 7.80 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, C_6H_4), 11.30 (с, 1H, $NH-C_6H_4$), 13.77 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $C_9H_8N_4O_3S_3$: C, 34.17; H, 2.55; N, 17.71. Знайдено, %: C, 34.41; H, 2.49; N, 17.63.

5-[(4-Етоксі-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (4). Вихід – 65%, $T_{\text{топл}}$ 192–193 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 1.31 (т, 3H, $J = 6.9$ Гц, OCH_2CH_3), 3.96–4.02 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.94 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 7.29 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 11.10 (с, 1H, $NH-C_6H_4$), 13.48 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $C_{11}H_{11}N_3O_2S_2$: C, 46.96; H, 3.94; N, 14.93. Знайдено, %: C, 47.03; H, 4.02; N, 14.85.

4-[N'-(2-оксо-3-феніл-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразино]-бензойна кислота (5). Вихід – 65%, $T_{\text{топл}}$ 165–167 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 7.30–7.45 (м, 8H, $C_6H_4 + C_6H_5$), 7.97 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, C_6H_4), 11.54 (с, 1H, $NH-C_6H_4$), 12.76 (с, 1H, COOH). Обчислено, %: $C_{16}H_{11}N_3O_3S_2$: C, 53.77; H, 3.10; N, 11.76. Знайдено, %: C, 53.64; H, 3.07; N, 11.69.

5-Етоксиметилен-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (6). 0,02 моль 4-тіоксотіазолідин-2-ону, 6 мл етилортоформіату та 10 мл оцтового ангідриду нагрівають на киплячій водяній бані протягом 1 год. Осад, що випав після охолодження, промивають ацетатною кислотою і водою. Перекристалізовують з ацетатної кислоти. Вихід – 55%, $T_{\text{топл}}$ 212–213 $^\circ C$. Спектр ЯМР 1H : 1.31 (т, 3H, $J = 7.0$ Гц, OCH_2CH_3), 3.76 (с, 3H, CH_3), 4.22–4.27 (м, 2H, OCH_2CH_3), 6.97 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 7.59 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 8.23 (с, 1H, CH), 10.14 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $C_{13}H_{14}N_2O_3S$: C, 56.10; H, 5.07; N, 10.06. Знайдено, %: C, 56.23; H, 5.11; N, 10.02.

Загальна методика одержання 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-онів (7–12). До 15 мл ацетатної кислоти вносять 0,005 моль відповідного 4-ариліміно-тіазолідин-2-ону, 0,005 моль відповідного ароматичного альдегіду та декілька крапель моноаміноетанолу. Суміш кип'яють упродовж 30 хв. Кристалічний осад, що випав після охолодження, відфільтровують, промивають водою та висушують. Одержані сполуки перекристалізують з ацетатної кислоти.

5-Бензиліден-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (7). Вихід – 71%, $T_{\text{топл}}$ 236–237 °С. Спектр ЯМР ^1H : 3.79 (с, 3H, CH_3), 7.02 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 7.48 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц, C_6H_5), 7.56 (т, 2H, $J = 7.4$, 7.9 Гц, C_6H_5), 7.62 (д, 2H, $J = 7.7$ Гц, C_6H_5), 7.71 (д, 2H, $J = 9.0$ Гц, C_6H_4), 8.11 (с, 1H, CH), 10.72 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 65.79; H, 4.55; N, 9.03. Знайдено, %: C, 65.88; H, 4.49; N, 9.11.

4-[5-(3-Нітро-бензиліден)-2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно]-бензойна кислота (8). Вихід – 65%, $T_{\text{топл}}$ 242–243 °С. Спектр ЯМР ^1H : 7.87 (т, 1H, $J = 8.0$, 7.9 Гц, C_6H_5), 7.97–8.06 (м, 5H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_5$), 8.33 (с, 2H, C_6H_4), 8.41 (с, 1H, CH), 11.04 (с, 1H, NH), 12.98 (с, 1H, COOH). Обчислено, %: $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 55.28; H, 3.00; N, 11.38. Знайдено, %: C, 55.19; H, 2.95; N, 11.44.

4-[5-(4-Гідрокси-3-метокси-бензиліден)-2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно]-бензойна кислота (9). Вихід – 70%, $T_{\text{топл}} > 260$ °С з розклад. Спектр ЯМР ^1H : 3.86 (с, 3H, CH_3), 6.98 (д, 1H, $J = 7.9$ Гц, C_6H_3), 7.16 (д, 2H, $J = 8.0$ Гц, C_6H_4), 7.96–8.03 (м, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_3$), 8.12 (с, 1H, CH), 9.95 (с, 1H, OH), 10.75 (с, 1H, NH), 12.80 (с, 1H, COOH). Обчислено, %: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 58.37; H, 3.81; N, 7.56. Знайдено, %: C, 58.35; H, 3.77; N, 7.48.

5-Бензиліден-4-(4-хлоро-феніліміно)-тіазолідин-2-он (10). Вихід – 80%, $T_{\text{топл}}$ 247–248 °С. Спектр ЯМР ^1H : 7.26 (т, 1H, $J = 7.4$ Гц, C_6H_5), 7.44–7.50 (м, 2H, C_6H_5), 7.57 (т, 2H, $J = 7.3$, 7.8 Гц, C_6H_5), 7.64 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц, C_6H_4), 7.81 (д, 2H, $J = 7.7$ Гц, C_6H_4), 8.17 (с, 1H, CH), 10.79 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 61.05; H, 3.52; N, 8.90. Знайдено, %: C, 60.90; H, 3.56; N, 8.85.

4-(2-Гідрокси-феніліміно)-5-(4-нітро-бензиліден)-тіазолідин-2-он (11). Вихід – 80%, $T_{\text{топл}}$ 249–250 °С. Спектр ЯМР ^1H : 6.89 (т, 1H, $J = 7.6$, 7.5 Гц, 2-OH- C_6H_4), 6.99 (д, 1H, $J = 8.0$ Гц, 2-OH- C_6H_4), 7.19 (т, 1H, $J = 7.9$, 7.5 Гц, 2-OH- C_6H_4), 7.43 (д, 1H, $J = 7.4$ Гц, 2-OH- C_6H_4), 7.84 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц, 4- NO_2 - C_6H_4), 8.21 (с, 1H, CH), 8.37 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, 4- NO_2 - C_6H_4), 9.88 (с, 1H, OH), 10.59 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 56.30; H, 3.25; N, 12.31. Знайдено, %: C, 56.26; H, 3.27; N, 12.40.

4-(4-Гідрокси-феніліміно)-5-(5-нітро-фуран-2-ілметилден)-тіазолідин-2-он (12). Вихід – 66%, $T_{\text{топл}} > 260$ °С з розклад. Спектр ЯМР ^1H : 6.83 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, C_6H_4), 7.15 (д, 2H, $J = 4.0$ Гц, фуран), 7.61 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, C_6H_4), 7.81 (д, 2H, $J = 3.9$ Гц, фуран), 8.06 (с, 1H, CH), 9.56 (с, 1H, OH), 10.75 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 50.76; H, 2.74; N, 12.68. Знайдено, %: C, 50.65; H, 2.80; N, 12.72.

Фармакологічна частина (антиоксидантна (радикалпоглинальна) активність (РПА))

РПА сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [12–15]. Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 ммоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 ммоль/л). Суміш перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вносили в кювету фотоколориметра і визначали його оптичну густину ($\lambda = 517$ нм). РПА сполук обчислювали за формулою:

$$\text{РПА} = \frac{A_{\text{ДФПГ}} - A_s}{A_{\text{ДФПГ}}} \cdot 100 \%,$$

де $A_{\text{ДФПГ}}$ – оптична густина розчину вільного радикала ДФПГ (135 ммоль/л);
 A_s – оптична густина розчину ДФПГ із речовиною.

Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА = 24,7%). Вимірювання здійснювали тричі з незалежними аліквотами. Відносні відхилення не перебільшували 7%.

Результати дослідження та обговорення

Синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно-тіазолідин-2-онів. Одним із найпоширеніших методів, який вважається традиційним способом одержання 4-тіазолідинонів, є реакції [2+3]-циклоконденсації [4]. Одержані у цій реакції тіазолідин-2,4-діон та 3-феніл-тіазолідин-2,4-діон було введено у реакцію тіонування пентасульфідом фосфору, що дало змогу одержати раніше описані 4-тіоксотіазолідин-2-они [11]. Зазначені скафолди було використано як метиленактивні сполуки в реакції азосполучення з солями арилдіазонію, що призвело до одержання відповідних 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (**1–5**). Оптимальними умовами одержання речовин **1–5** є проведення реакції у середовищі діоксану за температури нижче 2 °С (рисунок).

Наступний етап синтетичної частини роботи полягав у проведенні структурної модифікації одержаних під час взаємодії 4-тіоксотіазолідин-2-ону з відповідними амінами 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів [6, 9]. Лабільність та СН-кислотність метиленової групи в положенні С⁵ у зазначених сполуках було використано нами для конденсації за положенням С⁵ тіазолідинового циклу. У випадку взаємодії 4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-ону з етилформіатом у середовищі оцтового ангідриду було отримано відповідний 5-етоксиметил-4-(4-метокси-феніліміно)-тіазолідин-2-он (**6**). Реакція Кньюенагеля 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів із відповідними альдегідами проходила у ацетатній кислоті з використанням як каталізатора моноаміноетанолу та призвела до одержання відповідних 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-онів (**7–12**) (рисунок).

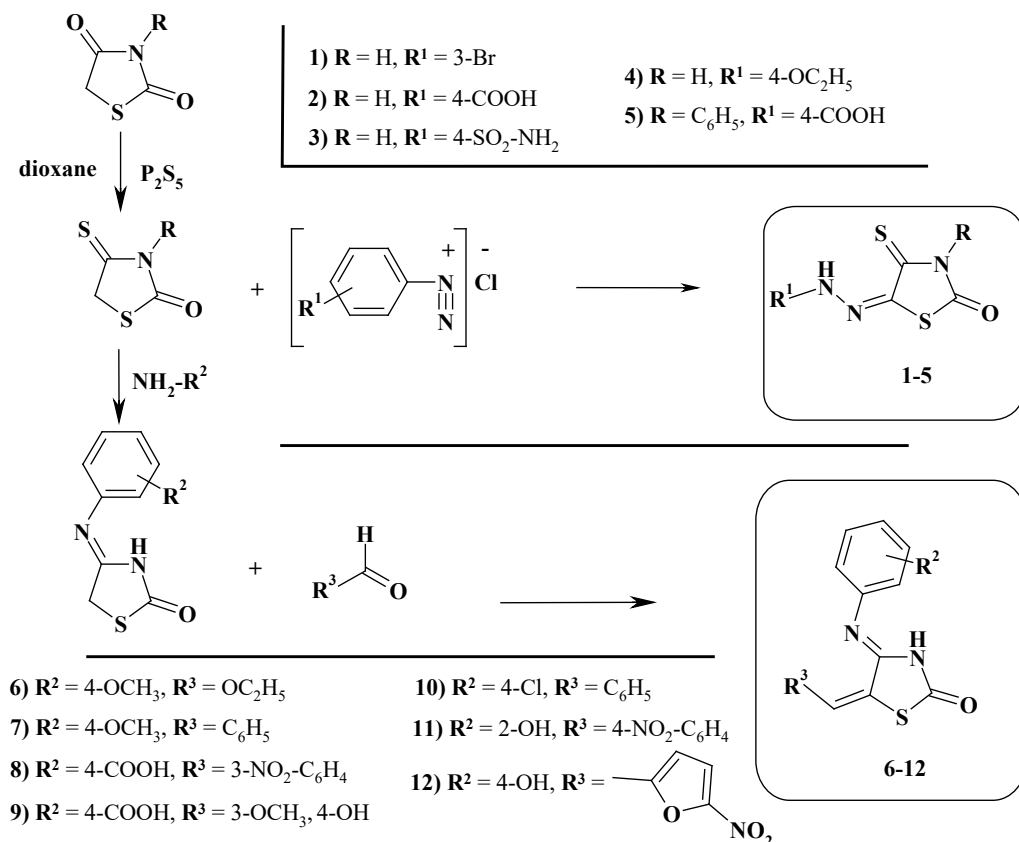


Рис. Синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно-тіазолідин-2-онів (**1–12**)

Склад і будову сполук **1–12** підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР ^1H -спектроскопії. Для спектрів ЯМР ^1H усіх синтезованих сполук характерним є відсутність сигналу метиленової групи порівняно з базовими скафолдами, що підтверджує проходження реакцій за положенням C^5 . Наявність екзоциклічної NH -групи, яка підтверджує одержання цільових сполук **1–5** за реакцією азосполучення у гідрозо-формі, можна спостерігати у вигляді синглету в області 11.10–11.54 м. ч. Для спектрів ЯМР (**6–12**) характерним є наявність сигналу метиліденової групи в діапазоні 8.06–8.41 м. ч. Ендоциклічна NH група тіазолідинового циклу для сполук **1–4** та **6–12** характеризується синглетом при 10.14–13.77 м. ч. Ароматичні радикали у положеннях 3, 4 та 5 тіазолідинового циклу спостерігаються у вигляді системи синглетів, дублетів, триплетів та мультиплетів в доволі широких межах при 6.89–8.37 м.ч.

Антиоксидантна (радикалпоглинальна) активність синтезованих сполук. Антиоксидантну активність сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [12–15]. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла за 517 нм. У присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикала дає змогу визначати РПА сполук (таблиця). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту.

Т а б л и ц я

Значення поглинання і оптична густина досліджуваних сполук

Сполука або стандарт	Оптична густина	РПА, %	Сполука або стандарт	Оптична густина	РПА, %
Контроль	$0,770 \pm 0,035$	–	7	$0,669 \pm 0,015$	13,1
1	$0,676 \pm 0,025$	12,2	8	$0,622 \pm 0,020$	19,2
2	$0,627 \pm 0,020$	18,6	9	$0,584 \pm 0,015$	24,2
3	$0,721 \pm 0,030$	6,4	10	$0,679 \pm 0,025$	11,8
4	$0,715 \pm 0,030$	7,1	11	$0,575 \pm 0,015$	25,3
5	$0,675 \pm 0,025$	12,4	12	$0,671 \pm 0,025$	12,9
6	$0,699 \pm 0,025$	9,2	аскорбінова кислота	$0,580 \pm 0,015$	24,7

Як бачимо з таблиці, синтезовані сполуки проявляють різну антиоксидантну активність – від практично повної її відсутності до виразного антиоксидантного ефекту. Зокрема активність сполук **9** та **11** становить 24,2%, та 25,3% відповідно, що за показниками активності наближається до або перевищує використовуваний стандарт порівняння аскорбінову кислоту. Ще дві речовини проявили середній рівень, зокрема для сполуки **2** величина активності становила 18,6%, а для сполуки **8** – 19,2%. Антиоксидантна дія решти синтезованих сполук є низькою порівняно зі стандартом, % РПА для них знаходяться в межах 6,4–13,1%.

В и с н о в к и

1. На основі реакції азосполучення проведено структурну модифікацію відповідних 4-тіоксотіазолідин-2-онів та одержано відповідні 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксотіазолідин-2-они (**1–5**).

2. Шляхом структурної модифікації відповідних 4-ариліміно-тіазолідин-2-онів за положенням C^5 тіазолідинового циклу синтезовано 5-етоксиметиле-4-(4-метоксифеніліміно)-тіазолідин-2-он (**6**) та 5-ариліден-4-ариліміно-тіазолідин-2-они (**7–12**).

3. Будову одержаних сполук та інтерпретацію здійснених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР ^1H -спектроскопією.

4. У процесі вивчення антиоксидантної активності виділено 2 високоактивні сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують аскорбінову кислоту.

Список використаної літератури

1. Adwas A. A., Elsayed A. S. E., Azab A. E. et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body // J. Applied Biotechnol. Bioengineering. – 2019. – V. 6, N 1 – P. 43–47. <http://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
2. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects // Antioxidants. – 2020. – V. 9. – P. 852–857. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
3. Kumari N., Haider R., Pathak A. et al. Medicinal prospects of antioxidants: A review // Europ. J. Med. Chem. – 2019. – V. 178 – P. 687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
4. Kaur S., Ramandeep M., Rohit K. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review // Bioorganic Chem. – 2017. – V. 75. – P. 406–423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
5. Kaminsky D., Kryshchyslyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // Europ. J. Med. Chem. – 2017. – V. 140. – P. 542–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B. et al. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // J. Med. Chem. – 2015. – V. 11, N 6. – P. 517–530. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150211112049>
7. Gouveia A., De Oliveira M., De Oliveira T. et al. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones // Europ. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44. – P. 2038–2043. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.006>
8. Derkach G., Golota S., Zasidko V. et al. The synthesis and the study of antimicrobial properties of 5-r, r'-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2, 4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one // J. Organic Pharmac. Chem. – 2016. – V. 14. – P. 32–37.
9. Liaras K., Fesatidou M., Geronikaki A. Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors // Molecules. – 2018. – V. 23. – P. 685–693. <https://doi.org/10.3390/molecules23030685>
10. Holota S., Kryshchyslyn A., Derkach H. et al. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity // Bioorganic Chem. – 2019. – V. 86. – P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>
11. Badawya M., Metwalli N., Okpya D. et al. Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives // J. Sulfur Chem. – 2015. – V. 36. – P. 511–525. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1065405>
12. Барчина О. І., Геращенко І. В., Суховєєв В. В. та ін. Синтез та антиоксидантна активність похідних 4,6-біс-(етиламіно)-2-ацилтіотриазинів-1,3,5 // Фармац. журн. – 2011. – Т. 2. – С. 56–57. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_2_12
13. Blois M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // Nature. – 1958. – V. 181. – P. 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
14. Xie J., Schaich K. Re-evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity // J. Agricultural and Food Chem. – 2014. – V. 62. – P. 4251–4260. <https://doi.org/10.1021/jf500180u>
15. Yeo J., Shahidi F. Revisiting DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay as a useful tool in antioxidant evaluation: a new IC100 concept to address its limitations // J. Food Bioactives. – 2019. – V. 7. – P. 36–42. <https://doi.org/10.31665/JFB.2019.7196>

References

1. Adwas A. A., Elsayed A. S. E., Azab A. E. et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body // J. Applied Biotechnol. Bioengineering. – 2019. – V. 6, N 1 – P. 43–47. <http://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
2. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects // Antioxidants. – 2020. – V. 9. – P. 852–857. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
3. Kumari N., Haider R., Pathak A. et al. Medicinal prospects of antioxidants: A review // Europ. J. Med. Chem. – 2019. – V. 178 – P. 687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
4. Kaur S., Ramandeep M., Rohit K. et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review // Bioorganic Chem. – 2017. – V. 75. – P. 406–423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
5. Kaminsky D., Kryshchyslyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // Europ. J. Med. Chem. – 2017. – V. 140. – P. 542–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B. et al. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // J. Med. Chem. – 2015. – V. 11, N 6. – P. 517–530. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150211112049>

7. Gouveia A., De Oliveira M., De Oliveira T. et al. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones // *Europ. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 2038–2043. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.006>

8. Derkach G., Golota S., Zsidko V. et al. The synthesis and the study of antimicrobial properties of 5-r, r'-aminomethylene derivatives of thiazolidine-2, 4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one // *J. Organic Pharmac. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 32–37.

9. Liaras K., Fesatidou M., Geronikaki A. Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – P. 685–693. <https://doi.org/10.3390/molecules23030685>

10. Holota S., Kryshchyslyn A., Derkac H. et al. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity // *Bioorganic Chem.* – 2019. – V. 86. – P. 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>

11. Badawya M., Metwalli N., Okpya D. et al. Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives // *J. Sulfur Chem.* – 2015. – V. 36. – P. 511–525. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1065405>

12. Barchyna O. I., Herashchenko I. V., Sukhovieiev V. V. et al. Cyntez ta antyoksydantna aktyvnist pokhidnykh 4,6-bis-(etylamo)-2-atsyltiotryazyniv-1,3,5 // *Farmats. zhurn.* – 2011. – T. 2. – S. 56–57. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_2_12

13. Blois M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // *Nature.* – 1958. – V. 181. – P. 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>

14. Xie J., Schaich K. Re-evaluation of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Free Radical (DPPH) Assay for Antioxidant Activity // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2014. – V. 62. – P. 4251–4260. <https://doi.org/10.1021/jf500180u>

15. Yeo J., Shahidi F. Revisiting DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) assay as a useful tool in antioxidant evaluation: a new IC100 concept to address its limitations // *J. Food Bioactives.* – 2019. – V. 7. – P. 36–42. <https://doi.org/10.31665/JFB.2019.7196>

Надійшла до редакції 18 січня 2021 р.

Прийнято до друку 26 січня 2021 р.

3. І. Чуловська¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),

І. В. Драпак¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

Т. І. Чабан¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

В. С. Матійчук² (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),

І. Г. Чабан¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),

В. В. Огурцов¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ І ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ 4-ТІОКСО- ТА 4-ІМІНО- ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

Ключові слова: органічний синтез, 4-тіоксотіазолідин-2-они, 4-імінотіазолідин-2-они, антиоксидантна активність

А Н О Т А Ц І Я

Відомо, що в результаті метаболічних перетворень речовин в організмі людини в реакціях перексидного окиснення ліпідів утворюються активні форми кисню. У нормі регуляція продукції активованих кисневих метаболітів і вільних радикалів у тканинах і органах людини здійснюється антиоксидантною системою. Незважаючи на її високу ефективність, вона не завжди здатна захистити організм людини від розвитку оксидантного стресу. Тіазолідинони є одними з найбільш інтенсивно досліджуваних гетероциклічних систем, оскільки мають широкий спектр біологічної активності. Виходячи з вищевикладеного, синтез деяких 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-онів та дослідження їхньої антиоксидантної активності є актуальним напрямом.

Метою нашої роботи став синтез деяких C⁵-заміщених похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону, а також виконання первинного скринінгу їхньої антиоксидантної активності.

Об'єктами дослідження були C⁵-заміщені 4-тіоксо- та 4-іміно- тіазолідин-2-они. Склад і будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР ¹H-спектроскопії. Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала.

Здійснено синтез 12 похідних 4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-імінотіазолідин-2-ону. Зазначені речовини одержано шляхом структурної модифікації за положенням C⁵ базових скафолдів. Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту. У результаті скринінгу виділено 2 високоактивні сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом.

У результаті структурної модифікації базових скафолдів одержано 12 відповідних C⁵-заміщених тіазолідинонів. Під час первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності визначено 2 речовини з вираженим антиоксидантним ефектом. Подальша оптимізація структури в даний час триває.

З. И. Чуловская¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>),
И. В. Драпак¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),
Т. И. Чабан¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),
В. С. Матийчук² (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>),
И. Г. Чабан¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>),
В. В. Огурцов¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Львовский национальный университет имени Ивана Франко

СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНЫЙ СКРИНИНГ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ 4-ТИОКСО- И 4-ИМИНО- ТИАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

Ключевые слова: органический синтез, 4-тиоксотиазолидин-2-оны, 4-иминотиазолидин-2-оны, антиоксидантная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Известно, что в результате метаболических превращений веществ в организме человека в реакциях перекисного окисления липидов образуются активные формы кислорода. В норме регуляция продукции активированных кислородных метаболитов и свободных радикалов в тканях и органах человека осуществляется антиоксидантной системой. Несмотря на ее высокую эффективность, она не всегда способна защитить организм человека от развития оксидантного стресса. Тиазолидиноны являются одними из наиболее интенсивно исследуемых гетероциклических систем, так как имеют широкий спектр биологической активности. Исходя из вышеизложенного, синтез некоторых 4-тиоксо- и 4-имино- тиазолидин-2-онов и исследование их антиоксидантной активности является актуальным направлением.

Целью нашей работы стал синтез некоторых C⁵-замещенных производных 4-тиоксотиазолидин-2-она и 4-иминотиазолидин-2-она, а также проведение первичного скрининга их антиоксидантной активности.

Объектами исследования были C⁵-замещенные 4-тиоксо- и 4-имино- тиазолидин-2-оны. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР ¹H-спектроскопии. Антиоксидантную активность синтезированных соединений исследовали *in vitro*, определяя уменьшение концентрации свободного радикала.

Осуществлен синтез 12 производных 4-тиоксотиазолидин-2-она и 4-иминотиазолидин-2-она. Указанные вещества полученные путем структурной модификации по положению C⁵ базовых скафолдов. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений осуществляли *in vitro*, определяя уменьшение концентрации свободного радикала. Для этого использовали относительно стабильный радикал – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ). В качестве стандарта использовали аскорбиновую кислоту. В результате скрининга выявлены 2 высокоактивных соединения с выраженным антиоксидантным эффектом.

В результате структурной модификации базовых скафолдов осуществлен синтез 12 соответствующих C⁵-замещенных тиазолидинонов. Во время первичного фармакологического скрининга антиоксидантной активности выявлены 2 вещества с выраженным антиоксидантным эффектом. Дальнейшая оптимизация структуры в настоящее время продолжается.

Z. I. Chulovska¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9992-7858>)

I. V. Drapak¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

T. I. Chaban¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

V. S. Matychuk² (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

I. G. Chaban¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>)

V. V. Ogurtsov¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9254-8337>)

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Ivan Franko National University of Lviv

SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME 4-THIOXO- AND 4-IMINO- THIAZOLIDIN-2-ONES

Key words: organic synthesis, 4-thioxothiazolidin-2-one, 4-iminothiazolidin-2-one, antioxidant activity

A B S T R A C T

As a result of metabolic transformations of substances in the human body in the reactions of lipid peroxidation, reactive oxygen species are formed. Normally, the regulation of the production of activated oxygen metabolites and free radicals in human tissues and organs is carried out by the antioxidant system. Despite its high efficiency, antioxidant system it is not always to protect the human body from the development of oxidative stress. Thiazolidinones are among the most intensively studied heterocyclic systems, since they possess a wide spectrum of biological activity. Based on the above, the synthesis of some 4-thioxo- and 4-iminothiazolidin-2-ones and the study of their antioxidant activity is an topical direction.

The aim of our work was to synthesize some C⁵ substituted derivatives of 4-thioxothiazolidin-2-one and 4-iminothiazolidin-2-one, as well as to conduct a primary screening of their antioxidant activity.

The objects of study were C⁵ substituted 4-thioxo- and 4-iminothiazolidin-2-ones. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by the data of elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy. The antioxidant activity of the synthesized compounds was studied *in vitro*, determining the decrease in the concentration of free radicals.

The synthesis of 12 derivatives of 4-thioxothiazolidin-2-one and 4-iminothiazolidin-2-one was carried out. These substances are obtained by structural modification to the C⁵ position of the base scaffolds. The antioxidant activity of the synthesized compounds was measured *in vitro* by the method of scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. Ascorbic acid was used as a standard. As a result of screening, 2 highly active compounds with a pronounced antioxidant effect were identified.

As a result of structural modification of the basic scaffolds, 12 corresponding C⁵ substituted thiazolidinones were obtained. During the primary pharmacological screening of antioxidant activity, 2 substances with a pronounced antioxidant effect were isolated. Further optimization of the structure is currently in progress.

Електронна адреса для листування chulovskazoriana@ukr.net; iradrapak@ukr.net
(Чуловська З. І., Драпак І. В.)

О. П. БАУЛА (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, проф.,
О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,
В. І. БЕССАРАБОВ (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>), канд. хім. наук, доцент,
А. М. ГЕРАСИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

Київський національний університет технологій та дизайну

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

Ключові слова: клопідогрель, кінетика розчинення, біодоступність, генеричні лікарські засоби, тверді дозовані форми

О. Р. BAULA (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),
О. О. SALIY (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
V. I. BESSARABOV (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),
A. M. GERASIMCHUK (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

Kyiv National University of Technologies and Design

COMPARATIVE STUDIES OF THE KINETICS OF DISSOLUTION OF MEDICINES ON THE BASIS OF CLOPIDOGREL

Key words: clopidogrel, kinetics of dissolution, bioavailability, generic medicines, solid dosage forms

Генеричні лікарські засоби (ЛЗ) займають домінуючі позиції як на фармацевтичному ринку України, так і у промисловому виробництві ЛЗ вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Збільшення сегмента ринку генериків за останні роки спостерігається майже в усіх країнах світу і, за прогнозами аналітиків [1], така тенденція буде зберігатись у майбутньому. Застосування генеричних ЛЗ у медичній практиці має суттєве медико-соціальне значення щодо розширення можливостей доступу широких верств населення до життєво необхідних препаратів. Генеричні заміни ЛЗ сьогодні представлено майже у всіх фармакотерапевтичних групах [2, 3]. Не виключенням стали ЛЗ на основі клопідогрелю, які відповідно до Державного формуляра лікарських засобів [4] входять до груп препаратів із кардіології та гематології як антиагреганти, антитромбінні засоби. Основна фармакотерапевтична дія клопідогрелю полягає у селективному пригнічуванні зв'язування аденозиндифосфату з рецептором на поверхні тромбоцита та подальшій активації комплексу GPIIb/IIIa під дією аденозиндифосфату, що спричиняє пригнічення агрегації тромбоцитів. Препарати клопідогрелю представлено у Національному переліку основних лікарських засобів [5] і застосовуються для вторинної профілактики проявів атеротромбозу у дорослих, у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України [6] станом на 01. 11. 2020 р. в Україні зареєстровано оригінальний препарат Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастріа, Франція, і 24 генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю в однаковій з оригінальним ЛЗ лікарській формі та дозуванні, з яких 14 препаратів іноземного виробництва і 10 препаратів виробництва вітчизняних фармацевтичних компаній. Державна реєстрація генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю проходила за реєстраційною формою на генеричний ЛЗ, відповідно до якої матеріали реєстраційного досьє мали містити інформацію щодо фармацевтичної еквівалентності або альтернативності до оригінального препарату Плавікс®, порівняння з ним кінетики вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) за тестом на розчинення *in vitro* та проведення біоеквівалентності *in vivo* [7]. І якщо за даними, представленими в матеріалах реєстраційного досьє, препарати

мали відповідати критеріям генеричних ЛЗ, то у післяреєстраційних дослідженнях можуть спостерігатися суттєві відмінності між оригінальним ЛЗ і генериками, спричинені змінами постачальників АФІ, замінами у складі допоміжних речовин, відхиленнями у технологічному процесі. Це стосується ЛЗ у твердих дозованих формах орального застосування системної дії, до яких належать і ЛЗ на основі клопідогрелю. Таблетовані лікарські форми являють собою складні, багатокомпонентні системи, які знаходяться під впливом біофармацевтичних факторів як під час виробництва, так і у процесі зберігання. Мінливі біофармацевтичні фактори, до яких відносять фізико-хімічні властивості АФІ, якісний та кількісний склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу можуть впливати на терапевтичну еквівалентність генеричних ЛЗ шляхом зміни їх фармакокінетичних параметрів. Під час дослідження впливу біофармацевтичних факторів на еквівалентність *in vitro* за тестом «Розчинення» генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які присутні на фармацевтичному ринку Білорусії, було виявлено суттєві відмінності у кінетиці розчинення генериків порівняно з оригінальним препаратом [8].

Виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення вибірки зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які реалізуються на фармацевтичному ринку України, з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс® є актуальним завданням для підтвердження їх біофармацевтичної якості та біоеквівалентності.

Метою роботи стало проведення порівняльних досліджень кінетики розчинення обраних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактора подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на біоеквівалентність генериків.

Матеріали та методи дослідження

Під час виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення як референтний препарат було обрано оригінальний препарат Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастрія, Франція. У дослідженнях кінетики розчинення генеричних ЛЗ було задіяно чотири препарати, два з яких іноземного виробництва (зразок 1 і зразок 2) і два зразка виробництва вітчизняних фармацевтичних підприємств (зразок 3 і зразок 4), які користуються широким попитом на вітчизняному фармацевтичному ринку. Під час виконання кількісного визначення клопідогрелю використовували робочий стандартний зразок клопідогрелю гідросульфату виробництва Hetero Drugs Limied, Індія зі вмістом 99,87% у перерахунку на суху речовину.

Воду очищену для досліджень отримували з установки Milli Q, виробництва Millipore Corporation (Німеччина). Усі інші хімічні речовини, що використовували у цьому дослідженні, були відповідного аналітичного класу.

Порівняльні дослідження кінетики розчинення здійснювали методом *in vitro* за тестом «Розчинення» відповідно до вимог Загальної статті 2.9.3. «Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм», монографії «Клопідогрелю таблетки» Державної фармакопеї України (ДФУ) [9, 10] та рекомендацій керівництв [11, 12]. У дослідженнях використовували прилад із лопаттю зі швидкістю обертання 50 об/хв, середовище розчинення зі значенням рН 2,0 у об'ємі 900 мл. Температура середовища розчинення була зафіксована на рівні 37 ± 1 °C, за якою виконували розчинення всіх зразків ЛЗ. У тестуванні використовували по 6 дозованих одиниць кожного з досліджуваних ЛЗ, які індивідуально вміщували у посудину приладу з лопаттю, максимально уникаючи утворення бульбашок повітря на поверхні препарату. Відбір проб в об'ємі 5 мл здійснювали через 5, 10, 15, 20 та 30 хв під час кожного тестування досліджуваних зразків. Проби відбирали з області посередині між поверхнею середовища розчи-

нення і верхньою частиною лопаті на відстані не ближче 1 см від стінки посудини. Відібрані проби фільтрували через шприцевий фільтр «Agilent» із діаметром пор 0,45 мкм. Після відбору кожної проби до середовища розчинення додавали по 5 мл свіжого середовища розчинення, підігрітого до температури 37 °С.

Визначення кількісного вмісту клопідогрелю, який перейшов у середовище розчинення, здійснювали методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області зі застосуванням УФ-спектрофотометра «Optizer POP» (Mecasys, Південна Корея) при довжині хвилі близько 240 ± 2 нм із використанням кювети завдовжки 1 см відповідно до вимог ДФУ [7].

Подібність профілів розчинення досліджуваних зразків 1, 2, 3, 4 генеричних ЛЗ із профілем розчинення оригінального препарату Плавікс® оцінювали за значенням фактора подібності (f_2), який розраховували за формулою:

$$f_2 = 50 \times \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right],$$

де f_2 – фактор подібності;

n – кількість точок відбору зразків;

$R(t)$ – середнє значення кількісного вмісту клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення у час t після початку дослідження оригінального препарату Плавікс®;

$T(t)$ – середнє значення кількісного вмісту клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення у час t після початку дослідження кожного зі зразків 1, 2, 3, 4.

Визначення впливу біофармацевтичних факторів на кінетику розчинення клопідогрелю здійснювали шляхом огляду наукової літератури, аналізу подібних препаратів та попередніх власних експериментальних досліджень.

Результати дослідження та обговорення

За результатами кожного випробування кількісного визначення клопідогрелю, який у певний час відбору проб перейшов у середовище розчинення, було розраховано середні значення кількісного вмісту та відносні стандартні відхилення для оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, які наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Середні значення кількісного визначення клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення, та відносні стандартні відхилення (RSD,%)

Час, хв RSD, %	Середні значення ($n = 6$) кількісного визначення клопідогрелю (%), який перейшов у середовище розчинення з рН 2,0				
	Плавікс®	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
5	31,325	80,723	81,928	26,506	97,189
RSD, %	2,640	2,410	18,232	3,188	2,508
10	55,221	90,763	97,992	53,414	98,393
RSD, %	5,135	0,696	3,478	2,782	1,391
15	69,679	93,574	98,795	74,297	97,992
RSD, %	5,021	0,695	2,087	0,696	1,840
20	75,953	93,612	99,042	83,870	98,940
RSD, %	3,701	0,457	1,660	7,949	0,931
30	91,768	94,779	99,197	96,787	98,795
RSD, %	3,443	0,696	1,391	0,695	1,205

Як свідчать дані табл. 1., зразки 1, 2, 4 мали вже на 10 хв вивільнення клопідогрелю у середовище розчинення більше ніж 90%, що не відповідало швидкості розчинення оригінального препарату, у той час як зразок № 3 мав подібні до ЛЗ Плавікс® середні значення кількісного вмісту АФІ у всіх точках відбору.

Статистично розраховане відносне стандартне відхилення одержаних даних для оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних ЛЗ не перевищувало 20% у першій точці відбору і було не більше 10% починаючи з другої точки відбору і до останньої точки, що відповідало умовам проведення порівняльних досліджень за тестом «Розчинення» [9].

На підставі одержаних даних було побудовано графіки залежності концентрації клопідогрелю (C , %) від часу (t , хв), що являють собою профілі розчинення досліджуваних ЛЗ, які подано на рисунку.

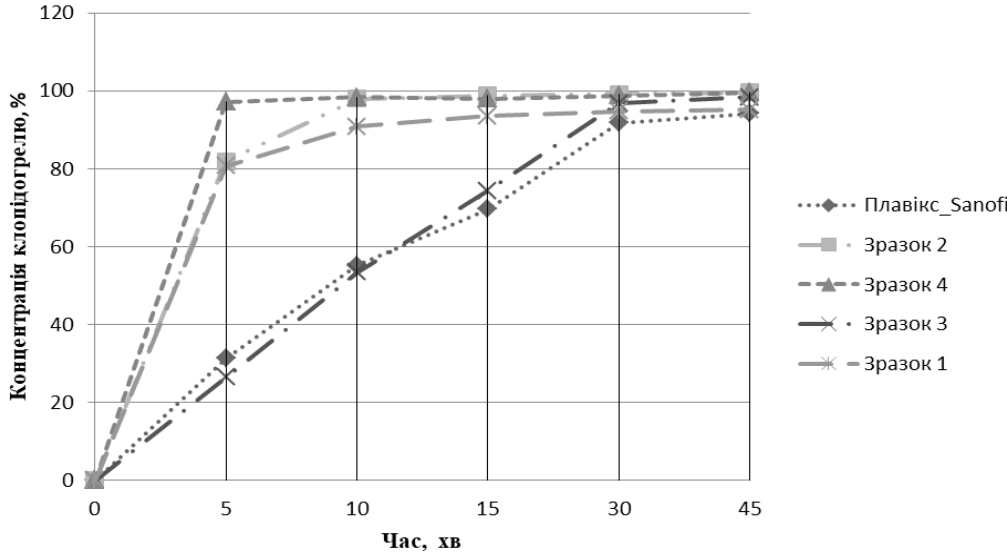


Рис. Профілі розчинення оригінального лікарського засобу Плавікс® та досліджуваних зразків 1, 2, 3, 4

Результати оцінки подібності профілів розчинення досліджуваних зразків генеричних ЛЗ із профілем розчинення оригінального препарату Плавікс®, які одержані за формулою розрахунку фактора подібності (f_2), наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Значення фактора подібності досліджуваних зразків генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю

Фактор подібності	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
f_2	48,59	33,88	92,40	22,69

Профілі розчинення вважають подібними, якщо значення фактора подібності f_2 становить від 50 до 100 [11, 12]. За проведеними розрахунками одержані значення фактора подібності засвідчили, що зразки 1, 2 іноземного виробництва і зразок 4 вітчизняного виробництва не відповідають встановленим вимогам щодо подібності профілів розчинення, а отже вони не є еквівалентними за кінетикою розчинення до оригінального препарату. Водночас, зразок 3 вітчизняного виробництва мав високе значення фактора подібності профілю розчинення з профілем розчинення оригінального препарату ($f_2 = 92,40$), що підтверджує його еквівалентність методом *in vitro* з ЛЗ Плавікс®.

Відмінності профілів розчинення зразків генеричних ЛЗ, які досліджували (зразки 1, 2, 4), порівняно з профілем розчинення оригінального препарату Плавікс® можуть бути пов'язані зі впливом сукупності біофармацевтичних факторів, які притаманні твердим дозованим формам у вигляді таблеток, що являють собою багатокомпонентні твердофазні дисперсні системи доставки АФІ. Значний вплив на біоеквівалентність та біодоступність досліджуваних генеричних ЛЗ мають фізико-хімічні характеристики клопідогрелю гідросульфату, якісний та кількісний склад допоміжних речовин у таблетках та особливості технологічного процесу виробництва готового ЛЗ.

Проведений аналіз фізико-хімічних властивостей клопідогрелю свідчить, що зазначений АФІ має низьку розчинність, високий ступінь проникнення і належить до II класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК). Для АФІ II класу за БСК показники розчинності та характеристичної швидкості розчинення є критичними параметрами, що визначають біодоступність ЛЗ. Крім того, клопідогрель гідросульфат виявляє поліморфізм і може існувати у шести різних кристалічних формах, які мають суттєві відмінності щодо фізико-хімічних властивостей, технологічності та стабільності. Найпоширенішими поліморфними модифікаціями клопідогрелю гідросульфату у фармацевтичній промисловості є форми I та II. Кристалічна структура форми I відноситься до моноклінного типу, має низьку термодинамічну стабільність і кращу розчинність порівняно з формою II, яка характеризується орторомбічним типом кристалічної структури, що забезпечує їй кращі механічні та технологічні властивості при виробництві таблеток із належними фармакотехнологічними параметрами [13]. Саме поліморфну модифікацію форми II використовує фірма Санофі Вінтроп Індустрія у виробництві оригінального препарату Плавікс®. У разі розроблення генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю також мають використовувати поліморфну модифікацію форми II, ідентифікацію якої можливо виконати за характерною температурою плавлення 176 °C та ентальпією плавлення 87 Дж/г, одержаних методом диференціальної сканувальної калориметрії, та за характеристичними смугами поглинання на інфрачервоних спектрах за 2 551 см⁻¹, 1 753 см⁻¹, 1 497 см⁻¹, 1 189 см⁻¹, 1 029 см⁻¹ зі застосуванням методу ІЧ-спектроскопії [14]. Зазначені ідентифікаційні параметри поліморфної модифікації форми II мають бути внесені до специфікації якості клопідогрелю гідросульфату, яка є невід'ємною складовою контракту з постачальниками АФІ, та контролюватись під час вхідного контролю.

Іншим важливим біофармацевтичним фактором, який має вплив на біоеквівалентність та біодоступність генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю, є якісний та кількісний склад допоміжних речовин. Виконаний порівняльний аналіз якісного складу допоміжних речовин кожного з досліджуваних зразків генеричних ЛЗ зі складом препарату Плавікс® виявив відмінності у якісному складі допоміжних речовин зразків 1, 2 та 4, що могло стати причиною їх нееквівалентності за кінетикою розчинення до оригінального препарату. Відмінності у складі допоміжних речовин генеричного ЛЗ і оригінального препарату можуть мати місце, але необхідно врахувати всі можливі взаємодії, що впливають на характеристики розчинення та біодоступність ЛЗ.

Проблеми з біоеквівалентністю та біодоступністю генеричних ЛЗ у твердих дозованих формах можуть бути пов'язані з особливостями технологічного процесу їх виробництва. Під час розроблення технологічного процесу виробництва таблеток, які мають відтворити усі біофармацевтичні показники якості оригінального препарату, слід враховувати фізико-хімічні властивості АФІ, склад допоміжних речовин, особливості лікарської форми, ретельно визначати ризики критичних стадій та параметрів процесу, обґрунтовано встановлювати критерії прийнятності. Трансфер технології і наступний серійний випуск готового ЛЗ має проходити відповідно до

розробленої стратегії контролю, а внесення змін щодо технологічного процесу має відбуватись згідно з процедурами системи управління змінами.

Дієвим та доступним інструментом у разі визначення впливу сукупності вищезазначених біофармацевтичних факторів на біоеквівалентність та біодоступність генеричних ЛЗ є виконання періодичних досліджень кінетики розчинення методом *in vitro* зі застосуванням тесту «Розчинення».

Висновки

1. Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, таблетки, вкриті оболонкою, по 75 мг, виробництва Санофі Вінтроп Індастрія, Франція. Виявлено високе значення фактора подібності профілю розчинення у зразка з вітчизняного виробництва і відсутність подібності профілів розчинення двох зразків іноземного виробництва (зразки 1, 2) та одного зразка вітчизняного виробництва (зразок 4), що свідчить про змінність факторів або процесів у післяреєстраційному обігу цих генеричних ЛЗ.

2. Визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості клопідогрелю, склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу, мають суттєвий вплив на відмінності у кінетиці розчинення генеричних ЛЗ на основі клопідогрелю.

3. Встановлено, що під час виробництва генеричних ЛЗ мають використовувати клопідогрель у поліморфній модифікації форми II, ідентифікація якої здійснюється методами ІЧ-спектрофотометрії та диференціальної сканувальної калориметрії.

Список використаної літератури

1. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areasto Watch. IQVIA Institute. January 2019. Source: <https://informatori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>
2. Вишницька І. В., Трохимчук В. В. Маркетинговий аналіз окремих груп протидіабетичних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2017. – № 2. – С. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
3. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск дванадцятий. – К., 2020. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form_2020_основні%20розділи.pdf
5. Національний перелік основних лікарських засобів. Перше видання. – К., 2016. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij_perelik_osnovnih_likarskih_zasobiv.pdf
6. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
7. Наказ МОЗ України від 26. 08. 2005 р. № 426 у редакції від 02. 08. 2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
8. Сеткина С. Б., Хишова О. М., Зубкевич Л. В. и др. Влияние биофармацевтических факторов на эквивалентность *in vitro* воспроизводимых лекарственных средств на основе клопидогреля // Вестн. фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 33–38.
9. Державна фармакопея України: в 3 ч. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
10. Державна фармакопея України: в 3 ч. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – С. 610–612.
11. Настанова СТ-МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf>
12. EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics Classification system – based biowaivers» EMA. July 2020. Source: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9>
13. Yin X.-Z. et al. Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting // Sci. Rep. – 2016. – V. 6. – P. 21770. <https://doi.org/10.1038/srep21770> (2016)
14. Полиморфная форма гидросульфата клопидогреля. Пат. 002386 Евразийский: МКИ C07D 495/04, A61K 31/4365. № 200001187. Заявл. 15. 06. 1998; Опул. 25. 04. 2002, Бюл. № 02.

References

1. The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023 Forecasts and Areas to Watch. IQVIA Institute. January 2019. Source: <https://informatori.it/wp-content/uploads/2019/03/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023.pdf>
2. *Vyshnytska I. V., Trokhymchuk V. V.* Marketynhovi analiz okremykh hrup protydiabetychnykh likarskykh zasobiv, predstavlenykh na farmatsevychnomu rynku Ukrainy // *Farmats. zhurn.* – 2017. – № 2. – S. 3–11. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.01>
3. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
4. Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv Ukrainy. Vypusk dvanadtsiatyi. – K., 2020. – Rezhym dostupu: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/Form_2020_основні%20розділи.pdf
5. Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv. Pershe vydannia. – K., 2016. – Rezhym dostupu: https://moz.gov.ua/uploads/0/290nacionalnij_perelik_osnovnih_likarskih_zasobiv.pdf
6. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26. 08. 2005 № 426 u redaktsii vid 02. 08. 2019. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
8. *Setkina S. B., Khyshova O. M., Zubkevych L. V. i dr.* Vlyanye byofarmatsevycheskykh faktorov na ekvivalentnost *in vitro* vosproyzyvodymykh lekarstvennykh sredstv na osnove klopidozhrelia // *Vestn. farmatsyy.* – 2014. – № 1 (63). – S. 33–38.
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 ch. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi sentry akosti likarskykh zasobiv», 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi sentry akosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 ch. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi sentry akosti likarskykh zasobiv», 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi sentry akosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 3. – S. 610–612
11. Nastanova ST-MOZU 42-7.2:2018 «Likarski zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti». – Rezhym dostupu: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf>
12. EMA/CHMP/ICH/493213/2018 «ICH M9 guideline on biopharmaceutics Classification system – based biowaivers» EMA. July 2020. Source: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9>
13. *Yin X.-Z. et al.* Visualization and quantification of deformation behavior of clopidogrel bisulfate polymorphs during tableting // *Sci. Rep.* – 2016. – V. 6. – P. 21770. <https://doi.org/10.1038/srep21770> (2016)
14. Polymorfnaia forma hydrosulfata klopidozhrelia. Pat. 002386 Evraziyskiy: MKY S07D 495/04, A61K 31/4365. № 200001187. Zaiavl. 15. 06. 1998; Opubl. 25. 04. 2002, Biul. № 02.

Надійшла до редакції 16 листопада 2020 р.

Прийнято до друку 16 грудня 2020 р.

О. П. Баула (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

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

В. І. Бессарабов (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),

А. М. Герасимчук (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

Київський національний університет технологій та дизайну

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ РОЗЧИНЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ КЛОПІДОГРЕЛЮ

Ключові слова: клопідогрель, кінетика розчинення, біодоступність, генеричні лікарські засоби, тверді дозовані форми

А Н О Т А Ц І Я

Генеричні лікарські засоби займають домінуючі позиції як на фармацевтичному ринку України, так і при промисловому виробництві вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Застосування генеричних лікарських засобів у медичній практиці має суттєве медико-соціальне значення щодо розширення можливостей доступу широких верств населення до життєво необхідних препаратів. В Україні зареєстровано понад двадцять генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю як іноземного, так і вітчизняного виробництва. Усі генеричні лікарські засоби, до складу яких входить клопідогрель гідросульфат, мають відповідати за фармацевтичною еквівалентністю, кінетикою вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта за тестом на розчинення *in vitro* та фармакокінетичними параметрами *in vivo* оригінальному препарату Плавікс®.

Метою роботи стало виконання порівняльних досліджень кінетики розчинення чотирьох зразків генеричних лікарських засобів на основі клопідогрелю з кінетикою розчинення оригінального препарату Плавікс®, оцінювання фактора подібності профілів розчинення та виявлення впливу біофармацевтичних чинників на еквівалентність генериків.

Порівняльні дослідження кінетики розчинення здійснювали методом *in vitro* за тестом «Розчинення» з використанням приладу з лопаттю зі швидкістю обертання 50 об/хв, середовища розчинення зі значення рН 2,0 у об'ємі 900 мл за температури 37 ± 1 °С. Визначення кількісного вмісту клопидогрелю, який перейшов у середовище розчинення, виконували методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області за довжини хвилі близько 240 ± 2 нм. На підставі одержаних даних було побудовано профілі розчинення оригінального препарату Плавікс® та досліджуваних зразків генеричних лікарських засобів, подібність яких оцінювали за значенням фактора подібності. За результатами досліджень було встановлено, що один зразок генеричного лікарського засобу підтвердив свою еквівалентність *in vitro* препарату Плавікс®, а три інших зразки генериків мали відмінності щодо кінетики розчинення порівняно з оригінальним препаратом. Було проаналізовано біофармацевтичні фактори, що могли мати вплив на кінетику розчинення досліджуваних генеричних ЛЗ, з яких було визначено фізико-хімічні характеристики клопидогрелю гідросульфату, якісний та кількісний склад допоміжних речовин та особливості технологічного процесу.

Таким чином, на підставі проведених порівняльних досліджень кінетики розчинення лікарських засобів на основі клопидогрелю виявлено генерики, які не відповідали еквівалентності *in vitro* за тестом «Розчинення» оригінальному препарату, що могло бути пов'язано зі впливом сукупності біофармацевтичних факторів.

О. П. Баула (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),
Е. А. Салий (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
В. И. Бессарабов (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),
А. М. Герасимчук (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

Київський національний університет технологій і дизайну

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ

Ключевые слова: клопидогрель, кинетика растворения, биодоступность, генерические лекарственные средства, твердые дозированные формы

АННОТАЦИЯ

Генерические лекарственные средства занимают доминирующие позиции как на фармацевтическом рынке Украины, так и при промышленном производстве отечественными фармацевтическими предприятиями. Применение генерических лекарственных средств в медицинской практике имеет существенное медико-социальное значение для расширения возможностей доступа широких слоев населения к жизненно необходимым препаратам. В Украине зарегистрировано более двадцати генерических лекарственных средств на основе клопидогреля как иностранного, так и отечественного производства. Все генерические лекарственные средства, в состав которых входит клопидогрель бисульфат, должны соответствовать по фармацевтической эквивалентности кинетике высвобождения активного фармацевтического ингредиента с использованием теста «Растворение» *in vitro* и фармакокинетическим параметрам *in vivo*.

Целью работы стало выполнение сравнительных исследований кинетики растворения четырех образцов генерических лекарственных средств на основе клопидогреля с кинетикой растворения оригинального препарата Плавікс®, оценка фактора подобия профилей растворения и определение влияния биофармацевтических факторов на эквивалентность генериков.

Сравнительные исследования кинетики растворения осуществляли методом *in vitro* по тесту «Растворение» с использованием прибора с лопастью со скоростью вращения 50 об/мин, среды растворения со значением рН 2,0 в объеме 900 мл при температуре 37 ± 1 °С. Определение количественного содержания клопидогреля, который перешел в среду растворения, выполняли методом адсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области при длине волны около 240 ± 2 нм. На основании полученных данных были построены профили растворения оригинального препарата Плавікс® и исследуемых образцов генерических лекарственных средств, подобие которых оценивали по значению фактора подобия. По результатам исследований было установлено, что один образец генерического лекарственного средства подтвердил свою эквивалентность методом *in vitro* препарату Плавікс®, а три других образца генериков имели отличия в кинетике растворения в сравнении с оригинальным препаратом. Были проанализированы биофармацевтические факторы, которые могли повлиять на кинетику растворения исследуемых генерических препаратов, из которых были определены физико-химические характеристики клопидогреля бисульфата, качественный и количественный состав вспомогательных веществ и особенности технологического процесса.

Таким образом, на основании проведенных сравнительных исследований кинетики растворения лекарственных средств на основе клопидогреля были обнаружены генерики, которые не соответствовали эквивалентности *in vitro* по тесту «Растворение» оригінальному препарату, что могло быть связано с влиянием совокупности биофармацевтических факторов.

O. P. Baula (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),
O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
V. I. Bessarabov (<https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>),
A. M. Gerasimchuk (<https://orcid.org/0000-0002-1991-6639>)

Kyiv National University of Technologies and Design

COMPARATIVE STUDIES OF THE KINETICS OF DISSOLUTION OF MEDICINES ON THE BASIS OF CLOPIDOGREL

Key words: clopidogrel, kinetics of dissolution, bioavailability, generic medicines, solid dosage forms

ABSTRACT

Generic medicines occupy dominant positions both in the pharmaceutical market of Ukraine and in industrial production by domestic pharmaceutical enterprises. The use of generic drugs in medical practice is of significant medical and social importance for expanding the accessibility of the general population to essential drugs. In Ukraine, more than twenty generic medicines based on clopidogrel, both foreign and domestic, are registered. All generic drugs containing clopidogrel bisulfate must comply with pharmaceutical bisulfate must comply with pharmaceutical equivalence, the kinetics of release of the active pharmaceutical ingredient using the Dissolution test *in vitro*, and pharmacokinetic parameters *in vivo*.

The aim of the work was to carry out comparative studies of the dissolution kinetics of four samples of generic drugs based on clopidogrel with the dissolution kinetics of the original drug Plavix®, to evaluate the similarity factor of dissolution profiles and to determine the effect of biopharmaceutical factors on the equivalence of generics.

Comparative studies of the kinetics of dissolution were carried out by the *in vitro* method according to the «Dissolution» test using a device with a blade with a rotation speed of 50 rpm, a dissolution medium with a pH value of 2.0 in a volume of 900 ml at a temperature of 37 ± 1 °C. The determination of the quantitative content of clopidogrel, which passed into the dissolution medium, was carried out by the method of adsorption spectrophotometry in the ultraviolet region at a wavelength of about 240 ± 2 nm. Based on the data obtained, the dissolution profiles of the original drug Plavix® and the studied samples of generic drugs were constructed, the similarity of which was assessed by the value of the similarity factor. According to the research results, it was found that one sample of the generic drug proved its equivalence by the *in vitro* method to Plavix®, and three other samples of generics had differences in dissolution kinetics in comparison with the original drug. Biopharmaceutical factors were analyzed that could affect the dissolution kinetics of the studied generic drugs, from which the physicochemical characteristics of clopidogrel bisulfate, the qualitative and quantitative composition of excipients and the features of the technological process were determined.

Thus, on the basis of the comparative studies of the dissolution kinetics of drugs based on clopidogrel, generics were found that did not correspond to the *in vitro* equivalence according to the Dissolution test to the original drug, which could be due to the influence of a combination of biopharmaceutical factors.

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

(Баула О. П.)

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА
ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОВИХ МАС І
ТАБЛЕТОК ІЗ РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ****Ключові слова:** таблетки, допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники, пряме пресування, математичне плануванняО. І. HORDIENKO (<https://orcid.org/0000-0001-7809-2871>),Т. А. HROSHOVYI (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)*Horbachevsky Ternopil National Medical University***STUDY OF THE INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON
PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF POWDER MASSES
AND TABLETS WITH PLANT EXTRACTS AND ESSENTIAL OIL****Key words:** tablets, excipients, pharmaco-technological indicators, direct compression, mathematical planning

На фармацевтичному ринку України серед лікарських засобів (ЛЗ), що використовують при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, 61% становлять синтетичні препарати, а ті, що залишилися, представлені, переважно, лікарською рослинною сировиною та настоянками вітчизняного виробництва [1]. Для розширення асортименту цієї групи ЛЗ нами розроблено нову фармацевтичну композицію на рослинній основі у формі таблеток [2]. В її склад входять сухі екстракти трави герані криваво-червоної і герані сибірської, ефірна олія шавлії мускатної, а також допоміжні речовини (ДР) вітчизняного та зарубіжного виробництва [2, 3].

Склад композиції обґрунтований численними науковими публікаціями. Кожен із компонентів виявляє більшою чи меншою мірою протимікробну, протигрибкову і протизапальну активність. Трава герані криваво-червоної має ще й потужну протівірусну активність, що допоможе у комплексному лікуванні захворювань ротової порожнини [2, 7–9].

Раніше було вивчено вплив 30 ДР на основні фармакотехнологічні показники якості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією [4]. За результатами досліджень відібрано кращі ДР, які забезпечують отримання таблеток методом прямого пресування з необхідними показниками згідно з вимогами Державної фармакопеї України [4, 5].

Мета роботи – вивчення впливу кількісних факторів (маси таблеток і кількості ДР) на основні фармакотехнологічні показники порошкових мас і таблеток, що містять сухі екстракти трави герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірну олію шавлії мускатної.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення кількості та доцільності вмісту всіх попередньо обраних ДР використовували метод випадкового балансу [6], у якому вивчалось 10 кількісних факторів на трьох рівнях. Цей метод дає змогу оптимізувати склад таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. Так як таблетки будуть застосовуватись у ротовій порожнині, було вирішено збільшити їхню середню масу та окремо дослідити її. Кількісні фактори та їх рівні наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Кількісні фактори та їх рівні, що вивчалися під час розроблення складу
таблеток на основі рослинних екстрактів та ефірної олії**

Фактори	Рівень фактора		
	нижній (-)	основний (0)	верхній (+)
x ₁ – середня маса таблеток, г	0,35	0,45	0,55
x ₂ – вміст неусіліну UFL2, %	4	6	8
x ₃ – вміст неусіліну US2, %	4	6	8
x ₄ – вміст МКЦ 102, %	8	10,5	13
x ₅ – вміст натрій кроскармелози, %	4	6	8
x ₆ – вміст крохмалю прежелатинізованого, %	4	6	8
x ₇ – вміст манітолу 60, %	6	8	10
x ₈ – вміст лудіпресу, %	6	8	10
x ₉ – вміст емкомпресу, %	8	11	14
x ₁₀ – вміст магній стеарату, %	0,5	0,75	1

Враховуючи план експерименту, готували порошкові суміші за класичною схемою приготування порошків та досліджували технологічні властивості сумішей і таблеток, а саме: насипну густину, густину після усадки, текучість, кут природного укусу, однорідність маси, міцність, стираність, розпадання, функцію бажаності [5, 10]. У тих випадках, коли сумарна маса ДР була меншою за розрахункову, додатково до складу суміші вводили МКЦ 200. План і результати дослідження порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами і ефірною олією наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Матриця планування експерименту методом випадкового
балансу і результати дослідження порошкових мас і таблеток на основі
рослинних екстрактів та ефірної олії**

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	x ₈	x ₉	x ₁₀	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇	y ₈	D
31	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	0,47	0,66	41	44,8	4,74	174	0,33	2,07	0,00
32	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	0,46	0,64	32	54,4	4,38	256	0,15	5,42	0,25
33	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	0,46	0,70	35	51,3	3,16	196	0,27	3,53	0,19
34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,42	0,64	45	73,1	2,56	237	0,28	2,93	0,19
35	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	0,42	0,67	44	68,1	3,66	249	0,23	0,70	0,04
36	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	0,42	0,64	33	48,0	4,22	159	0,28	0,86	0,00
37	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	0,43	0,61	41	60,1	2,54	302	0,16	3,78	0,85
38	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	0,52	0,76	25	33,4	3,53	186	0,29	2,64	0,05
39	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	0,46	0,67	23	33,8	2,75	226	0,24	3,03	0,49
40	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	0,48	0,69	35	29,9	2,60	227	0,24	3,70	0,58
41	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	0,41	0,63	33	39,6	3,62	200	0,27	4,20	0,20
42	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	0,44	0,67	33	47,8	2,56	214	0,23	5,01	0,64
43	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	0,48	0,69	31	42,3	2,71	283	0,22	5,98	0,81
44	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	0,40	0,63	37	87,6	3,32	290	0,17	3,32	0,71
45	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	0,44	0,67	38	86,6	4,02	254	0,32	4,19	0,05
46	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	0,45	0,71	41	35,0	3,90	196	0,31	3,57	0,05

П р и м і т к и: y₁ – насипна густина, г/см³; y₂ – густина після усадки, г/см³; y₃ – кут природного укусу, град.; y₄ – текучість порошкової маси для таблетування, с/100 г; y₅ – однорідність маси, ± %; y₆ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₇ – стираність, %; y₈ – час розпадання, хв; D – функція бажаності.

Одержані результати дослідження піддавали аналізу та будували діаграми розсіювання [6]. Різницю середніх значень на діаграмі виражали через медіани.

Результати дослідження та обговорення

Перш за все визначали насипну густину порошкової маси для таблетування. Найбільший вплив на насипну густину мають неусілін UFL2 (x_2) та неусілін US2 (x_3). Із їхнім збільшенням насипна густина відповідно зменшується. Такий самий вплив, проте несуттєвий, має збільшення середньої маси таблеток (x_1), МКЦ 102 (x_4), натрій кроскармелози (x_5) та магній стеарату (x_{10}). У разі збільшення поліпшують цей фармакотехнологічний показник крохмаль прежелатинізований (x_6), манітол 60 (x_7) та емкомпрес (x_9).

На густину після усадки значний вплив має неусілін US2 (x_3), у разі збільшення якого зменшується цей показник. Так само себе проявляє неусілін UFL2 (x_2), лудіпрес (x_8) та збільшення середньої маси (x_1). Інші фактори не мають значного впливу на густину після усадки.

Після цього визначали кут природного укусу таблетної маси. Згідно з діаграмою розсіювання, найбільший вплив на кут природного укусу таблетної маси мають МКЦ 102 (x_4), натрій кроскармелоза (x_5) та середня маса (x_1). У разі збільшенні цих факторів кут також збільшується, що є негативним чинником. Проте у разі введення більшої кількості неусіліну US2 (x_3), крохмалю прежелатинізованого (x_6), манітолу 60 (x_7), лудіпресу (x_8), емкомпресу (x_9) та магній стеарату (x_{10}) значення даного технологічного показника покращується.

Останнім випробуванням для таблетної маси з рослинними екстрактами і ефірною олією було визначення її текучість. Згідно з діаграмою розсіювання, найбільший вплив на текучість має середня маса, у разі її збільшення цей показник погіршується. Те саме відбувається у разі введення неусіліну UFL2 (x_2), неусіліну US2 (x_3), крохмалю прежелатинізованого (x_6) та магній стеарату (x_{10}). Покращують текучість таблетної маси манітол 60 (x_7), лудіпрес (x_8) і емкомпрес (x_9).

Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток із рослинними екстрактами і ефірною олією зображено за допомогою діаграми розсіювання на рис. 1.

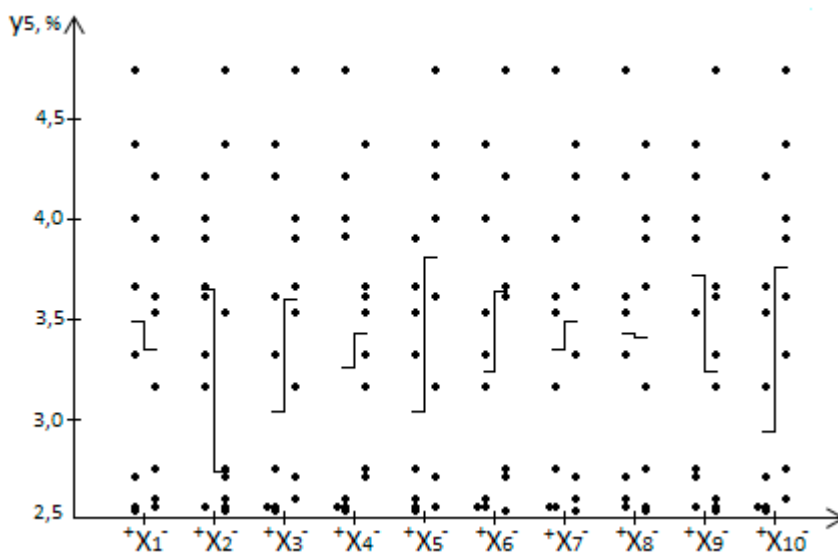


Рис. 1. Вплив кількісних факторів на однорідність маси таблеток

Однорідність маси усіх серій таблеток коливається в межах до $\pm 5\%$, що вимагається згідно з ДФУ, 2 видання [5]. Найсуттєвіше впливає неусілін UFL2 (x_2), магній

стеарат (x_{10}) і натрій кроскармелоза (x_5). Так, у разі збільшення кількості факторів x_5 та x_{10} відхилення від середньої маси таблеток зменшується, що є позитивно. Такий самий вплив, проте менш значний, мають неусілін US2 (x_3), крохмаль прежелатинізований (x_6), МКЦ 102 (x_4) та манітолу 60 (x_7). А збільшення вмісту неусіліну UFL2 (x_2) і емкомпресу (x_9), навпаки, погіршує значення однорідності маси таблеток.

Наступний досліджуваний фармакотехнологічний показник – це стійкість таблеток до роздавлювання, вплив кількісних факторів на неї наведено на рис. 2.

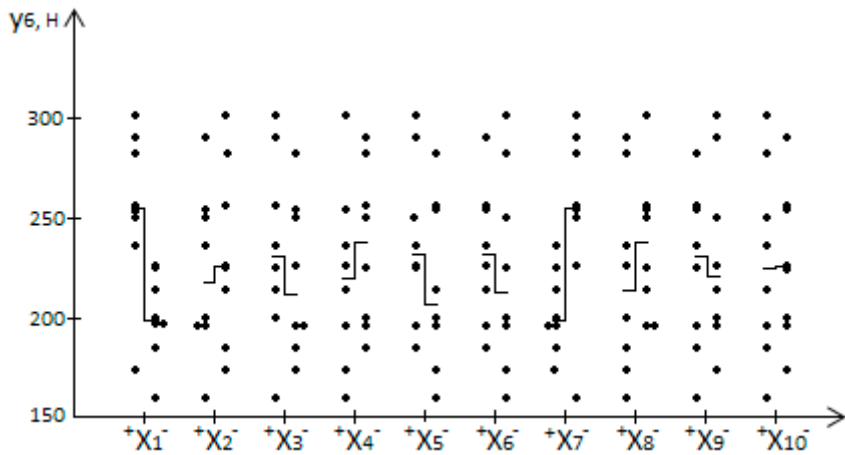


Рис. 2. Вплив кількісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання

Найсуттєвіше на стійкість таблеток до роздавлювання впливає середня маса (x_1). У разі її збільшення таблетки стають міцнішими. Також позитивно на цей показник впливають: неусілін US2 (x_3), натрій кроскармелоза (x_5), крохмаль прежелатинізований (x_6), емкомпрес (x_9). Значний негативний вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має манітол 60 (x_7). Так, у разі збільшення кількості останнього таблетки стають менш міцними. Такий самий результат одержано у разі додавання великої кількості неусіліну UFL2 (x_2), МКЦ 102 (x_4) та лудіпресу (x_8). Незважаючи на отримані результати, усі серії таблеток виявились дуже міцними, із найменшою стійкістю до роздавлювання – 159 Н.

Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток із рослинними екстрактами і ефірною олією зображено на рис. 3.

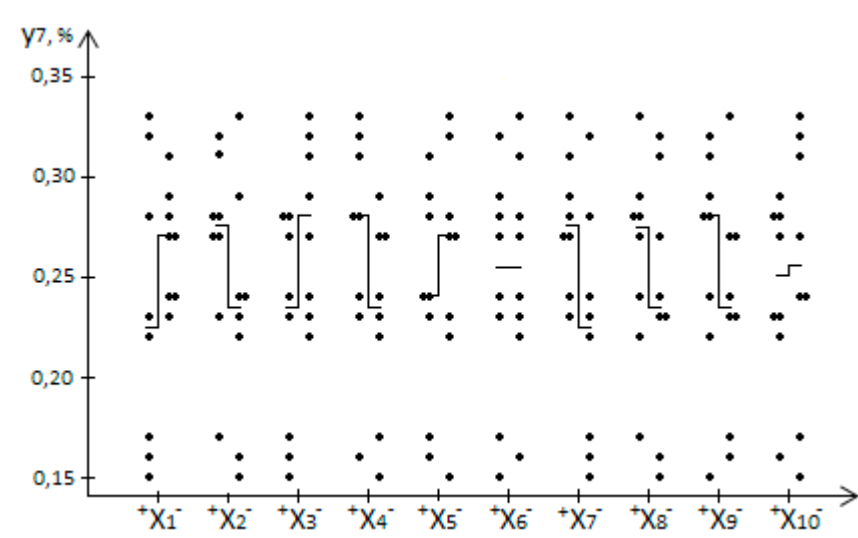


Рис. 3. Вплив кількісних факторів на стиранисть таблеток

Стираність усіх серій таблеток коливається в межах до 1%, що вимагається згідно з ДФУ, 2 видання [5]. Позитивно на стираність таблеток впливає збільшення середньої маси (x_1), неусіліну US2 (x_3), натрій кроскармелози (x_5), а негативно – збільшення неусіліну UFL2 (x_2), МКЦ 102 (x_4), манітолу 60 (x_7), лудіпресу (x_8) та емкомпресу (x_9). Фактор x_6 (крохмаль прежелатинізований) на досліджуваний фармакотехнологічний показник взагалі не впливає.

Розпадання таблеток коливається в межах до 6 хв. Пришвидшує цей показник збільшення неусіліну UFL2 (x_2), натрій кроскармелози (x_5), манітолу 60 (x_7), лудіпресу (x_8), емкомпресу (x_9) та магній стеарату (x_{10}). Введення в таблетки більшої кількості МКЦ 102 (x_4) і крохмалю прежелатинізованого (x_6) призводить до сповільнення їх розпадання.

Для узагальнення показників одержані результати переводили у безрозмірні величини за допомогою функції бажаності, та на їх основі будували діаграму розсіювання (рис. 4).

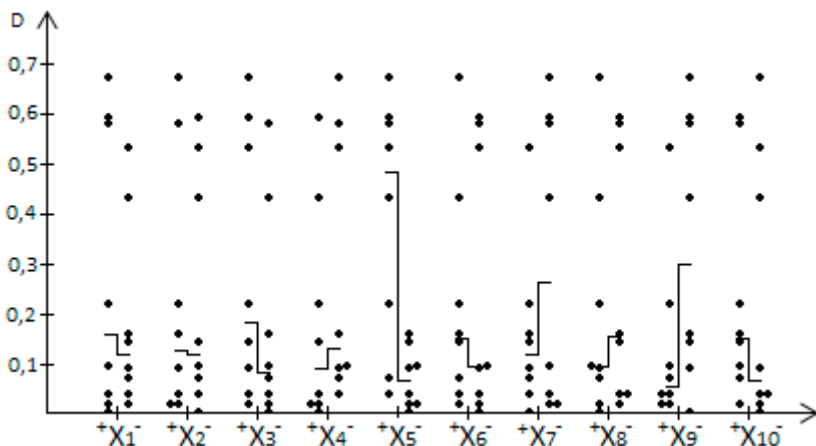


Рис. 4. Вплив кількісних факторів на функцію бажаності

Суттєво покращує значення функції бажаності збільшення натрій кроскармелози (x_5). Такий самий результат, проте менш значущий, отримали у разі збільшення середньої маси (x_1), неусіліну US2 (x_3), крохмалю прежелатинізованого (x_6) та магній стеарату (x_{10}). Для поліпшення значення функції бажаності кількість МКЦ 102 (x_4), манітолу 60 (x_7), лудіпресу (x_8) та емкомпресу (x_9) потрібно зменшити.

Висновки

1. Проаналізувавши усі результати дослідження та діаграми розсіювання, для майбутніх таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії обрано ДР, а саме: неусілін US2, натрій кроскармелозу, манітол 60, МКЦ 102, магній стеарат.

2. Середню масу таблеток доцільно збільшити до 0,55 г.

Список використаної літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/>
2. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А., Климнюк С. І., Покришко О. В., Бензель І. Л., Бензель Л. В. Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії. Пат. 131363 України: МПК А61К 36/00, А61К 36/537, А61К 47/46, А61Р 31/00. № u201807941. Заявл. 16. 07. 2018; Опубл. 10. 01. 2019, Бюл. № 1.
3. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. та ін. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією // Фармац. часопис. – 2019. – № 2. – С. 36–42. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10248>
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
6. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
7. Küçük S., Soyer P., Tunalı Y. Determination of antimicrobial and biological activities of *Salvia sclarea* L. (*Lamiaceae*) extracts // JOTCSA. – 2019. – N 6 (1). – P. 15–20. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.463681>
8. Abarova S., Tancheva L., Nikolov R. et al. Preventive effect of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. on hepatic drug metabolism in influenza infected mice // Sci. Pharm. – 2020. – N 88 (4). – P. 45–62. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040045>
9. Alvino Leite M. C., Brito Bezerra A. P., Sousa J. P., Oliveira Lima E. Investigating the antifungal activity and mechanism(s) of geraniol against *Candida albicans* strains // Medical Mycology. – 2015. – V. 53, Is. 3. – P. 275–284. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu078>
10. Безей Н. С., Тригубчак О. В. Фармакотехнологічні дослідження під час розроблення складу таблеток амлодіпіну з еналаприлом // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.05>

References

1. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy. URL: <http://drlz.com.ua/>
2. Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A., Klymniuk S. I., Pokryshko O. V., Benzel I. L., Benzel L. V. Farmatsevtichna kompozitsiia z antymikrobnou, protyhrybkovoiu i protyzapalnoi diiei na osnovi roslinnykh ekstraktiv ta efirnoi olii. Pat. 131363 Ukrainy: MPK A61K 36/00, A61K 36/537, A61K 47/46, A61P 31/00. № u201807941. Zaiavl. 16. 07. 2018; Opubl. 10.01.2019, Biul. № 1.
3. Ruban O. A., Pertsev I. M., Kutsenko S. A. ta in. Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv: navch. posib. dlia studentiv vyshch. farmats. navch. zakl. – Kharkiv: Zoloti storinky, 2016. – 720 s.
4. Hordiienko O. I., Hroshovyi T. A. Doslidzhennia vplyvu dopomizhnykh rechovyn na farmakotekhnologichni vlastyvoli poroshkovykh mas iz roslinnykh ekstraktamy ta efirnoi oliiei // Farmats. chasopys. – 2019. – № 2. – С. 36–42. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10248>
5. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 1128 s.
6. Hroshovyi T. A., Martseniuk V. P., Kucherenko L. I. ta in. Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. – Ternopil: Ukrmedknyha, 2008. – 367 s.
7. Küçük S., Soyer P., Tunalı Y. Determination of antimicrobial and biological activities of *Salvia sclarea* L. (*Lamiaceae*) extracts // JOTCSA. – 2019. – N 6 (1). – P. 15–20. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.463681>
8. Abarova S., Tancheva L., Nikolov R. et al. Preventive effect of a polyphenol-rich extract from *Geranium sanguineum* L. on hepatic drug metabolism in influenza infected mice // Sci. Pharm. – 2020. – N 88 (4). – P. 45–62. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040045>
9. Alvino Leite M. C., Brito Bezerra A. P., Sousa J. P., Oliveira Lima E. Investigating the antifungal activity and mechanism(s) of geraniol against *Candida albicans* strains // Medical Mycology. – 2015. – V. 53, Is. 3. – P. 275–284. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu078>
10. Behei N. S., Tryhubchak O. V. Pharmacotechnological researches for development of tablets composition with amlodipin and enalapril // Farmats. zhurn. – 2020. – V. 75, № 1. – С. 41–55. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.05>

Надійшла до редакції 21 грудня 2020 р.
Прийнято до друку 05 січня 2021 р.

О. І. Гордієнко (<https://orcid.org/0000-0001-7809-2871>),

Т. А. Грошовий (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КІЛЬКІСНИХ ФАКТОРІВ НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОВИХ МАС І ТАБЛЕТОК ІЗ РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ТА ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ

Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники, пряме пресування, математичне планування

АН О Т А Ц І Я

Найвний асортимент фітопрепаратів для місцевого застосування у ротовій порожнині не повністю задовольняє потреби пацієнтів, так як представлений переважно лікарською рослинною сировиною та настоянками вітчизняного виробництва. Тому нами розроблено фармацевтичну композицію у формі таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірної олії шавлії мускатної. Для оптимізації складу таблеток необхідно вивчити і вибрати необхідні допоміжні речовини та їх кількість, що і було метою роботи.

Для того, щоб вивчити вплив 10 кількісних факторів на властивості порошкових мас і основні показники якості таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією, було використано метод випадкового балансу. Одержані порошкові суміші і таблетки на їх основі піддавали визначенню таких фармакотехнологічних показників: насипна густина, густина після усадки, текучість, кут природного укусу, однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність, час розпадання, функція бажаності.

Фармакотехнологічний показник насипна густина поліпшується у разі збільшення кількості крохмалю прежелатинізованого, манітолу 60, емкомпресу, а також за зменшення кількості неусіліну UFL2 та неусіліну US2. Щодо густини після усадки, то значний вплив на неї має неусілін US2, у разі збільшення вмісту якого зменшується цей показник.

У разі введення більшої кількості неусіліну US2, манітолу 60, крохмалю прежелатинізованого, луді-пресу, емкомпресу та магній стеарату значення кута природного укусу поліпшується.

Найбільший вплив на текучість має середня маса, за її зменшення цей показник поліпшується. Те саме відбувається у разі введення неусіліну UFL2, неусіліну US2, крохмалю прежелатинізованого та магній стеарату.

Однорідність маси всіх серій таблеток коливається в межах до $\pm 5\%$, а стираність – до 1% , що відповідає вимогам Державної фармакопеї України. Також, незважаючи на одержані результати, всі серії таблеток виявилися дуже міцними, із найменшою стійкістю до роздавлювання – 159 Н. Розпадання таблеток коливається в межах до 6 хвилин.

Оцінивши результати діаграм розсіювання всіх фармакотехнологічних показників, а також функції бажаності, для подальших досліджень обрано неусілін US2, МКЦ 102, натрій кроскармелозу, манітол 60 та магній стеарат. Середню масу таблеток доцільно збільшити до 0,55 г.

О. И. Гордиенко (<https://orcid.org/0000-0001-7809-2871>),

Т. А. Грошовый (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОРОШКОВЫХ МАСС И ТАБЛЕТОК С РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ И ЭФИРНЫМ МАСЛОМ

Ключевые слова: таблетки, вспомогательные вещества,

фармако-технологические показатели, прямое прессование, математическое планирование

АН Н О Т А Ц И Я

Имеющийся асортимент фитопрепаратов для местного применения в полости рта не полностью удовлетворяет потребности пациентов, так как представлен преимущественно лекарственным растительным сырьем и настойками отечественного производства. Поэтому нами разработана фармацевтическая композиция в форме таблеток на основе сухих экстрактов травы герани кроваво-красной, герани сибирской и эфирного масла шалфея мускатного. Для оптимизации состава таблеток необходимо изучить и выбрать необходимые вспомогательные вещества и их количество, что и было целью работы.

Для того, чтобы изучить влияние 10 количественных факторов на свойства порошковых масс и основные показатели качества таблеток с растительными экстрактами и эфирным маслом, был использован метод случайного баланса. Полученные порошковые смеси и таблетки на их основе подвергали определению таких фармако-технологических показателей: насыпная плотность, плотность после усадки, текучесть, угол естественного откоса, однородность массы, устойчивость таблеток к раздавливанию, истираемость, время распада, функция желательности.

Фармако-технологический показатель насыпная плотность улучшается при увеличении количества крахмала прежелатинизированного, маннитола 60, емкомпреса, а также при уменьшении количества неусилина UFL2 и неусилина US2. Что касается плотности после усадки, то значительное влияние на нее оказывает неусилин US2, при увеличении содержания которого уменьшается этот показатель.

При введении большого количества неусилина US2, маннитола 60, крахмала прежелатинизированного, лудипреса, емкомпреса и магний стеарата значение угла естественного откоса улучшается.

Наибольшее влияние на текучесть имеет средняя масса, при ее уменьшении этот показатель улучшается. То же самое происходит при введении неусилина UFL2, неусилина US2, крахмала прежелатинизированного и магний стеарата.

Однородность массы всех серий таблеток колеблется в пределах до $\pm 5\%$, а истираемость – до 1% , что соответствует требованиям Государственной фармакопеи Украины. Также, несмотря на полученные результаты, все серии таблеток оказались очень прочными, с наименьшей устойчивостью к раздавливанию – 159 Н. Распадение таблеток колеблется в пределах до 6 минут.

Оценив результаты диаграмм рассеяния всех фармако-технологических показателей, а также функции желательности, для дальнейших исследований избран неусилин US2, МКЦ 102, натрий кроскармеллоза, маннитол 60 и магний стеарат. Среднюю массу таблеток целесообразно увеличить до 0,55 г.

О. І. Hordiienko (<https://orcid.org/0000-0001-7809-2871>),

Т. А. Hroshovyi (<https://orcid.org/0000-0002-6427-2158>)

Horbachevsky Ternopil National Medical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF QUANTITATIVE FACTORS ON PHARMACO-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF POWDER MASSES AND TABLETS WITH PLANT EXTRACTS AND ESSENTIAL OIL

Key words: tablets, excipients, pharmaco-technological indicators, direct compression, design of experiment
A B S T R A C T

The available range of phytopreparations for topical use in the oral cavity does not fully meet the needs of patients as mainly medicinal plant raw materials and tinctures of domestic production represent it. Therefore, we developed a pharmaceutical composition in the form of tablets based on dry extracts herb of *Geranium sanguineum* L., *Geranium sibiricum* L. and essential oil of *Salvia sclare*. To optimize the composition of the tablets it is necessary to study and select the necessary excipients and their quantities, which was the purpose of the work.

In order to study the influence of 10 quantitative factors on the properties of powder masses and the main quality indicators of tablets with plant extracts and essential oil, the method of random balance was used. The obtained powder mixtures and tablets based on them were subjected to the determination of the following pharmaco-technological parameters: bulk density, tapped density, flowability, the angle of repose, the uniformity of weight, tablet hardness testing, the friability test, disintegration time, desirability function.

The pharmaco-technological index of bulk density improves with an increase in the amount of Pregelatinized Starch, Mannitol 60, Emcompress, as well as a decrease in the amount of Neusilin UFL2 and Neusilin US2. Regarding the tapped density, Neusilin US2 significantly affects it, with the increase of which this indicator decreases.

With the introduction of more Neusilin US2, Mannitol 60, Pregelatinized Starch, Ludipress, Emcompress and Magnesium Stearate, the value of the angle of repose is improved.

The average mass has the greatest influence on fluidity, at its decrease this indicator improves. The same happens with the introduction of Neusilin UFL2, Neusilin US2, Pregelatinized Starch and Magnesium Stearate.

The uniformity of weight of all series of tablets fluctuates within $\pm 5\%$, and friability to 1% , which meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Also, despite the results obtained, all series of tablets were very strong, with the lowest tablet hardness testing – 159 N. The disintegration of the tablets varies within 6 minutes.

After evaluating the results of the scattering diagrams of all pharmaco-technological parameters as well as the desirability function, Neusilin US2, MCC 102, Sodium croscarmellose, Mannitol 60 and Magnesium Stearate were selected for further research. The average weight of tablets should be increased to 0.55 g.

Електронна адреса для листування з авторами: hordiienko.oi@gmail.com

(Гордієнко О. І.)

**ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З
АНТАГОНІСТОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β** **Ключові слова:** рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 β (IL-1ra), стабільність, вивільнення, назальна формаB. S. BURLAKA (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)*Zaporizhzhia State Medical University***OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF A NASAL MEDICINE WITH
INTERLEUKIN-1 ANTAGONIST β** **Key words:** interleukin-1 β (IL-1ra) receptor antagonist, stability, release, nasal form

У сучасному контексті розроблення нових ефективних та безпечних лікарських засобів вагоме місце займає питання забезпечення стабільності лікарської форми [1]. При цьому, суттєвий внесок у цей критерій вносить безпосередньо природа активного фармацевтичного інгредієнта.

З метою розширення асортименту препаратів-церебропротекторів перспективним є застосування, як активного компоненту, рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra) для назального застосування [2]. На основі попередніх наших експериментальних досліджень було визначено склад основи-носія назального лікарського засобу, а також необхідність додавання консерванта. Однак, з урахуванням пептидної природи біологічно активного компонента IL-1ra, потрібно враховувати можливу недостатню стабільність під час зберігання препарату зі зміною рН середовища [3–6]. Для підтвердження потенційної високої активності засобу доцільним є вивчення деяких характеристик фармацевтичної доступності (показників кінетики) розробленої лікарської форми [7–9].

Мета роботи – оптимізувати склад назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну (IL-1ra) для підвищення його стабільності під час зберігання.

Матеріали та методи дослідження

Як активний фармацевтичний інгредієнт використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra) (отримано за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS №143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity \geq 98%, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710)), концентрація у композиціях – 0,5%. Допоміжними речовинами слугували: натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид; (отримали від Істок плюс, Україна). Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатні буферні розчини, які готували згідно з ДФУ 2 вид. Вибір розчинів зумовлений наявністю фосфатної буферної системи у складі напівфабрикату IL-1ra.

Для вимірювання рН композицій використовували рН-метр 150М (Білорусь), кількісний вміст активного компонента визначали за адаптованою спектрофотометричною методикою для визначення рекомбінантного рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 людини в напівфабрикаті-розчині (УФ-область, 280 нм), на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія).

Вивчення деяких показників фармацевтичної доступності здійснювали шляхом дослідження вивільнення активного компонента із лікарської композиції методом

рівноважного діалізу у воду очищену. Для цього відбирали з кожної чарунки експерименту пробу діалізату через рівні проміжки часу (5 хв). Рівноважний діаліз виконували крізь целофанову плівку «Купрофан» за $37 \pm 0,5$ °С у дифузних чарунках Франца (Franz Diffusion Cell System). Вміст IL-1ra у діалізаті визначали спектрофотометрично, через певні проміжки часу.

Результати дослідження та обговорення

За результатами попередніх наших досліджень було обрано склад назального лікарського засобу з IL-1ra, який початково забезпечував задовільний рівень вивільнення діючої речовини. Проте, враховуючи природу активного фармацевтичного інгредієнта, з метою оптимізації складу розробленого назального лікарського засобу з IL-1ra, здійснювали вивчення стабільності композиції під час зберігання за органолептичними показниками, значенням рН та кількісним вмістом діючої речовини. Рецепт такої композиції містила: IL-1ra 0,5%, твіну-80 2%, натрій карбоксиметилцелюлози 0,3%, D-пантенолу 5%, бензалконію хлориду 0,02%, води очищеної до 100,0. На рис. 1 показано динаміку зміни рН зазначеної композиції під час зберігання у холодильнику (5 ± 3 °С). У табл. 1 подано результати зміни кількісного вмісту активного компонента.

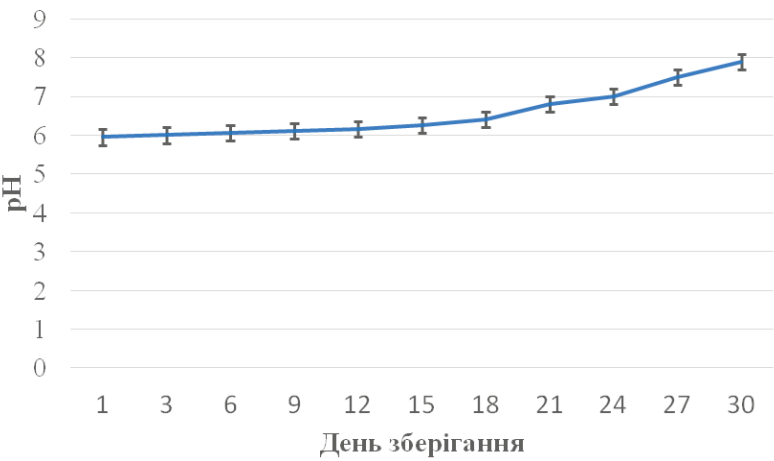


Рис. 1. Динаміка зміни рН назальної композиції з IL-1ra під час зберігання у холодильнику

Т а б л и ц я 1

Зміни кількісного вмісту IL-1ra у назальній композиції під час зберігання у холодильнику

День	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
С, %	0,496 ± 0,01	0,493 ± 0,01	0,496 ± 0,01	0,493 ± 0,01	0,486 ± 0,01	0,486 ± 0,01	0,476 ± 0,01	0,476 ± 0,01	0,466 ± 0,01	0,446 ± 0,01	0,446 ± 0,01

Примітка: $x \pm SE, p < 0,05$.

Наведені результати наочно демонструють необхідність додавання буферного розчину до досліджуваної назальної форми для стабілізації показників рН.

Для забезпечення тривалого терміну зберігання назального лікарського засобу з IL-1ra було приготовано дослідні композиції із тим самим вмістом діючих та допоміжних речовин, але зі застосуванням як розчинника не води очищеної, а фосфатних буферних розчинів у діапазоні рН, близькому до нормального значення рН назальної

порожнини. Також за результатами наших попередніх досліджень, з метою підвищення стабільності препарату, було введено до складу композиції трилон Б. Склад експериментальних композицій наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Склад експериментальних композицій назального лікарського засобу з ІЛ-1га

Буферний розчин/ значення рН/склад	Фосфатний буфер 5,5	Фосфатний буфер 6,0	Фосфатний буфер 6,5	Фосфатний буфер 7,0	Фосфатний буфер 7,5
	рН 5,5–5,9	рН 6,0–6,4	рН 6,5–6,9	рН 7,0–7,4	рН 7,5–7,8
Напівфабрикат-розчин ІЛ-1га	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл
Натрій КМЦ	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
D-пантенол	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Бензалконію хлорид	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Трилон Б	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012
Твін-80	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Фосфатний буферний розчин відповідного рН (ДФУ 2 вид.)	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

На наступному етапі робили визначення кількісного вмісту ІЛ-1га в експериментальних композиціях у різних діапазонах рН під час зберігання в умовах холодильника. Одержані результати подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Динаміка зміни кількісного вмісту ІЛ-1га під час зберігання дослідних назальних композицій із рН 5,5–7,8

День зберігання / С ІЛ-1га, %	Діапазон рН				
	5,5–5,9	6,0–6,4	6,5–6,9	7,0–7,4	7,5–7,8
1	0,501 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,502 ± 0,002	0,501 ± 0,002
3	0,501 ± 0,001	0,501 ± 0,002	0,501 ± 0,001	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,001
9	0,502 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,002
12	0,501 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,501 ± 0,002	0,494 ± 0,003	0,496 ± 0,001
15	0,495 ± 0,002	0,500 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,486 ± 0,0029	0,487 ± 0,002
18	0,494 ± 0,002	0,501 ± 0,002	0,500 ± 0,001	0,484 ± 0,002	0,478 ± 0,001*
21	0,488 ± 0,001	0,500 ± 0,001	0,500 ± 0,002	0,474 ± 0,002*	0,470 ± 0,002*

Пр і м і т к а: * – посилення опалесценції; $x \pm SE, p < 0,05$.

За даними табл. 3 можна виявити оптимальний діапазон рН для експериментальної композиції – 6,0–7,0. Тому, в подальшому, доцільним є використання фосфатного буферного розчину з рН 6,0 за ДФУ 2 вид. (у складі – динатрій гідрофосфат та кислота лимонна), який дає змогу досягти оптимальних значень.

Результати дослідження кінетики вивільнення активного компонента із назальної лікарської форми наведено в табл. 4. Згідно з одержаними результатами було побудовано графік залежності вивільнення ІЛ-1га від часу (рис. 2), а також подібний графік у логарифмічному масштабі (рис. 3).

Результати дослідження кінетики вивільнення ІЛ-1га
із назальної лікарської форми

№ з/п	Концентрація ІЛ-1га у діалізаті (Стах%) через				
	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	25 хв
1	0,008	0,018	0,033	0,049	0,071
2	0,009	0,02	0,031	0,049	0,071
3	0,012	0,02	0,029	0,05	0,073
4	0,011	0,022	0,028	0,052	0,072
5	0,01	0,02	0,030	0,05	0,073
$\bar{x} \pm \Delta x$	0,01 ± 0,0012	0,020 ± 0,0008	0,03 ± 0,0006	0,048 ± 0,0008	0,072 ± 0,0008

П р и м і т к а: максимально допустима концентрація в 1 чарунці експерименту, з урахуванням розведень, $C_{\text{тах}}\% = 0,08\%$; $x \pm SE$, $p < 0,05$.

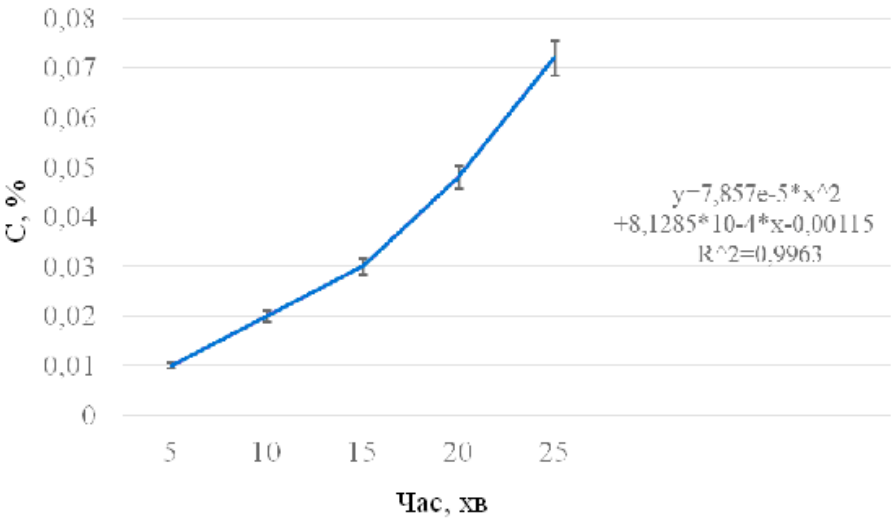


Рис. 2. Динаміка вивільнення ІЛ-1га з назальної форми

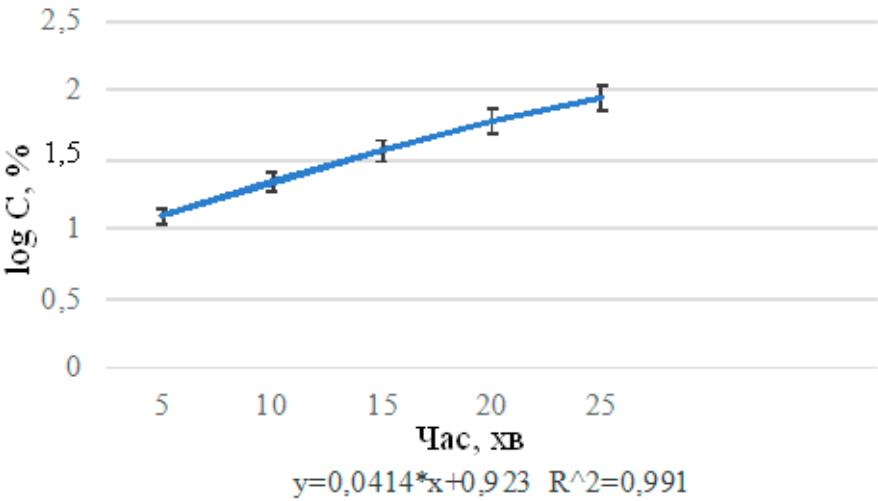


Рис. 3. Графік залежності $\log \%$ вивільнення ІЛ-1га від часу

Згідно з одержаними результатами можна зробити висновок, що вивільнення ІЛ-1га з назальної форми упродовж 25 хв підпорядковується рівнянню першого порядку, тому в дослідях *in vivo*, ймовірно, доцільно використати однокамерну модель фармакокінетики. Розраховані рівняння дадуть змогу прогнозувати вивільнення діючої речовини в будь-який проміжок часу з високою точністю ($R^2 > 0,99$). За результатами дослідження розраховано показники константи вивільнення ($K_v = 0,04$) та часу напіввивільнення (17 хв), які свідчать, що кінетика вивільнення ІЛ-1га йде інтенсивно, так вже після 17 хв вивільнилось більше половини початкової кількості ІЛ-1га.

Висновки

1. Виконаними фармакотехнологічними дослідженнями щодо оптимізації складу назального засобу з ІЛ-1га встановлено, що розроблений назальний засіб з ІЛ-1га потребує додавання стабілізаторів до складу рецептури.
2. Виявлено, що застосування як стабілізаторів фосфатного буферного розчину з рН 6,0 та трилону Б забезпечує належне вивільнення діючої речовини з лікарської форми та корегує стабільність водневого показника упродовж тривалого часу.
3. Одержані результати показників кінетики свідчать, що вивільнення ІЛ-1га з назальної форми підпорядковується рівнянню першого порядку.

Список використаної літератури

1. Кучина К. Р., Гладичев В. В., Бірюк І. О. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв із дилтіаземом // Фармац. журн. – 2015. – № 3. – С. 34–38.
2. Супрун Е. В., Чекман І. С., Бленічев І. Ф. та ін. Цитокінова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень // Рациональна фармакотерапія. – 2017. – № 1. – С. 19–31. – URL: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1610>
3. Луценко Т. М., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Марінцова Н. Г., Галкін О. Ю. Обґрунтування складу та технології препарату на основі рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини // Вісн. Нац. ун-ту «Львівська політехніка». Серія «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2016. – Т. 841. – С. 174–180. – URL: <http://science.lpnu.ua/schmt/all-volumes-and-issues/volume-841-2016/obgruntuvannya-skladu-ta-tehnologiyi-preparatu-na>
4. Hossam A. Alodaini, Naif T. Alotaibi, Dilshad Ahmad. Stability study of Valsartan in Aqueous Solutions: Effect of different pH, Time and Temperature // Inter. J. Res. Pharmacy Sci. – 2019. – V. 8, N 3. – P. 1–15.
5. Loyd V. Allen. pH and Solubility, Stability, and Absorption, Part II // Science and Technology for the Hospital Pharmacist. – V. 1, Issue 8. – URL: https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm
6. Kemper Talley, Emil Alexov. On the pH-optimum of activity and stability of proteins // Proteins. – 2010. – V. 78, N 12. – P. 2699–2706. <https://doi.org/10.1001/prot.22786>
7. Тарасенко В. О. Дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із плівкоутворювального аерозолі методом *in vitro* // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 16–22. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.182>
8. Тимченко І. М., Власенко І. О., Давтян Л. Л. та ін. Аналіз фармакокінетичних параметрів препарату для визначення режимів дозування // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2011. – Вип. 30. – С. 265–269.
9. Padmaa M. Paarakh, Preethy Ani Jose, Setty C. M. Release Kinetics – Concepts and Applications // Inter. J. Pharmacy Res. Technol. – 2018. – V. 8. – P. 12–20. – URL: <https://10.31838/ijprt/08.01.02>

References

1. Kuchyna K. R., Ghladyshyev V. V., Birjuk I. O. Termogravimetrychni doslidzhennja supozytoryjiv iz dyltiazemom // Farmats. zhurn. – 2015. – № 3. – S. 34–38.
2. Suprun E. V., Chekman I. S., Bielenichev I. F. et al. Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan: stan, perspektivy doslidzen // Ratsionalna farmakoterapiia. – 2017. – № 1. – S. 19–31. – URL: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1610>
3. Lutsenko T. M., Andriukova L. M., Fetisova O. H., Marintsova N. H., Halkin O. Yu. Obgruntuvannia skladu ta tekhnolohii preparatu na osnovi rekombinantnoho interleikinu-7 liudyny // Visnyk Natsionalnoho universytetu «Lvivska politekhnika». Serii «Khimiia, tekhnolohiia rechovyn ta yikh zastosuvannia». – 2016. – T. 841. – S. 174–180. – URL: <http://science.lpnu.ua/schmt/all-volumes-and-issues/volume-841-2016/obgruntuvannya-skladu-ta-tehnologiyi-preparatu-na>

4. Hossam A. Alodaini, Naif T. Alotaibi, Dilshad Ahmad. Stability study of Valsartan in Aqueous Solutions: Effect of different pH, Time and Temperature // Inter. J. Res. Pharmacy Sci. – 2019. – V. 8, N 3. – P. 1–15.
5. Loyd V. Allen. pH and Solubility, Stability, and Absorption, Part II // Science and Technology for the Hospital Pharmacist. – V. 1, Issue 8. – URL: https://compoundingtoday.com/Newsletter/Science_and_Tech_1112.cfm
6. Kemper Talley, Emil Alexov On the pH-optimum of activity and stability of proteins // Proteins. – 2010. – V. 78, N 12. – P. 2699–2706. <https://doi.org/10.1001/prot.22786>.
7. Tarasenko V. O. Doslidzhennia kinetyky vyvylennia aktyvnykh farmatsevychnykh inhrediiientiv iz plivkoutvoriuvального aerosoliu metodom in vitro // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2020. – T. 6, № 1. – S. 16–22. <https://doi.org/10.24959/sphhej.20.182>
8. Tymchenko I. M., Vlasenko I. O., Davtjan L. L., Jeroshenko S. S., Shmatenko O. P. Analiz farmakokinychnykh parametriv preparatu dlja vyznachennja rezhymiv dozuvannja // Problemy vijskovoji okhorony zdorov'ja. – 2011. – Vip. 30. – S. 265–269.
9. Padmaa M. Paarakh, Preethy Ani Jose, Setty C. M. Release Kinetics – Concepts and Applications // Inter. J. Pharmacy Res. Technol. – 2018. – V. 8. – P. 12–20. – URL: <https://10.31838/ijprt/08.01.02>

Надійшла до редакції 14 січня 2021 р.

Прийнято до друку 22 січня 2021 р.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

Запорізький державний медичний університет

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З АНТАГОНІСТОМ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β

Ключові слова: рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 β (IL-1ra), стабільність, вивільнення, назальна форма

А Н О Т А Ц І Я

Під час розроблення нових ефективних та безпечних лікарських засобів вагоме місце займає питання забезпечення стабільності лікарської форми. При цьому, суттєвий внесок у цю проблему вносить безпосередньо природа активного фармацевтичного інгредієнта. На основі наших експериментальних досліджень було визначено склад основи-носія назального лікарського засобу з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 (IL-1ra), а також виявлено необхідність додавання консерванта. Однак, акцентуючи увагу на пептидній природі біологічно активного компонента IL-1ra, потрібно враховувати можливу недостатню стабільність під час зберігання препарату зі зміною рН середовища.

Мета роботи – оптимізувати склад назального лікарського засобу з антагоністом інтерлейкіну (IL-1ra) для підвищення його стабільності під час зберігання.

Як активний фармацевтичний інгредієнт використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra). Допоміжними речовинами слугували: натрій карбоксиметилцелюлоза, твін-80, D-пантенол, трилон Б, бензалконію хлорид. Для забезпечення відповідного значення рН застосовували фосфатні буферні розчини, які готували згідно з ДФУ 2 вид. Вивчення деяких показників фармацевтичної доступності (показників кінетики) здійснювали шляхом дослідження вивільнення активного компонента із лікарської композиції методом рівноважного діалізу у воду очищену. Рівноважний діаліз виконували крізь целофанову плівку «Купрофан» за $37 \pm 0,5$ °C у дифузних чарунках Франца (Franz Diffusion Cell System). Вміст IL-1ra у діалізаті визначали спектрофотометрично через певні проміжки часу.

В результаті виконаних фармакотехнологічних досліджень щодо оптимізації складу назального засобу з IL-1ra встановлено, що розроблений назальний засіб з IL-1ra потребує додавання стабілізаторів до складу рецептури. Виявлено, що застосування як стабілізаторів фосфатного буферного розчину з рН 6,0 та трилону Б забезпечує належне вивільнення діючої речовини з лікарської форми та корегує стабільність водневого показника упродовж тривалого часу. Одержані результати показників кінетики свідчать, що вивільнення IL-1ra з назальної форми підпорядковується рівнянню першого порядку.

Б. С. Бурлака (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

Запорожский государственный медицинский университет

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА НАЗАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА С АНТАГОНИСТОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β

Ключевые слова: рецепторный антагонист интерлейкина-1 β (IL-1ra), стабильность, высвобождение, назальная форма

А Н Н О Т А Ц И Я

При разработке новых эффективных и безопасных лекарственных средств важное место занимает вопрос обеспечения стабильности лекарственной формы. При этом, существенный вклад в данную проблему вносит непосредственно природа активного фармацевтического ингредиента. По результатам наших предварительных экспериментальных исследований был определен состав основы-носителя

назального лекарственного средства с рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra), а также выявлена необходимость добавления консерванта. Однако, акцентируя внимание на пептидной природе биологически активного компонента IL-1ra, нужно учитывать возможную недостаточную стабильность при хранении препарата с изменением pH среды.

Цель работы – оптимизировать состав назального лекарственного средства с антагонистом интерлейкина (IL-1ra) для повышения его стабильности при хранении.

В качестве активного фармацевтического ингредиента использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкину-1 (IL-1ra). Вспомогательными веществами были – натрий карбоксиметилцеллюлоза, твин-80, D-пантенол, трилон Б, бензалкония хлорид. Для обеспечения соответствующего значения pH применяли фосфатные буферные растворы, которые готовили согласно ГФУ 2 изд. Изучение некоторых показателей фармацевтической доступности (показателей кинетики) осуществляли путем исследования высвобождения активного компонента из лекарственного композиция методом равновесного диализа в воду очищенную. Равновесный диализ выполняли через целлофановую пленку «Купрофан» при $37 \pm 0,5$ °C в диффузных ячейках Франца (Franz Diffusion Cell System). Содержание IL-1ra в диализате определяли спектрофотометрически через определенные промежутки времени.

В результате проведенных фармакотехнологических исследований по оптимизации состава назального средства с IL-1ra установлено, что разработанный препарат с IL-1ra требует добавления стабилизаторов в состав рецептуры. Выявлено, что применение в качестве стабилизаторов фосфатного буферного раствора с pH 6,0 и трилона Б обеспечивает надлежащее высвобождение действующего вещества из лекарственной формы и корректирует стабильность водородного показателя в течение длительного времени. Полученные результаты показателей кинетики доступности свидетельствуют, что высвобождение IL-1ra из назальной формы подчиняется уравнению первого порядка.

B. S. Burlaka (<https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>)

Zaporizhzhia State Medical University

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF NASAL DRUG WITH INTERLEUKIN-1 ANTAGONIST β

Key words: receptor antagonist of interleukin-1 β (IL-1ra), stability, release, nasal form

A B S T R A C T

In the development of new effective and safe drugs an important place is occupied by the issue of ensuring the stability of the dosage form. In this case, a significant contribution to this problem is made directly by the nature of the active pharmaceutical ingredient. Based on our experimental studies, the composition of the base-carrier of the nasal drug with the receptor antagonist intereleukin-1 (IL-1ra) was determined, and the need to add a preservative was identified. However, focusing on the peptide nature of the biologically active component of IL-1ra, it is necessary to take into account the possible lack of stability during storage of the drug with changes in pH.

The aim of the work is to optimize the composition of a nasal drug with an interleukin antagonist (IL-1ra) to increase its storage stability.

As the active pharmaceutical ingredient used a semi-finished solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra). Excipients were: sodium carboxymethylcellulose, tween-80, D-panthenol, trilon B, benzalkonium chloride. To ensure the appropriate pH value used phosphate buffer solutions, which were prepared according to State Pharmacopoeia. The study of some indicators of pharmaceutical availability (kinetic indicators) was performed by studying the release of the active ingredient from the drug composition by equilibrium dialysis in purified water. Equilibrium dialysis was performed through Cuprofan cellophane film at 37 ± 0.5 °C in Franz Diffusion Cell System. The content of IL-1ra in the dialysate was determined spectrophotometrically, at certain intervals.

As a result of pharmaco-technological studies to optimize the composition of the nasal agent with IL-1ra, it was found that the developed nasal agent with IL-1ra requires the addition of stabilizers to the composition of the formulation. It was found that the use as stabilizers: phosphate buffer solution 6.0 and trilon B, provides proper release of the active substance from the dosage form and corrects the stability of the hydrogen index over time. The obtained results of pharmaceutical availability indicators indicate that the release of IL-1ra from the nasal form is subject to the first order equation.

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

(Бурлака Б. С.)

А. С. КОВАЛЬ (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ***ВИБІР СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДО СКЛАДУ ОСНОВИ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ І ДЕМОДЕКОЗУ****Ключові слова:** метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, основаA. S. KOVAL (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv***THE CHOICE OF METHOD OF INTRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCES INTO THE BASIS OF THE CREAM FOR THE TREATMENT OF ACNE AND DEMODECOSIS****Key words:** metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, base

Здорова шкіра – один із найвагоміших показників здоров'я людини в цілому. Серед дерматологічних захворювань досить вагоме місце займають демодекоз та акне. Захворюваність демодекозом становить понад 5% і стоїть на сьомому місці за частотою серед дерматологічних захворювань [1, 2]. Як правило, демодекозом страждають підлітки, але ця хвороба може виникати у людей різного віку, якщо своєчасно не почати лікування, демодекоз переходить в стадію хронічного захворювання. Відомо, що демодекоз може переходити в акне.

Акне, як дерматологічне захворювання шкіри, пов'язано з порушенням роботи сальних залоз і волосяних покривів. Симптоматика акне на обличчі явно виражена незалежно від різновиду висипань [3]. Не помітити їх самостійно неможливо: розсип дрібних червоних горбків на обличчі і грудях; можуть мати гнійники; після засихання і відмирання висипання залишає на тому місці пігментацію темно-коричневого кольору, нерідко дрібні рубці на шкірі; посилене виділення шкірного сала; шкіра обличчя має надмірний жирний блиск; волосся на голові стає жирним вже через добу-півтора після миття [4]. Якщо не звертати уваги на ознаки на цій стадії, то згодом акне збільшуються в розмірах і починають поширюватися по більшій території, переходячи на груди і спину. Запалення внаслідок акне залишають після себе значні рубці. Тому лікування демодекозу та акне ніколи не втрачає своєї актуальності, адже практично кожна людина хоч раз у житті страждала на різні дерматологічні захворювання незалежно від стадії розвитку [5].

Цю медичну проблему можна вирішити через розроблення складу та технології м'якого лікарського засобу (ЛЗ) комплексної дії зі вмістом діючих речовин (ДР), що використовують для лікування даних захворювань [6]. В технології ліків під час обґрунтування складу ЛЗ враховують фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність ЛЗ [7, 8, 9]. Одним із фармацевтичних факторів є спосіб введення ДР до складу основи.

На кафедрі фармацевтичної технології і біофармації проводяться дослідження щодо розробки складу і технології м'якого лікарського засобу (МЛЗ) у формі крему (олія/вода) з метронідазолом, бензоїлпероксидом та бензилбензоатом. Вибір даних ДР оснований на протоколах лікування демодекоза та акне [10, 11]. В протоколах дані ДР використовуються в певних лікарських формах, що використовуються пацієнтами окремо. Тому нами обговорюється питання щодо комплексного використання даних ДР у складі певного ЛЗ. Так як в дерматології для зовнішнього застосування оптимальною ЛФ є крем (враховуючи медико-біологічні вимоги до препарату для лікування даного захворювання), нами розроблено склад основи, що за реологічними властивостями є крем.

Метою роботи є обґрунтування оптимального способу введення ДР до складу основи м'якого лікарського засобу (МЛЗ).

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження – метронідазол [11, 12, 13], бензилбензоат [14, 15], бензоїлпероксид [16], емульсійна основа (о/в). Під час вибору оптимального способу введення ДР до основи застосовували фармакотехнологічні методи дослідження (однорідність вмісту АФІ в основі). Використовували мікроскоп із фотонасадкою (мікроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Японія).

ДР до складу основи вводили у формі суспензії з гліцерином. Попередні дослідження показали, що в процесі зберігання протягом 6 місяців за кімнатної температури спостерігається розшарування основи, для одержання якої було використано пропіленгліколь (ПГ) та поліетиленоксид (ПЕО), з метою поліпшення стабільності до складу розроблюваного крему нами було введено гліцерин.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з даними Європейської фармакопеї (EPH 5.0 – Benzoyl peroxide, hydrous, ст. 1073–1074) бензоїл пероксид – сполука ряду органічних пероксидів – білий аморфний або гранульований порошок (рис. 1). Бензоїлпероксид є важкорозчинним у воді, натомість він помірно розчиняється в органічних розчинниках.



Рис. 1. Кристалографія бензоїлпероксиду (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Для введення до складу основи нами подрібнено порошок до однорідної маси (рис. 2) та одержано суспензію з гліцерином (рис. 3).



Рис. 2. Подрібнений порошок
бензоїлпероксиду



Рис. 3. Суспензія бензоїлпероксиду з
гліцерином

Збільшення $\times 10$ і $\times 20$

У подальшому нами вивчено кристалографію метронідазолу (рис. 4).

Метронідазол (Державної фармакопеї України (Metronidazolum, перше видання, доповнення 2, С. 506–507) білий або жовтуватий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, ацетоні, етанолі і метиленхлориді, дуже малорозчинний в ефірі.



Рис. 4. Кристалографія метронідазолу (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Подрібнений у ступці метронідазол (рис. 5) суспендували з гліцерином (рис. 6).



Рис. 5. Подрібнений порошок метронідазолу



Рис. 6. Суспензія метронідазолу з гліцерином

Збільшення $\times 10$ і $\times 20$

Наступна ДР, що необхідно додавати до складу основи, є бензилбензоат (Державної фармакопеї України (Benzyl Benzoate, перше видання, доповнення 1, С. 294–295) – масляниста рідина без кольору, з легким ароматним запахом, гостра і пекуча на смак, несумісна з лугами та окисниками, практично нерозчинна у воді та гліцерині, погано розчиняється в пропіленгліколі, змішується зі спиртом етиловим (95%), етером, хлороформом, жирними кислотами та етерними оліями.

Експериментальними дослідженнями нами встановлено, що ДР у формі суспензії необхідно вводити до складу основи по чергові: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду. Після доведення маси до однорідності в останю чергу введено бензилбензоат (рис. 8). Ми досліджували 8 зразків із різною послідовністю введення діючих

речовин у суспензії з гліцерином, зразок № 2 у ході дослідження показав кращі результати однорідності суспензії, тому цей спосіб ми використовували в подальших дослідженнях.

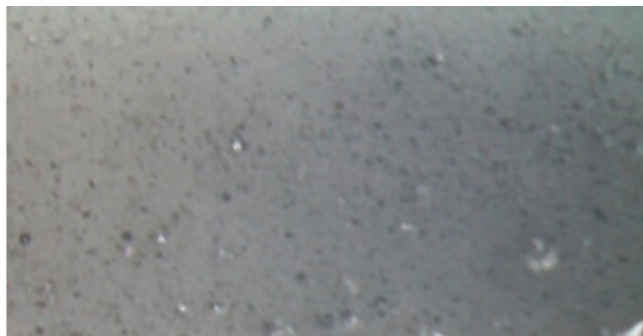


Рис. 8. Мікрозйомка зразка готового лікарського засобу (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Перспективою цього дослідження є обґрунтування способу введення ДР до основи на основі мікробіологічних досліджень.

Висновки

1. Експериментальними дослідженнями встановлено порядок введення ДР у формі суспензії до основи: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду і в останню чергу – бензилбензоат.

2. Результати досліджень дають можливість розробити раціональну технологію виробництва (виготовлення) опрацьованого м'якого лікарського засобу з метронідазолом, бензилбензоатом та бензоїлпероксидом для дерматології.

Список використаної літератури

1. Woolf A. The Science of Acne and Warts. The Itchy Truth About Skin. – 2017. – P. 18. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL20218833W/The_Science_of_Acne_and_Warts?edition=
2. Zouboulis C. C. Pathogenesis And Treatment Of Acne And Rosacea. – 2016. – P. 128. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL17474617W/Pathogenesis_And_Treatment_Of_Acne_And_Rosacea?edition=
3. Mariconda A. Acne the essential guide. 2018. – P. 32. Available at: <https://doi.openlibrary.org/works/OL21181529W/Acne?edition=acneessentialgui0000mari>
4. Гладышев В. В., Давтян Л. Л., Дроздов О. Л., Пухальська І. О. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств. Уч. фарм. ВУЗов и факультетов / Под ред. проф. Гладышева В. В. – Днепр: ЧМП «Экономика», 2018. – 700 с.
5. Гладышев В. В., Давтян Л. Л., Дроздов О. Л. та ін. Біофармація. Уч. фарм. ВУЗов и факультетов / Под ред. проф. Гладышева В. В. – Днепр: ЧМП «Экономика», 2018. – 252 с.
6. Давтян Л. Л., Воронкіна А. С. Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів // Акт. питання фарм. мед. науки та практики. – 2018. – С. 79–82. – Режим доступу: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7400/1/ap_2018_1.pdf
7. Ніл М. Дж. Погляд на медичну фармакологію. – 2020. – С. 48–56.
8. Ян Піт, Баррі Хілл. Основи фармакології для студентів сестринської справи та охорони здоров'я. – 2020. – С. 128.
9. Власенко І. О. Давтян Л. Л. Активні фармацевтичні інгредієнти в дерматологічних ліках українського фармацевтичного ринку // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
10. Арам Дуллах, Власенко І. О., Давтян Л. Л., Загорий Г. В. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / 36. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582–586.
11. Европейська фармакопея 5,0; 01/2005:0704 (бензоїлпероксид С. 1073). – Режим доступу: http://202.195.214.45/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_a-c/Benzoyl%20peroxide,%20hydrous.pdf
12. Державна фармакопея України. – 2014. – Т. 2. (метронідазол, С. 452). – Режим доступу: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
13. Державна фармакопея України. – 2014. – Т. 2. (бензилбензоат, С. 81). – Режим доступу: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>

14. Даян Нава. Підручник із мікробіомів шкіри: від фундаментальних досліджень до розробки продуктів. – С. 236. – Режим доступу: <https://www.wiley.com/enus/Skin+Microbiome+Handbook%3A+From+Basic+Research+to+Product+Development+-p-9781119593027>
15. ABC of Dermatology, 7th Edition. Rachael Morris-Jones (Editor). – 2019. – P. 135. – Available at: <https://www.wiley.com/en-us/ABC+of+Dermatology%2C+7th+Edition-p-9781119488989>
16. Довідник з дерматології: практ. посібник, 2-е вид. / Маргарет В. Манн (редактор), Даниель Л. Попкін (редактор). – 2019. – С. 188. – Режим доступу: <https://www.wiley.com/enus/Handbook+of+Dermatology%3A+A+Practical+Manual%2C+2nd+Edition-p-9781118408520>

References

1. Woolf A. The Science of Acne and Warts. The Itchy Truth About Skin. – 2017. – P. 18. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL20218833W/The_Science_of_Acne_and_Warts?edition=
2. Zouboulis C. C. Pathogenesis And Treatment Of Acne And Rosacea. – 2016. – P. 128. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL17474617W/Pathogenesis_And_Treatment_Of_Acne_And_Rosacea?edition=
3. Mariconda A. Acne the essential guide. 2018. – P. 32. Available at: <https://doi.openlibrary.org/works/OL21181529W/Acne?edition=acneessentialgui0000mari>
4. Gladishev V. V., Davtyan L. L., Drozdov O. L., Pukhal's'ka I'. O. Farmaczevticheskaya tekhnologiya e'kstemporal'ny'kh lekarstvenny'kh sredstv. Uchebnik dlya farmaczevticheskikh Vuzov i fakul'tetov / Pod red. prof. Gladysheva V. V. – Dnepropetrovsk: ChMP «E'konomika», 2018. – 700 s.
5. Gladishev V. V., Davtyan L. L., Drozdov O. L. ta in. Bi'ofarmaczi'ya / Uchebnik dlya farmaczevticheskikh Vuzov i fakul'tetov / Pod red. prof. Gladysheva V. V. – Dnepr: ChMP «E'konomika», 2018. – 252 s.
6. Davtyan L. L., Voronki'na A. S. Optimi'zaczi'ya sposobu vvedennya di'yuchikh rechovin do osnovi li'kars'kikh pli'vok zalezno vi'd deyakikh peremi'nnikh faktoriv. – Aktual'ni' pitannya farmaczevtichnoyi i' medichnoyi nauki ta praktiki, (naukovo-praktichnij zhurnal). – 2018. – С. 79–82.
7. Neal M. J. Medical Pharmacology at a Glance. – 2020. – S. 48–56.
8. Ian Peate, Barry Hill. Fundamentals of Pharmacology: For Nursing & Healthcare Students. – 2021. – P. 128.
9. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Aktyvni farmatsevtichni inhrediienty v dermatolohichnykh likakh ukrainskoho farmatsevtichnoho rynku // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
10. Aram Dullakh, Vlasenko I. O., Davtyan L. L., Zagorij G. V. Tekhnologiya novogo lekarstvennogo sredstva dlya mestnogo lecheniya gribkovogo porazheniya kozhi / Zb. nauk. prac' spi'vr. NMAPO i'meni' P. L. Shupika. – K., 2014. – Vip. 23, Kn. 2. – S. 582–586.
11. Evropejs'ka farmakopeya 5, 0; 01/2005:0704 (benzoyilperoksid, S. 1073). – Rezhym dostupu: http://202.195.214.45/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_a-c/Benzoyl%20peroxide,%20hydrous.pdf
12. Derzhavna farmakopeya Ukrayini. – 2014. – T. 2. (metroni'dazol, S. 452). Rezhym dostupu: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
13. Derzhavna farmakopeya Ukrayini. – 2014. – T. 2. (benzilbenzoat, S. 81). – Rezhym dostupu: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
14. Nava Dayan. Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development. – 2018. – P. 236. – Available at: <https://www.wiley.com/enus/Skin+Microbiome+Handbook%3A+From+Basic+Research+to+Product+Development+-p-9781119593027>
15. ABC of Dermatology, 7th Edition. Rachael Morris-Jones (Editor). – 2019. – P. 135. – Available at: <https://www.wiley.com/en-us/ABC+of+Dermatology%2C+7th+Edition-p-9781119488989>
16. Handbook of Dermatology: A Practical Manual, 2nd Edition / Margaret W. Mann (Editor), Daniel L. Popkin (Editor). – 2019. – P. 188. – URL: <https://www.wiley.com/en-us/Handbook+of+Dermatology%3A+A+Practical+Manual%2C+2nd+Edition-p-9781118408520>

Надійшла до редакції 14 січня 2021 р.

Прийнято до друку 26 січня 2021 р.

А. С. Коваль (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ВИБІР СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДО СКЛАДУ ОСНОВИ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ І ДЕМОДЕКОЗУ

Ключові слова: метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, основа

АНОТАЦІЯ

Серед дерматологічних захворювань досить вагоме місце займають демодекоз та акне. Захворюваність демодекозом становить понад 5% і стоїть на сьомому місці за частотою серед дерматологічних захворювань. Відомо, що демодекоз може переходити в акне.

Лікування демодекозу та акне не втрачає своєї актуальності. Цю медичну проблему можна вирішити через розроблення складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії з вмістом діючих речовин, що використовують для лікування даних захворювань. Так як в дерматології для зовнішнього

застосування оптимальною лікарською формою є крем (враховуючи медико-біологічні вимоги до препарату для лікування цього захворювання), нами розроблено склад основи, що за реологічними властивостями є кремом.

Метою роботи є обґрунтування оптимального способу введення діючих речовин до складу основи м'якого лікарського засобу.

Матеріали дослідження – метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, емульсійна основа. Під час вибору оптимального способу введення діючих речовин до основи застосовували фармакотехнологічні методи дослідження (однорідність вмісту АФІ в основі). Використовували мікроскоп з фотонасадкою (мікроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Японія).

Діючі речовини до складу основи вводили у формі суспензії з гліцерином. Попередні дослідження показали, що в процесі зберігання протягом 6 місяців за кімнатної температури спостерігається розшарування основи, для одержання якої було використано пропіленгліколь та поліетиленоксид, з метою поліпшення стабільності до складу розроблюваного крему нами було введено гліцерин.

Експериментальними дослідженнями нами встановлено, що діючі речовини у формі суспензії необхідно вводити до складу основи почергово: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду. Після доведення маси до однорідності в останню чергу введено бензилбензоат. Ми досліджували 8 зразків із різною послідовністю введення діючих речовин у суспензії з гліцерином, зразок № 2 у ході дослідження показав кращі результати однорідності суспензії, тому цей спосіб ми використовували в подальших дослідженнях.

Експериментальними дослідженнями встановлено порядок введення діючих речовин у формі суспензії до основи: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду і в останню чергу – бензилбензоат. Результати досліджень дають можливість розробити раціональну технологію виробництва (виготовлення) опрацьованого м'якого лікарського засобу з метронідазолом, бензилбензоатом та бензоїлпероксидом для дерматології.

А. С. Коваль (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
ВЫБОР СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВ ОСНОВЫ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ И ДЕМОДЕКОЗА

Ключевые слова: метронидазол, бензилбензоат, бензоилпероксид, основа

АННОТАЦІЯ

Среди дерматологических заболеваний достаточно весомое место занимают демодекоз и акне. Заболеваемость демодекозом составляет более 5% и стоит на седьмом месте по частоте среди дерматологических заболеваний. Известно, что демодекоз может переходить в акне.

Лечение демодекоза и акне не теряет своей актуальности. Эту медицинскую проблему можно решить путем разработки состава и технологии мягкого лекарственного средства комплексного действия с содержанием действующих веществ, используемых для лечения данных заболеваний. Так как в дерматологии для наружного применения оптимальной лекарственной формой является крем (включая медико-биологические требования к препарату для лечения этого заболевания), нами разработан состав основы, по реологическим свойствам являющейся кремом.

Целью работы является обоснование оптимального способа введения действующих веществ в состав основы мягкого лекарственного средства.

Материалы исследования – метронидазол, бензилбензоат, бензоилпероксид, эмульсионная основа. При выборе оптимального способа введения действующих веществ к основе применяли фармако-технологические методы исследования (однородность содержания АФИ в основе). Использовали микроскоп с фотонасадкой (микроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Япония).

Действующие вещества в состав основы вводили в форме суспензии с глицерином. Предварительные исследования показали, что в процессе хранения в течение 6 месяцев при комнатной температуре наблюдается расслоение основы, для получения которой были использованы пропиленгликоль и полиетиленоксид, с целью улучшения стабильности в состав разрабатываемого крема нами был введен глицерин.

Экспериментальными исследованиями установлено, что действующие вещества в форме суспензии необходимо вводить в состав основы поочередно: суспензия метронидазола, суспензия бензоилпероксид. После доведения массы до однородности в последнюю очередь введен бензилбензоат. Мы исследовали 8 образцов с разной последовательностью введения действующих веществ в суспензии с глицерином, образец № 2 в ходе исследования показал лучшие результаты однородности суспензии, поэтому этот способ мы использовали в дальнейших исследованиях.

Экспериментальными исследованиями установлен порядок введения действующих веществ в форме суспензии к основанию: суспензия метронидазола, суспензия бензоилпероксид и в последнюю очередь – бензилбензоат. Результаты исследований дают возможность разработать рациональную технологию производства (изготовления) отработанного мягкого лекарственного средства с метронидазолом, бензилбензоатом и бензоилпероксидом для дерматологии.

A. S. Koval (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

THE CHOICE OF METHOD OF INTRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCES INTO THE BASIS OF THE CREAM FOR THE TREATMENT OF ACNE AND DEMODECOSIS

Key words: metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, base

ABSTRACT

Among dermatological diseases demodicosis and acne occupy a very important place. The incidence of demodicosis is more than 5% and ranks seventh in frequency among dermatological diseases. It is known that demodicosis can turn into acne.

Treatment of demodicosis and acne does not lose its relevance. This medical problem can be solved through the development of the composition and technology of a soft drug of complex action with the content of active substances used to treat these diseases. Since in dermatology for external use the optimal soft medicines is a cream (taking into account the medical and biological requirements for the drug for the treatment of this disease), we have developed the composition of the base, which is the rheological properties of the cream.

The aim of the work is to substantiate the optimal method of introducing active pharmaceutical ingredients into the basis of a soft medicines.

Materials and research methods – metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, emulsion base. When choosing the optimal method of introduction of active pharmaceutical ingredients to the base used pharmacotechnological research methods (homogeneity of the content of API in the base). Used a microscope with a photoresist (microscope – OLYMPUS BX-41, photoresist – OLYMPUS U-CMAD3, Japan).

Active pharmaceutical ingredients was added to the base in the form of a suspension with glycerol. According to previous studies, we found that propylene glycol and polyethylene oxide were used to obtain the suspension. Studies have shown that in the process of storage for 6 months at room temperature there is a stratification of the base, in order to improve the stability of the composition of the developed cream, we introduced glycerin.

Experimental studies have shown that active pharmaceutical ingredients in the form of a suspension must be introduced into the base alternately: a suspension of metronidazole, a suspension of benzoyl peroxide. After bringing the mass to homogeneity, benzyl benzoate was finally introduced. We studied 8 samples with different sequence of administration of active substances in suspension with glycerol, sample № 2 in the study showed the best results of homogeneity of the suspension, so this method we used in further studies.

Experimental studies have established the procedure for the introduction of active pharmaceutical ingredients in the form of a suspension to the base: a suspension of metronidazole, a suspension of benzoyl peroxide and, last but not least, benzyl benzoate. The results of the research make it possible to develop a rational technology for the production (manufacture) of a treated soft medicines with metronidazole, benzyl benzoate and benzoyl peroxide for dermatology.

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

(А. С. Коваль)

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ – ВИКЛИК ЛЮДСТВУ**Ключові слова:** резистентність мікроорганізмів, лікарські засоби, антибактеріальна дія, мікроорганізмиN. O. VRYNCHANU (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),T. A. BUKHTIAROVA (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)*SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv***THE PROBLEM OF RESISTANCE OF MICROORGANISMS – CHALLENGE TO HUMANITY****Key words:** resistance of microorganisms, drugs, antibacterial action, microorganisms

Однією із вкрай важливих та актуальних проблем XXI століття є резистентність мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів (АМП). Резистентність мікроорганізмів – широкий термін, який охоплює стійкість до дії антибактеріальних, протівірусних та антифунгальних засобів, яка розвивається природним шляхом внаслідок їх нераціонального і часто неконтрольованого використання. Стійкість збудників інфекційних захворювань до дії АМП нівелює заходи щодо профілактики інфекційних хвороб, знижує ефективність протимікробної терапії, збільшує тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі та матеріальні витрати на їх лікування. Нині антибіотикорезистентність розцінюється у багатьох країнах світу не тільки як загроза їх національній безпеці, а й як загроза існуванню земної цивілізації як такої. Саме тому, розроблення стратегії стримування резистентності є на сьогодні надзавданням і потребує консолідації зусиль урядів, науковців, виробників АМП та ін. У 2015 р. ВООЗ затвердила «Глобальний план дій щодо стримування розповсюдження стійкості до антимікробних препаратів», а вже в 2019 р. Кабінет Міністрів України затвердив «Національний План дій боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів», який включає низку заходів, зокрема:

- забезпечення раціонального використання протимікробних препаратів у сфері охорони здоров'я, ветеринарної медицини та харчової промисловості;
- приведення у відповідність до вимог ЄС лабораторної діагностики інфекційних захворювань та визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних препаратів;
- проведення наукових досліджень із проблем резистентності та впровадження новітніх технологій її подолання.

Вагомим внеском у стримування резистентності є результати полідисциплінарних наукових досліджень щодо з'ясування усіх можливих причин та механізмів виникнення та розповсюдження антимікробної стійкості, пошуку та розроблення на цій основі нових ефективних та безпечних лікарських засобів антимікробної дії.

Мета роботи – аналіз сучасних даних щодо причин та механізмів формування антимікробної резистентності.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували наукові пошукові системи та бази даних. У роботі використано контент-аналіз, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи дослідження.

© Н. О. Вринчану, Т. А. Бухтіарова, 2021

Результати дослідження та обговорення

Історичний нарис

Одним із величних досягнень ХХ століття стало відкриття та впровадження в медичну практику антибіотиків. Хоча антибіотичні речовини і використовували у «доантибіотичний» період протягом багатьох років, їх застосування було обмеженим і емпіричним, кількість ускладнень та летальність від хвороб, спричинених мікроорганізмами, залишалися значними [1]. Так, у роки Першої світової війни кількість ранових інфекцій та пов'язаних із ними ампутацій кінцівок сягала 70% [2].

Відкриття та впровадження у медичну практику антибіотиків забезпечило збереження мільйонів людських життів як під час Другої світової війни, так і у післявоєнний період, сприяло збільшенню тривалості життя людей (у 1920 р. середня тривалість життя становила 56,4 роки, нині – близько 80 років, залежно від країни) [3, 4].

Успіхи антибіотикотерапії (відкриття та впровадження пеніциліну) вселили не тільки надію, але й впевненість щодо можливості викорінення багатьох інфекційних захворювань і стали могутнім стимулом розроблення та впровадження у клінічну практику нових препаратів (цефалоспорины, аміноглікозиди, глікопептиди, хінолони, карбапенеми тощо) [2, 5]. Але сподівання не справдились через появу та поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів. Вперше стійкі до пеніциліну штами *Staphylococcus aureus* було виділено у 1940 р., ще до впровадження антибіотика у клінічну практику [1]. Як виявилось, резистентність була зумовлена синтезом пеніцилінази. Для інгібування цього ферменту у 1959 р. було розроблено та впроваджено метицилін, а вже у 1961 р. – виявлено стійкі до його дії штами золотистого стафілококу. Через рік від початку застосування метициліну та першого антибіотика класу макролідів еритроміцину резистентними до них виявились близько 70% штамів *S. aureus* [1, 2, 4, 6, 7]. Швидкий розвиток стійкості до дії тетрацикліну (впроваджено у 1950 р., резистентні штами – у 1959 р.) відмічено у *Shigella* [8]. Цікавим фактом є те, що вперше резистентний до пеніциліну та еритроміцину штам *Shigella flexneri* отримано у роки Першої світової війни від молодого солдата з дизентерією. Секвенування геному виявило у цього штаму гени стійкості до пеніцилінів та макролідів. Зазначене свідчить, що антибіотикорезистентність є механізмом природного захисту мікроорганізмів від негативного впливу факторів зовнішнього середовища, який існував у них задовго до впровадження у медичну практику антибіотиків [9].

Резистентність має економічні та соціальні наслідки. Стійкі до дії АМП штами мікроорганізмів знижують ефективність терапії, збільшують тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі та витрати на їх лікування, що завдає значних збитків економіці [1, 10]. Згідно з даними ВООЗ (WHO, 2018), резистентні мікроорганізми зумовили у 2017 р. гнійно-запальні процеси у 500 000 осіб, лише у США для лікування пацієнтів із хворобами, зумовленими пеніцилін- та метицилінрезистентними бактеріями щорічно витрачається близько 20 млрд. доларів бюджетних коштів [10, 11]. У Європейському Союзі ці витрати сягають понад 1,6 млрд. євро щорічно [10]. Економічні наслідки антибіотикорезистентності важко переоцінити, оскільки стійкість мікроорганізмів до препаратів першого ряду потребує застосування більш вартісної терапії (антибіотиків другого чи третього покоління), тривалішого перебування у стаціонарі тощо. Соціальними наслідками є, зокрема, зниження продуктивності праці через відсутність на роботі, що може становити близько 40% від загальної оціночної вартості. Так, у США додаткові витрати державного бюджету через втрату продуктивності праці становлять близько 35 млрд. доларів щорічно [11]. Згідно з прогнозами, антибіотикорезистентність може призвести до втрати 2–3,5% ВВП щорічно, що становитиме 3,4 трлн. доларів [1, 12]. Соціальна значущість антимікробної резистентності

визначається також розповсюдженням стійких штамів у позалікарняному середовищі, що призводить до збільшення матеріальних витрат на лікування амбулаторних пацієнтів.

Таким чином, стійкість мікроорганізмів до антимікробних препаратів є загрозою життю та здоров'ю людей, знижує ефективність програм охорони здоров'я, потребує значних матеріальних та трудових витрат.

Причини та механізми формування резистентності

Стимування розповсюдження резистентних до дії АМП штамів мікроорганізмів потребує вирішення низки задач: з'ясування усіх факторів, що сприяють формуванню стійкості у цілому та визначення механізмів реалізації протидії, зокрема і на генетичному рівні. Для розуміння цих процесів необхідно деталізувати природну роль антибіотиків. Згідно з однією із гіпотез, антибіотики - це біологічна зброя мікроорганізмів у конкурентній боротьбі за поживні речовини. Завдяки біотичній конкуренції еволюціонували фенотипи з різною здатністю до продукування антибіотиків та інгібіторів систем *Quorum sensing* (QS) тощо. Тобто, синтез мікроорганізмами антибіотиків є результатом інтерференційної конкуренції за екологічний та еволюційний розвиток [1, 13]. В основі іншої гіпотези – участь антибіотиків у сигнальних механізмах, про що свідчать дані впливу субінгібуючих концентрацій на експресію широкого спектра генів у різних видів бактерій та утворення нових фенотипів мікроорганізмів. Слід додати, що бактерії та гриби синтезують антибіотики у дуже низьких концентраціях [14, 15]. Синтезуючи антибіотичні речовини, мікроорганізми формують механізми захисту власної клітини. Детермінанти стійкості до антибіотиків, наявні у сучасних мікроорганізмів, було виявлено у зразках вічної мерзлоти, вік яких близько 30 000 років [4]. Фактори, що сприяють розповсюдженню стійких до дії АМП штамів бактерій, детально описано у літературі [4, 16]. Серед них, чи не на першому місці, нераціональне використання АМП (порушення схем лікування, дозового режиму), самолікування тощо.

Призначення препаратів без врахування принципів доказової медицини, без встановлення остаточного діагнозу та відсутності показань для застосування АМП відіграє важливу роль у формуванні антимікробної резистентності [17]. Згідно з [1, 3], вибір антимікробного препарату або тривалість терапії були необґрунтованими у 50% випадків, збудник інфекції було визначено лише у 7,6% із 17 445 пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією. Крім того, було виявлено, що у 30–60% випадків призначення антибіотиків у відділеннях інтенсивної терапії було нераціональним (непотрібним, неоптимальним тощо) [3, 18]. Саме внаслідок неправильного застосування, зокрема за дії субінгібуючих концентрацій АМП, у мікроорганізмів активуються наявні чи формуються нові механізми протидії. Цікаво, що О. Флемінг ще у 1945 р. наголошував, що нераціональне застосування антибіотиків може призвести до еволюції резистентності [1, 12, 19]. Але, впродовж 10 років після впровадження пеніциліну у медичну практику він відпускався без рецепта, що призвело до розповсюдження популяції штамів мікроорганізмів, стійких до його дії.

Поширеною практикою в країнах, що розвиваються, є самолікування. Пацієнти часто отримують АМП без рецепта (частка безрецептурного відпуску АМП за межами США та Європи становить 19–90%) та через нерегульовані ланцюги поставок [1, 16]. Негативну роль у цьому відіграє невнормована реалізація АМП через мережу Інтернет, реклама на телебаченні, радіо та у друкованих ЗМІ, а також порада друзів [17]. В аспекті формування антимікробної резистентності не можна обійти увагою застосування фальсифікованих лікарських засобів – ліків, які можуть містити недостатню кількість або взагалі не містять активної речовини [16, 20] (за даними ВООЗ їх частка сягає 10%, із них 50% – АМП [21]). Підроблені АМП, серед яких

антибактеріальні (триметоприм, сульфаметизол, цефалексин, азитроміцин, етамбутол, рифампін, піразинамід) та антифунгальні (флуконазол, кетоконазол, ністатин та гризеофульвін) засоби, виявлено і в Україні (11,3%) [21].

Окрім того, заслуговує на увагу, як одна з причин формування стійкості мікроорганізмів до АМП, порушення умов їх зберігання, що знижує якість та підвищує ризик деградації активних інгредієнтів, особливо в умовах тропічного клімату. Деградовані лікарські засоби містять значно меншу кількість діючої речовини, що знижує ефективність терапії та сприяє активації механізмів протидії [16].

Застосування АМП у субінгібуючих концентраціях сприяє горизонтальній передачі генів стійкості, асоційованих із рухомими елементами (транспозонами, інтегронами, плазмідами). Саме горизонтальна передача генів забезпечує набуття нових генів при обміні генетичним матеріалом між таксономічно та екологічно віддаленими мікроорганізмами і сприяє розповсюдженню резистентності у популяції [22, 23]. Субінгібуючі концентрації АМП підвищують базові показники мутацій, рекомбінацій та горизонтального перенесення генів серед мікробної популяції. Встановлено, що стимулювати горизонтальну передачу стійкості здатні триклозан та хлоргексидин за дії у субінгібуючих концентраціях 0,1 мг/л та 24,4 мкг/л відповідно [24], а тетрациклін та лінкозаміди – підвищувати швидкість кон'югаційного перенесення транспозону Tn916 у *Enterococcus faecalis* [23]. Доведено, що АМП у концентраціях, значно нижчих за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), зумовлюють стресові реакції в клітинах мікроорганізмів, зокрема, SOS-відповідь або активацію RpoS регулону. SOS-відповідь індукується одноланцюговою ДНК у клітині і є результатом пошкодження структури ДНК або блокування реплікації. Цей процес стимулюється ко-протеазною активністю білка RecA, асоційованого з одноланцюговою ДНК. Такі АМП як триметоприм та хінолони інгібують дію ферментів, що взаємодіють із ДНК, і блокують процес реплікації. Мутації у клітинах *Escherichia coli* зумовлюють також ампіцилін та канаміцин, стимулюючи утворення ROS-продуктів [22, 24–26].

Вагомий внесок у виникнення та розповсюдження резистентних штамів збудників належить застосуванню антимікробних препаратів у сільському господарстві (тваринництво, рослинництво), харчовій промисловості, побуті та інших сферах господарської діяльності. Згідно з [27], для потреб сільського господарства в усьому світі використовують від 63 000 до 240 000 т антибіотиків. Значну кількість АМП застосовують у рослинництві та тваринництві. Так, тільки у США у 2019 р. для оброблення цитрусових використано близько 292 т стрептоміцину, а кількість АМП, що використовують у тваринництві, за кількістю переважає лікарські засоби (152 мг/кг та 124 мг/кг маси тіла відповідно). До 2030 р. кількість використаних для потреб тваринництва антибіотиків зросте на 67% [28]. При споживанні їжі рослинного та тваринного походження АМП потрапляють в організм людини і впливають на мікробіоту кишечника, передаючи гени резистентності [4]. Передачу резистентних бактерій від сільськогосподарських тварин до людини було відмічено понад 35 років тому, коли високі показники стійкості до антибіотиків було виявлено у мікробіоті кишечника сільськогосподарських тварин [3]. У багатьох африканських країнах й на сьогодні у м'ясі та свіжих продуктах виявляють полірезистентні бактерії (такі штами виділено також від людей, що контактували з худобою). З організму тварин із фекаліями та сечею екскретується 30–90% антибіотиків, серед яких окситетрациклін, доксициклін, сульфадіазин, тетрациклін, флумеквін, лінкоміцин та тилозин. Понад третини досліджених зразків екскретованих продуктів містили більше одного антибіотика [28, 29]. Екскретовані АМП диспергуються через добрива, ґрунтові води та поверхневі стоки і здатні впливати на екологію навколишнього середовища, збільшуючи частку резистентних штамів. Так, зокрема, рівень тетрацикліну, ципрофлоксацину

у мулі стічних вод становить 8 326 мкг/кг/с.м., 426 мкг/кг/с.м. відповідно, сульфадиметоксину – близько 20 мкг/кг/с.м. У ґрунті ципрофлоксацин виявляється у кількості 5 600 мкг/кг, хлортетрациклін – 12 900 мкг/кг, сульфаметазин – 200–25 000 мкг/кг, монензин – 0,0004 мкг/мл, а у твердих речовинах ґрунту (біологічного походження) вміст азитроміцину становить 14–6 500 мкг/кг/с.м., сульфаніламідів – 650 мкг/кг/с.м., окситетрацикліну – 743–8 700 мкг/кг/с.м. [30]. Враховуючи концентрацію АМП та тривалість впливу на мікробіоту ґрунтів та водойм (період напіврозпаду азитроміцину – 408–990 днів, хлортетрацикліну та триметоприму – близько 30 днів, доксицикліну – 533–578 днів, офлоксацину – 990–1 386 днів), їх залишки створюють серйозний тиск на геном мікроорганізмів [30]. Дослідженням чутливості мікроорганізмів із різних зразків ґрунту (міська, сільська місцевість, ліси) виявлено високу резистентність до багатьох АМП (від 6–8 до 21 препарату) [31]. Якщо врахувати, що ДНК бактерій можуть абсорбуватись на частинках ґрунту і є захищеною від ферментативної деградації, то абсорбовані гени антимікробної резистентності можуть тривалий час зберігатись, а при контакті з клітинами відповідного мікроорганізму – експресуватись. Скринінг ДНК із ґрунту щодо генів стійкості до антибіотиків показав наявність різноманітних детермінант резистентності (до β -лактамів, аміноглікозидів, тетрацикліну, еритроміцину та рифампіцину) [32]. Встановлено, що вміст ципрофлоксацину у гної, який використовують для підтримання родючості ґрунтів, сягає 45 000 мкг/кг, хлортетрацикліну – 764 000 мкг/мл, окситетрацикліну – 354 000 мкг/мл, флероксацину – 99 000 мкг/кг.

Не виключений і зворотній зв'язок – передача генетичної інформації стійкості до АМП від клінічних ізолятів, що потрапляють у ґрунт та стічні води, до природних мікробних спільнот.

Не можна не відмітити внесок АМП, що застосовують для захисту рослин, у формування резистентних до їх дії штамів мікроорганізмів, серед яких бензімідазоли, феніламіди, дикарбоксиміди, анілінопіримідини тощо. Найпоширенішим класом системних фунгіцидів є імідазоли та триазоли [33]. З метою захисту рослин азолвмісними препаратами обробляють близько 50% загальної площі, відведеної під зернові посіви та виноградники (із розрахунку близько 10 мг/м² площі, 100 г/га). Ці речовини виявлено в овочах та фруктах (виноград, суниці, морква, яблука) навіть через 2 місяці зберігання, причина – стабільність молекули (наприклад, період напіврозпаду первинного метаболіту азолів триадименолу – понад один рік [33]). Якщо врахувати, що МІК азолвмісних фунгіцидів (імазалілу, бромукназолу та ін.) відповідає такій лікарських засобів (0,075–8,0 мг/л), то внесок залишків препаратів у мутаційні процеси може бути значним [34]. Триазолові фунгіциди та антифунгальні лікарські засоби порушують синтез ергостеролу у клітині грибів. Ще один із механізмів резистентності до їх дії – активація ефлюксних pomp.

Серед інших речовин з антибактеріальною активністю привертає увагу триклозан, який застосовується як засіб захисту рослин від хвороб, входить до складу багатьох засобів особистої гігієни (мило, шампуні, дезодоранти, зубні пастки) та побутової хімії. Щорічно для різних потреб використовується понад 1 500 кг триклозану [35]. Важливо, що ця речовина накопичується в рослинах при їх обробленні шляхом абсорбції з ґрунту та з води, що використовується для поливу. У ґрунті через 2 роки після оброблення рослин триклозанвмісними препаратами виявляють до 1,02 мкг/кг триклозану. Наприклад, за умови вирощування редьки у ґрунті, що містив 34,2 мкмоль/кг триклозану, вміст цієї речовини у рослині становив 31,8 мкмоль/кг с.м. При потрапленні в організм людини триклозан, як ліпофільна сполука, накопичується у жировій тканині. Концентрація триклозану у плазмі крові та сечі може становити 2,7–48,0 мкг/л [36], що є небезпечним для людини (коефіцієнт безпеки $\geq 0,01$) [35]). Сукупність даних щодо

токсикологічних властивостей триклозану стала підставою для його внесення до бази ЄС як речовини з негативним впливом на ендокринну систему [37]. Взаємодіючи з бактеріальним транспортним білком еноіл-ацилпедуктазою (FabI), ця речовина порушує біосинтез жирних кислот мікроорганізмами, зумовлює зміни у геномі. Сублетальні для мікроорганізмів концентрації триклозану (МІК 0,1–30 мкг/мл) можуть спричинювати мутації гена *fabI* у *E. coli* та сприяти формуванню резистентності до цієї речовини [36]. Виявлено, що резистентні до дії триклозану штами були також стійкими до хінолонів [36]. Встановлений зв'язок є надзвичайно важливим, оскільки триклозан розповсюджено у побуті сполука, тривале застосування (понад 20 років) та стабільність молекули сприяють накопиченню цієї речовини у різних середовищах, включаючи приміщення. Так, значний вміст триклозану було виявлено у зразках пилу, отриманого із фітнес-клубів, баз відпочинку, студій для танців, йоги та бойових мистецтв (658 ± 72 нг/г). Окрім триклозану, у зразках пилу виявлено також інші небезпечні АМП, такі як триклокарбан та бутілпарабен із вмістом 300 ± 28 нг/г та 258 ± 127 нг/г відповідно. Слід зауважити, що виділені зі зразків пилу мікроорганізми були стійкими до дії багатьох АМП. Все вище зазначене свідчить про наявність складних взаємозв'язків між АМП, мікробіомом приміщень та чутливістю мікроорганізмів до антимікробних препаратів, а також про недопустимість/обмеження застосування антимікробних речовин у засобах особистої гігієни та побуті. У 2016 р. FDA заборонило використовувати триклозан (рідке мило) та триклокарбан (тверде мило) у засобах гігієни, оскільки вони виявляють негативний вплив на імунітет та сприяють формуванню та розповсюдженню резистентних до дії протимікробних засобів штамів мікроорганізмів [37]. В Україні ж ці речовини містяться у десятках засобів, що використовують як засоби особистої гігієни та у побуті. Антибактеріальні речовини, що входять до складу побутових засобів, накопичуються у природних середовищах (грунт, водойми, рослинний покрив та ін.) і формують резистентність не тільки до цих речовин, але й до антибіотиків. Підтвердженням цьому є дані щодо впливу біоцидів (бензалконію хлорид, хлоргексидину диглюконат, триклозан) на чутливість грамнегативних бактерій до дії антибіотиків різних груп та можливість формування перехресної резистентності. Показано, що стійкі до бензалконію хлориду штами *E. coli* були резистентними до дії ампіциліну, цефтазидиму, тетрацикліну, ципрофлоксацину тощо [38]. Набуття кишковою паличкою стійкості до дії АМП забезпечується горизонтальною передачею детермінант стійкості. Завдяки детермінованому плазмідною перенесенню генів більшість нозокоміальних штамів *MRSA* (61,7%), стійких до хлоргексидину, містять *qacA/B* (ген стійкості до хлоргексидину) [39]. Набуття штамми *MRSA* резистентності до хлоргексидину може бути зумовлене розміщенням *qacA/B* на плазмідах pSK1 (*qacA*) та pSK23 (останні забезпечують стійкість до β -лактамаз) та горизонтальною передачею детермінант стійкості. Нині горизонтальна передача визнана основним джерелом генетичних змін, оскільки об'єднує усі гени мікробної біосфери у єдиний організм з пан-геномом, в межах якого мікроорганізми здатні швидко обмінюватись генами резистентності [4]. Прикладом є *A. baumannii*, ґрунтовий мікроорганізм, який із 1963 року є одним зі збудників нозокоміальних інфекцій, характеризується полірезистентністю до АМП. В клінічному ізоляті *A. baumannii* виявлено мобільний елемент бактеріального геному – «острівок патогенності» з 45 генами резистентності, які отримані від декількох видів бактерій в результаті однієї горизонтальної передачі. Кодує резистентність «резистома» – загальний пул генів стійкості до антибіотиків патогенних та сапрофітних мікроорганізмів [4, 9, 40].

Резистентні мікроорганізми легко розповсюджуються завдяки відкриттю кордонів між країнами та збільшенню кількості людей, які подорожують у різні частини світу. З їжею та водою в організм людини потрапляють представники резистотипів, притаманні певному регіону, внаслідок чого може значно змінюватись склад власної

мікробіоти та чутливість до АМП. Прикладом є зміна чутливості мікробіому кишечника шведських студентів, які навчались в Індії та Центральній Африці. Не дивлячись на те, що люди не застосовували антибіотики впродовж періоду їх перебування поза межами своєї країни, після повернення у Швецію у мікроорганізмах фекалій виявлено збільшення (порівняно з рівнем до поїздки) генів резистентності до сульфаніламідів та бета-лактамінів у 2,6 раза, до триметоприму – у 7,7 раза [41].

Таким чином, накопичення у навколишньому середовищі антибіотиків у субінгібуючих концентраціях внаслідок синтезу мікроорганізмами, виведення АМП або їх активних метаболітів з організму тварин та людей, накопичення через викид із побутовими відходами залишків АМП після закінчення курсу лікування, нераціональне використання у сільському господарстві, застосування лікарських засобів із порушенням доз та схем терапії сприяють формуванню резистентності та негативно впливають на здоров'я людини. Стійкість збудників хвороб до дії АМП є кульмінацією еволюційного процесу, який розпочався мільярди років тому у сапрофітів. Ці організми еволюціонували протягом тисячоліть, розробили безліч механізмів протидії. Нині виявлені штами, резистентні до усіх АМП, наявні повідомлення про ізоляти, резистентні до карбапенемів та колістину – антибіотиків останнього ряду щодо грамнегативних бактерій, що свідчить про надзвичайну загрозу для громадського здоров'я.

Роль біоплівок у формуванні резистентності

Істотними чинниками патогенності і етіопатогенетичними факторами хронічних бактеріальних інфекцій у людини є мікробні біоплівки – прикріплені до поверхні та оточені біополімерним матриксом мікробні угруповання, здатні формуватися на біотичних та абіотичних поверхнях. Клітини мікроорганізмів у складі біоплівок характеризуються не тільки високим рівнем патогенності, а й стійкістю до ефекторів імунної системи, дії АМП та несприятливих факторів навколишнього середовища. Антибіотики у субінгібуючих концентраціях індують фізіологічні зміни у мікроорганізмах та здатні стимулювати формування біоплівок. Встановлено, що субінгібуючі концентрації тобраміцину, фторхінолонів, азитроміцину, тетрацикліну стимулюють формування біоплівок *P. aeruginosa*. Ампіцилін, оксацилін, цефтриаксон та фосфоміцин стимулюють формування біоплівки *E. faecalis* на катетерах (максимально при 0,25–0,5 МІК) [42]. За дії субінгібуючих концентрацій норфлоксацину та стрептоміцину змінюється заряд бактеріальної клітини, гідрофобність та посилюється взаємодія «клітина–поверхня».

Переліченими факторами не обмежуються всі причини виникнення мікробної резистентності. На наш погляд, вона може бути також зумовлена застосуванням в клінічній практиці інших лікарських засобів, які за своєю дією та призначенням не належать до групи антимікробних, але здатні чинити інгібуючий вплив на мікроорганізми.

Антимікробна дія неантимікробних препаратів

У роботі Lagadinou M., Onisor M. O. et al. [43] показано, що «неантимікробні» препарати («неАМП») виявляють інгібуючу активність на бактерії та гриби. Антимікробна дія виявлена, зокрема, у низки нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [44–48], анестетиків [43, 49], антигістамінних препаратів [48, 50], фенотиазінів [43, 51], антидепресантів [48, 52, 53], антиагрегантів [54], статинів [48, 55, 56], антиаритмічних препаратів [57]. Варто зазначити, що лікарські засоби, зокрема НПЗЗ, діють на мікроорганізми як у субінгібуючих, так і у терапевтичних концентраціях [47].

Одними з найвживаніших лікарських засобів нині є нестероїдні протизапальні засоби (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, ібупрофен та ін.). Окрім протизапальної дії вони виявляють знеболювальні, жарознижувальні властивості та антимікробну активність [46, 47].

Антибактеріальна та антифунгальна дія зареєстрована у саліцилатів. Зокрема, ацетилсаліцилова кислота (АСК) у терапевтичних концентраціях, що досягаються за основним призначенням, пригнічує ріст *Campylobacter pylori*, *Helicobacter pylori* та *Klebsiella pneumoniae*, *Epidermophyton*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., інгібує реплікацію вірусу гепатиту С, флавівірусу та вірусу грипу. Один із механізмів протівірусного ефекту – пригнічення транскрипційного фактора (NF- κ B) [46]. При сумісному застосуванні АСК з антибіотиками реєструється синергічна дія щодо MRSA [58]. При сумісному застосуванні АСК та *b*-лактамних антибіотиків спостерігається зниження чутливості *Serratia marcescens* до їх дії внаслідок синтезу бета-лактамаз [46]. За сумісного впливу АСК та флуконазолу на *Candida albicans* реєструється зниження чутливості грибів до дії антимікотика, а за сумісної дії АСК та ципрофлоксацину – зниження чутливості *S. aureus* до фторхінолону [59]. Фенотипічна резистентність до антибіотиків за впливу АСК зумовлена індукцією генів *marA* та *acrB* [47]. Ацетилсаліцилова кислота та її метаболіти підвищують стійкість *E. coli* до хінолонів (налідиксова кислота, норфлоксацин), тетрацикліну, хлорамфеніколу та ампіциліну [60]. Індукована саліцилатом антибіотикорезистентність *E. coli* зумовлена посиленою транскрипцією оперона *marRAB*, що кодує регулятор MarA [61]. Активація синтезу білка MarA супроводжується збільшенням транскрипції оперона *acrAB* та надмірною експресією ефлюксної системи AcrAB-TolC. MarA зменшує утворення порину OmpF. Окрім того, саліцилати впливають на функцію MDR ефлюксних pomp *E. coli*, EmrAB та EmrKY. Експресія *marRAB*, індукована саліцилатами, залежить від концентрації препаратів. Так, за терапевтично досяжних дозах (0,01–0,1) мМ індукцію *mar* промотора не відмічено, збільшення концентрації до 0,5 мМ супроводжується експресією *marRAB*. Концентрація саліцилату 2 мМ досягається при застосуванні АСК у пацієнтів із хронічними запальними процесами, зокрема ревматоїдним артритом. Ці дані свідчать, що за умови сумісного застосування АМП та препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту, необхідно здійснювати контроль специфічної дії АМП, оскільки гіперактивність ефлюксних pomp може нівелювати ефективність антимікробної терапії [60].

Антибактеріальну активність виявляє також натрію саліцилат, спектр дії якого включає аеробні (грампозитивні та грамнегативні) та анаеробні бактерії (МІК щодо *A. baumannii* становить 3,20 мг/мл, *C. pylori* – 0,13 мг/мл, *H. pylori* – 0,07–0,1 мг/мл, *Klebsiella* spp. – 0,05–3,20 мг/мл; *Staphylococcus epidermidis* – 0,69 мг/мл). Препарат виявляє антифунгальну активність щодо *Epidermophyton floccosum* та *Microsporium* spp. (МІК 0,14 мг/мл), *Penicillium expansum* (МІК 0,35 мг/мл), *Trichophyton* spp. (МІК 0,12 мг/мл) [46]. Натрію саліцилат здатен зумовити фенотипічну стійкість бактерій щодо широкого спектра антибіотиків, дезінфікуючих засобів, барвників тощо. Такий ефект пов'язаний з репресором MarR, дерепресією оперона *marRAB* та індукцією MarA, члена фактора транскрипції сімейства AraC, що призводить до модуляції білків зовнішньої мембрани (зниження OmpF) і збільшення активності ефлюксної помпи AcrAB-TolC (екскретує антибіотики із клітини) [47, 62].

Антимікробну дію виявляють ібупрофен та диклофенак натрію. Ібупрофен у низьких концентраціях (0,002 мг/мл) порушує адгезію *E. coli* до уроепітеліальних клітин, інгібуючи утворення фімбрі та змінюючи гідрофобність поверхні бактеріальної клітини. У терапевтичних концентраціях ібупрофен також стимулює ріст та розмноження *Candida* spp. [46] та плівкоутворення шляхом індукції секреції аспартилпротеаз. Спектр дії диклофенаку натрію включає *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* [43, 60]. Антимікробні ефекти НПЗЗ реалізуються впливом на експресію багатьох генів (у *E. coli* – більше 144 генів; у *Pseudomonas aeruginosa* – більше 331 гена). За їх дії у *P. aeruginosa* зменшується синтез гемолізіну, еластази, протеази,

піоціаніну, у *S. aureus* та *S. epidermidis* – гемолізіну та тейхоєвих кислот. Нестероїдні протизапальні засоби порушують синтез ДНК *E. coli*, інгібуючи ДНК-полімеразу [43].

Антимікробні ефекти чинять антидепресанти, зокрема, есциталопрам, сертралін, кломіпрамін, пароксетин, амітриптилін, які виявляють виразну антибактеріальну та антифунгальну активність [43, 48, 63]. При визначенні антимікробної дії антидепресантів було встановлено, що МІК сертраліну щодо *S. aureus* коливається в межах 4–32 мкг/мл, *S. epidermidis* – 4–16 мкг/мл, *E. faecalis* – 2–16 мкг/мл, *Clostridium difficile* – 32–128 мкг/мл, *E. coli* – 8,6–100 мкг/мл, *P. aeruginosa* – 60 мкг/мл. МІК флуоксетину щодо *S. aureus* – 4–12,5 мкг/мл, *E. coli* – 17,3–277 мкг/мл, *Mycobacterium tuberculosis* – 8 мкг/мл. МІК есциталопраму щодо *Bacillus subtilis* становить 256 мкг/мл, *A. baumannii* – 128 мкг/мл. До дії цих ЛЗ чутливі й гриби. МІК сертраліну щодо *Aspergillus* spp. становить 7–128 мкг/мл, *Candida* spp. – 25–128 мкг/мл. Флуоксетин пригнічує ріст *Aspergillus* spp. у межах концентрацій 59–2 500 мкг/мл, *Candida* spp. – 78–156 мкг/мл [64]. Механізм дії зумовлений інгібіцією ефлюксних pomp, порушенням реплікації плазмідної ДНК, впливом на ДНК-гіразу. Дані щодо МІК препаратів свідчать, що інгібуюча дія антидепресантів відносно певних мікроорганізмів порівняна з деякими антибактеріальними та антифунгальними препаратами. Зважаючи на велику різницю у МІК між видами та штамами мікроорганізмів, а також зміни концентрацій препаратів у кишечнику, можна припустити, що антидепресанти у низьких концентраціях можуть стимулювати ріст мікробів, у високих – їх пригнічувати. Встановлено, що тривале застосування антидепресантів (у США протягом 10 років), як і антибіотиків, призводить до дисбактеріозу – зміни складу мікробіоти [53, 65]. Вплив антидепресантів на мікробіом доведено результатами дослідження на мишах BALB/c, які отримували флуоксетин, есциталопрам, венлафаксин, дулоксетин або дезіпрамін. У тварин виявлено зменшення *Prevotella*, *Oscillospira*, *Ruminococcus* [53, 64, 65] та збільшення вмісту клостридій (*C. difficile*), які спричиняють антибіотикоасоційовані діареї. Якщо врахувати тривалість впливу цих препаратів на мікробіом кишечника (близько 4 год) та час подвоєння мікроорганізмів (2–3 год), можна висловити припущення щодо ймовірних змін чутливості мікробіоти до АМП і формування резистентності мікроорганізмів до них за тривалого застосування антидепресантів [64]. Окрім цього, цікавим є факт, що змінений склад мікробіоти та утворювані продукти метаболізму мікроорганізмів негативно впливають на мозок хазяїна внаслідок утворення нейроактивних метаболітів, зокрема катехоламіну або коротколанцюгових жирних кислот. Зазначене дало змогу висловити припущення, що ефективність лікування антидепресантами регулюється мікробіотою людини [64, 65]. Вплив на мікроорганізми виявляють фенотиазини (хлорпромазин, левомепромазин, прометазин) [43]: МІК щодо *Shigella* spp. становить 20–30 мкг/мл, *E. coli* та *Salmonella* spp. – 100 мкг/мл, *A. baumani* та *K. pneumoniae* – 64–128 мкг/мл. При цьому, концентрації, необхідні для пригнічення мікроорганізмів, значно перевищують досяжний рівень цих препаратів у плазмі (0,5 мкг/мл), тобто вони не можуть бути використані як антимікробні, але застосовують на детальне дослідження з метою їх застосування у складі комбінованої терапії (враховуючи, що похідні фенотиазину є блокаторами ефлюксних pomp, вони можуть підвищувати чутливість мікроорганізмів до дії АМП [43]). Антимікробна дія щодо грампозитивних бактерій виявлена у антиагреганта – тикагрелору [54]. Бактерицидна активність тикагрелору щодо *MSSA*, *MRSA* та *VRE* реєструється при концентрації 20 мкг/мл, щодо *E. faecalis* і *Streptococcus agalactiae* – при 40 мкг/мл. Зазначені концентрації значно перевищують терапевтичні у разі застосування за основним призначенням (C_{\max} = 1,2 мкг/мл за дози 180 мг та 0,775 мкг/мл – за дози 90 мг, 2 рази на добу). Інгібуючий вплив на мікроорганізми здійснюють анестетики (загальні та місцеві) та опіоїди. Спектр їх протимікробної дії включає *E. coli*, *P. aeruginosa*,

S. aureus, *Streptococcus pyogenes*, *MRSA* та ін. Анестетики діють на мікроорганізми, порушуючи синтез компонентів клітинної стінки, змінюючи проникність цитоплазматичної мембрани, чинять інгібуючий вплив на синтез ДНК тощо [43, 49, 66]. Дані щодо механізмів реалізації антибактеріальної дії опіодів відсутні [43].

Протимікробні властивості виявлено також у широко використовуваних ліпідознижувальних засобів класу статинів, зокрема у симвастатину, аторвастатину та розувастатину. Спектр їх дії включає *MSSA*, *MRSA*, *VSE*, *A. baumannii*, *S. epidermidis*, *Enterobacter aerogenes* та ін. МІК симвастатину щодо *Streptococcus pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis* – 15 мкг/мл (36 мкмоль/л), що значно перевищує терапевтичні концентрації (1–15 нмоль/л). Механізм протимікробної дії пов'язують з інгібуванням НМГ-СоА редуктази, яка приймає участь у біосинтезі ізопренів. Структурно-функціональні зміни у клітинах мікроорганізмів нині детально не вивчено [55, 56]. Хоча МІК багатьох «неАМП» вищі за досяжні у плазмі крові, вони можуть бути стресорними факторами і спричинювати відповідні реакції мікроорганізмів для захисту популяції, зокрема формування особливої форми організації мікроорганізмів – біоплівки. Зокрема, плівкоутворення спостерігається за дії анестетиків [66]. Ізофлуран та севофлуран змінюють поведінку бактерій, пригнічують *swimming*-міграцію *E. coli* та *P. aeruginosa*. У субінгібуючій концентрації ізофлуран стимулює плівкоутворення *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, севофлуран – *S. aureus* та *E. faecalis*, а саме біоплівкоутворюючі штами *S. aureus* і *E. faecalis* спричиняють остеомієліт та ендокардит.

Важливо відзначити, що наявність антимікробної дії у «неАМП» – практично не досліджена медична проблема, оскільки режим та тривалість застосування неантимікробних препаратів можуть не відповідати таким антимікробним засобам. Їх інгібуючий ефект може бути недостатнім для ефективного пригнічення бактерій та грибів, не виключено наявність схожих або однакових з антимікробними хіміотерапевтичними засобами фармакофорних груп або мішеней дії на патогени. Тривалий вплив на мікроорганізми може сприяти формуванню резистентності ятрогенного характеру, як відповідь на їх дію. Для підтвердження/спростування цієї гіпотези потрібно здійснити поглиблені дослідження зі встановлення антимікробної дії препаратів кожної фармакотерапевтичної групи та їх внеску в антимікробну резистентність. У разі підтвердження антимікробна дія має розглядатись як «побічний ефект», враховуватись при їх застосуванні, оцінюватись при розробленні нових ліків на предмет співвідношення «користь/ризик» і стати підставою відмови від подальших досліджень та впровадження в медичну практику.

Таким чином, для подальшого успішного застосування антимікробних препаратів необхідно пізнати та глибоко зрозуміти еволюційні та екологічні процеси, які сприяють виникненню та розповсюдженню генів стійкості; встановити усі можливі причини, що призводять до активації механізмів захисту або сприяють формуванню нових механізмів протидії. Успіх залежить від переосмислення відношення до мікроорганізмів, змін стратегії – від знищення до мирного співіснування. Тільки за таких умов людство матиме майбутнє.

Висновки

1. Стійкість мікроорганізмів до АМП та її наслідки створюють надзвичайну загрозу для людства. Для стримання антибіотикорезистентності необхідно з'ясувати усі причини, що сприяють її виникненню.

2. Формуванню резистентності сприяє накопичення у навколишньому середовищі субінгібуючих концентрацій антибіотиків і неантимікробних препаратів та їх вплив на планктонні та біоплівкові мікроорганізми.

3. Наявність антимікробної дії у неантимікробних препаратів не може розглядатись як позитивний ефект, оскільки не виключена «промікробна активність» – стимуляція росту та розмноження бактерій, грибів та інших мікроорганізмів.

4. Виражена антимікробна активність у препаратів різних фармакологічних груп сприяє активації механізмів протидії і є підставою для вирішення питання щодо доцільності їх подальшого використання у клінічній практиці.

5. Під час доклінічного вивчення нових лікарських засобів неантимікробної дії необхідно визначати їх антимікробну активність та здатність сприяти формуванню резистентних до дії АМП штамів збудників для вирішення питання щодо доцільності їх впровадження у клінічну практику.

Список використаної літератури

1. Taneja N., Sethi S., Kumar Tahlan A., Kumar Y. Introductory Chapter: Stepping into the Post-Antibiotic Era – Challenges and Solutions. Antimicrobial Resistance – A Global Threat. – 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84486>
2. Li B., Webster T. J. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections // J. Orthop. Res. – 2018. – V. 36, N 1. – P. 22–32. <https://doi.org/10.1002/jor.23656>
3. Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P T. – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283.
4. Landecker H. Antibiotic Resistance and the Biology of History // Body Soc. – 2016. – V. 22, N 4. – P. 19–52. <https://doi.org/10.1177/1357034X14561341>
5. Bernardo Ribeiro da Cunha, Luis P. Fonseca, Cecilia R. C. Calado. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? // Antibiotics. – 2019. – V. 8, N 2. – P. 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>
6. Davies J. Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2010. – V. 74, N 3. – P. 417–433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
7. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology // Clin. Microbiol. Rev. – 2018. – V. 31, N 4. – P. e00020–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
8. Christaki E., Marcou M., Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence // J. Molecular Evolution. – 2020. – V. 88, N 1. – P. 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
9. Perry J., Wagelchner N., Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2016. – V. 1, N 6. – pii: a025197. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025197>
10. Fair R. J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century // Perspect Medicin Chem. – 2014. – V. 6. – P. 25–64. <https://doi.org/10.4137/PMC.S14459>
11. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon // Pathog. Glob. Health. – 2015. – V. 109, N 7. – P. 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.00000000030>
12. Podolsky S. H. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018) // Palgrave Communications. – 2018. – V. 4. – P. 124. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-x>
13. Bauer M. A., Kainz K., Didac Carmona-Gutierrez D., Madeo F. Microbial wars: Competition in ecological niches and within the microbiome // Microbial. Cell. – 2018. – V. 5, N 5. – P. 215–219. <https://doi.org/10.15698/mic2018.05.628>
14. Vasilchenko A. S., Rogozhin E. A. Sub-Inhibitory Effects of Antimicrobial Peptides // Front. Microbiol. – 2019. – V. 10. – P. 1160. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01160>
15. Grenni P., Ancona V., Caracciolo A. B. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review // Microchemical J. – 2018. – V. 136. – H. 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>
16. Ayuokebong J. A., Ntemgwa M., Atabe A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies // Antimicrobial Resist. Infect. Control. – 2017. – V. 6, N 47 – P. 1–8.
17. Rather I. A., Kim B.-C., Bajpai V. K., Park Y.-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention // Saudi. J. Biol. Sci. – 2017. – V. 24, N 4. – P. 808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
18. Haque M. Antimicrobial use, prescribing, and resistance in selected ten selected developing countries: a brief overview // Asian. J. Pharm. Clin. Res. – 2017. – V. 10, N 8. – P. 37–45
19. Aslam B., Wang W., Arshad M. I. et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // Infect. Drug Resist. – 2018. – V. 11. – P. 1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
20. O'Hagan A., Garlington A. Counterfeit drugs and the online pharmaceutical trade, a threat to public safety // Forensic Res. Criminol. Int. J. – 2018. – V. 6, N 3. – P. 151–158. <https://doi.org/10.15406/frcij.2018.06.00200>
21. Kelesidis T., Falagas M. E. Substandard Counterfeit Antimicrobial Drugs // Clin. Microbiol. Rev. – 2015. – V. 28, N 2. – P. 443–464. <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-14>

22. Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D. G. J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance // *FEMS Microbiol Rev.* – 2018. – V. 42, N 1 – fux053. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
23. Scornec H., Bellanger X., Guilloteau H. et al. Inducibility of Tn916 conjugative transfer in *Enterococcus faecalis* by subinhibitory concentrations of ribosome-targeting antibiotic // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2017. – V. 72, N 10. – P. 2722–2728. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx202>
24. Jutkina J., Marathe N. P., Flach C.-F., Larsson D. G. J. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations // *Science of the Total Environment.* – 2018. – V. 616–617. – P. 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.312>
25. Blázquez J., Rodríguez-Beltrán J., Matic I. Antibiotic-Induced Genetic Variation: How It Arises and How It Can Be Prevented // *Annual Rev. Microbiol.* – 2018. – V. 72, N 1. – P. 209–230. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062139>
26. Xiong L., Liao D., Lu X. et al. Proteomic analysis reveals that a global response is induced by subinhibitory concentrations of ampicillin // *Bioengineered.* – 2017. – V. 8, N 6. – P. 732–741. <https://doi.org/10.1080/21655979.2017.1373532>
27. Taylor P., Reeder R. Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors // *CABI Agriculture and Bioscience.* – 2020. – V. 1, N 1. <https://doi.org/10.1186/s43170-020-00001-y>
28. HaoVan T. T., Yidana Z., Smooker P. M., Coloe P. J. Antibiotic use in food animals worldwide, with a focus on Africa: Pluses and minuses // *J. Global Antimicrobial Resistance.* – 2020. – V. 20. – P. 170–177.
29. Singer A. C., Shaw H., Rhodes V., Hart A. Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators // *Front. Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1728. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>
30. Cycoń M., Mroziak A., Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment – Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity // *Front Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 338. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>
31. Tsybalyista O. L. Problema rezystentnosti mikroorhanizmv do antybiotyktiv (lektsiia) // *Sovremennaya pediatriya.* – 2017. – T. 2, № 82. – S. 52–57.
32. Armalytė J., Skėrniškytė J., Bakienė E. et al. Microbial Diversity and Antimicrobial Resistance Profile in Microbiota From Soils of Conventional and Organic Farming Systems // *Front Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 892. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00892>
33. Azevedo M.-M., Faria-Ramos I., Cruz L. C. et al. Genesis of Azole Antifungal Resistance from Agriculture to Clinical Settings // *J. Agricultural and Food Chemistry.* – 2015. – V. 63, N 34. – P. 7463–7468. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02728>
34. Myung K., Klittich C. J. R. Can agricultural fungicides accelerate the Can agricultural fungicides accelerate the discovery of human antifungal drugs? // *Drug Discovery Today.* – 2015. – V. 20, N 1. – P. 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.08.010>
35. Olaniyan L. W. B., Mkwetshana N., Okoh A. I. Triclosan in water, implications for human and environmental health // *Springer Plus.* – 2016. – V. 5, N 1. – P. 1639. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3287-x>
36. Webber M. A., Buckner M. M. C., Redgrave L. S. et al. Quinolone-resistant gyrase mutants demonstrate decreased susceptibility to triclosan // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2017. – V. 72, N 10. – P. 2755–2763. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx201>
37. Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Final rule // *Fed Regist.* – 2016. – V. 81, N 172. – P. 61106–61130.
38. Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species // *Antibiotics (Basel).* – 2018. – V. 7, N 4. – P. 110. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040110>
39. Taheri N., Ardebili A., Amouzandeh-Nobaveh A. E. et al. Frequency of Antiseptic Resistance Among *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative *Staphylococci* Isolated From a University Hospital in Central Iran // *Oman. Med. J.* – 2016. – V. 31, N 6. – P. 426–432. <https://doi.org/10.5001/omj.2016.86>
40. Founou L. L., Founou R. C., Essack S. Y. Antibiotic Resistance in the Food Chain: A Developing Country–Perspective // *Front Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1881. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01881>
41. Bengtsson-Palme J., Angelin M., Huss M. et al. The Human Gut Microbiome as a Transporter of Antibiotic Resistance Genes between Continents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2015. – V. 59, N 10. – P. 6551–6560.
42. Ranieri M. R., Whitchurch C. B., Burrows L. L. Mechanisms of biofilm stimulation by subinhibitory concentrations of antimicrobials // *Current Opinion in Microbiology.* – 2018. – V. 45. – P. 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.006>
43. Lagadinou M., Onisor M. O., Rigas A. et al. Antimicrobial Properties on Non-Antibiotic Drugs in the Era of Increased Bacterial Resistance // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – V. 9, N 3. – pii: E107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030107>
44. Pereira S. G., Domingues V. S., Theriága J. et al. Non-Antimicrobial Drugs: Etodolac as a Possible Antimicrobial or Adjuvant Agent Against ESKAPE Pathogens // *Open Microbiol. J.* – 2018. – N 12. – P. 288–296. <https://doi.org/10.2174/1874285801812010288>
45. Abdul-Hussein Z. R. Antibacterial effect of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) // *Basrah J. Science (B).* – 2014. – V. 32, N 2. – P. 166–181.

46. Zimmermann P., Curtis N. Antimicrobial effects of antipyretics // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – V. 61. – pii: e02268–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02268-16>
47. Verma T., Bhaskarla C., Sathir I. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen and ibuprofen, induce phenotypic antibiotic resistance in *Escherichia coli*: roles of *marA* and *acr* // *BFEMS Microbiology Letters.* – 2018. – V. 365, N 22. <https://doi.org/10.1093/femsle/fny251>
48. Serafin M. B., Hörne R. Drug repositioning, a new alternative in infectious diseases // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2018. – V. 22, N 3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2018.05.007>
49. Razavi B., FazlyBazzaz B. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – V. 38, N 6. – P. 991–1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-4>
50. El-Banna T., Sonbol F. I. Modulation of antibiotic efficacy against *Klebsiella pneumoniae* by antihistaminic drugs // *J. Med. Microbiol. Diagnosis.* – 2016. – V. 5, N 2. – P. 1–13. <https://doi.org/10.4172/2161-0703.1000225>
51. Varga B., Csonka A., Molnár J. et al. Possible Biological and Clinical Applications of Phenothiazines // *Anticancer Res.* – 2017. – V. 37, N 11. – P. 5983–5993.
52. Karine de Sousa A., Rocha J. E., Gonçalves de Souza T. et al. New roles of fluoxetine in pharmacology: Antibacterial effect and modulation of antibiotic activity // *Microbial. Pathogenesis.* – 2018. – V. 123. – P. 368–371 <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.040>
53. Macedo D., Filho A. J. M. C., Soares de Sousa C. N. et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness // *J. Affective Disorders.* – 2017. – V. 208. – P. 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.012>
54. Laccellotti P. Antibacterial activity of Ticagrelor in conventional antiplatelet dosages against antibiotic resistant gram positive bacteria // *JAMA Cardiol.* – 2019. – V. 4, N 6. – P. 596–599. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1189>
55. Ko H. H. T., Lareu R. R., Brett R. R., Dix B. R., Hughes R. D. *In vitro* antibacterial effects of statins against bacterial pathogens causing skin infections // *European J. Clinical Microbiol. Infect. Diseases.* – 2018. – V. 37, N 6. – P. 1125–1135 <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3227-5>
56. Graziano T. S., Cuzzullin M. C., Franco G. C. et al. Statins and Antimicrobial Effects: Simvastatin as a Potential Drug against *Staphylococcus aureus* Biofilm // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, N 5. – P. e0128098. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128098>
57. Jang J., Kim R., Woo M. et al. Efflux attenuates the antibacterial activity of Q203 in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – V. 61, N 7. – P. e02637–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02637-16>
58. Chan E. W. L., Yee Z. Y., Raja I., Yap J. K. Y. Synergistic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on antibacterial activity of cefuroxime and chloramphenicol against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2017. – V. 10. – P. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.03.012>
59. Hadera M., Mehari S., Basha S. et al. Study on Antimicrobial Potential of Selected Non-antibiotics and its Interaction with Conventional Antibiotics // *UK J. Pharmaceutical and Biosciences.* – 2018. – V. 6, N 1. – P. 01–07.
60. Laudy A. E., Mrowka A., Krajewska J., Tyski S. The Influence of Efflux Pump Inhibitors on the Activity of Non-Antibiotic NSAIDs against Gram-Negative Rods // *PLOS ONE.* – 2016. – V. 11, N 1. – P. e0147131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147131>
61. Blanco P., Hernando-Amado S., Reales-Calderon J. A. et al. Bacterial Multidrug Efflux Pumps: Much More Than Antibiotic Resistance Determinants // *Microorganisms.* – 2016. – V. 4, N 1. – P. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4010014>
62. Bandara M., Sankaridurg P., Zhu H. et al. Effect of Salicylic Acid on the Membrane Proteome and Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // *IOVS.* – 2016. – V. 57, N 3. – P. 1213–1220.
63. Kalayci S., Demirci S., Sahin F. Antimicrobial Properties of Various Psychotropic Drugs Against Broad Range Microorganisms // *Current Psychopharmacol.* – 2014. – V. 3, N 3. – P. 195–202. <https://doi.org/10.2174/2211556004666150520230121>
64. McGovern A. S., Hamlin A. S., Winter G. A review of the antimicrobial side of antidepressants and its putative implications on the gut // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2019. – V. 53, N 12. – P. 1151–1166.
65. Lukic I., Getselter D., Ziv O. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior // *Translational Psychiatry.* – 2019. – V. 9, N 1. P. 133. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0466-x>
66. Chamberlain M., Koutsogiannaki S., Schaefer M. et al. The Differential Effects of Anesthetics on Bacterial Behaviors // *PLoS ONE.* – 2017. – V. 12, N 1. – P. e0170089. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170089>

Надійшла до редакції 10 листопада 2020 р.
Прийнято до друку 12 січня 2021 р.

Н. О. Вринчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

Т. А. Бухтіарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ – ВИКЛИК ЛЮДСТВУ

Ключові слова: резистентність мікроорганізмів, лікарські засоби, антибактеріальна дія, мікроорганізми

А Н Н О Т А Ц І Я

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я ХХІ століття є зниження ефективності антибіотикотерапії внаслідок виникнення та розповсюдження резистентних штамів мікроорганізмів.

Мета роботи – здійснити аналіз сучасних даних щодо причин виникнення антибіотикорезистентності та впливу лікарських засобів на формування стійкості мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів.

У роботі використано контент-аналіз, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи.

Виконаний аналіз свідчить, що на сьогодні залишається відкритим питання внеску неантимікробних препаратів у формування антибіотикорезистентності. Препарати різних фармакотерапевтичних груп здатні виявляти антимікробну активність, яка може реалізуватись як інгібуванням мікроорганізмів, так і стимуляцією росту. Потребує вивчення питання впливу таких препаратів на специфічну активність антибіотиків із метою виявлення антагоністичного ефекту. На увагу заслуговує питання щодо накопичення субінгібуючих концентрацій неантимікробних препаратів у навколишньому середовищі та їх здатність стимулювати формування біоплівки.

Антибіотикорезистентність – глобальна проблема, для стримання розповсюдження резистентних мікроорганізмів необхідно з'ясувати усі причини та фактори, що сприяють цьому. Один із шляхів вирішення – визначення внеску неантимікробних препаратів. Завдяки комплексу заходів ефективність існуючих антимікробних препаратів може бути збережена для майбутніх поколінь.

Н. А. Врынчану (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

Т. А. Бухтиарова (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ – ВЫЗОВ ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ

Ключевые слова: резистентность микроорганизмов, лекарственные средства, антибактериальное действие, микроорганизмы

А Н Н О Т А Ц И Я

Одной из актуальных проблем здравоохранения ХХІ века является снижение эффективности антибиотикотерапии в результате возникновения и распространения резистентных штаммов микроорганизмов.

Цель работы – провести анализ современных данных о причинах возникновения антибиотикорезистентности и влиянии лекарственных средств на формирование устойчивости микроорганизмов к действию антимикробных препаратов.

В работе использованы контент-анализ, библиосемантический, наукометрический и системный методы.

Проведенный анализ показал, что на сегодняшний день остается открытым вопрос роли неантимикробных препаратов в формировании антибиотикорезистентности. Препараты разных фармакотерапевтических групп способны проявлять антимикробную активность, которая может реализоваться как ингибированием микроорганизмов, так и стимуляцией роста. Требуется изучения вопроса влияния таких препаратов на специфическую активность антибиотиков с целью выявления антагонистического эффекта. Внимания заслуживает вопрос относительно накопления субингибирующих концентраций неантимикробных препаратов в окружающей среде и их способность стимулировать формирование биопленки.

Антибиотикорезистентность – глобальная проблема, для сдерживания распространения резистентных микроорганизмов и сохранения эффективности антимикробной терапии необходимо установить все возможные причины и факторы, способствующие этому. Установление роли неантимикробных препаратов в формировании резистентности – один из путей сдерживания антибиотикорезистентности. Эти комплексные меры позволят сохранить эффективность существующих антимикробных препаратов для будущих поколений.

N. O. Vrynchanu (<https://orcid.org/0000-0003-3450-2108>),

T. A. Bukhtiarova (<https://orcid.org/0000-0002-2458-8625>)

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

THE PROBLEM OF RESISTANCE OF MICROORGANISMS – CHALLENGE TO HUMANITY

Key words: resistance of microorganisms, drugs, antibacterial action, microorganisms

ABSTRACT

One of the XXI century public health urgent problems is the antibiotic therapy effectiveness decrease as a result of microorganisms resistant strains emergence and spread.

The aim of review is the antibiotic resistance causes and medicines effects on the formation of microorganisms resistance to antibiotics modern data analysis.

Content analysis, bibliosemantic, scientometric and systemic methods was used in the work.

Our analysis showed that at present the question of the non-antimicrobial medicines role in the antibiotic resistance formation remains open. Medicines of different pharmacotherapeutic groups are able to demonstrate antimicrobial activity, realizing both by microorganisms inhibition and their growth stimulation. The problem of such medicines influence on the antibiotics specific activity needs additional investigation in order to possible antagonistic effects identification. Special attention deserves the question of non-antimicrobial medicines subinhibitory concentrations accumulation in the environment in view of their ability to stimulate biofilms formation.

Antibiotic resistance is a global problem; in order to its spread repression and antimicrobial therapy effectiveness preservation, it is necessary to establish all its possible causes and contributing factors. Non-antimicrobial medicines role in the resistance formation detection is one of the ways to control these processes. Such complex measures allow preserving the existing antimicrobial preparations effectiveness for the future generations.

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

(Вринчану Н. О.)

Л. М. МАЛОШТАН (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>), д-р біол. наук, проф.,

О. О. ЧУМАК (<https://orcid.org/0000-0002-6783-6692>),

Є. А. БЕЗРУКАВИЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>), канд. фарм. наук, доцент,

О. М. ШАТАЛОВА (<https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>), канд. мед. наук, доцент

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ІЗ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ БЕРЕЗИ

Ключові слова: таблетки шипучі, густий екстракт листя берези, протизапальна активність, діуретична активність

L. MALOSHTAN (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),

O. CHUMAK (<https://orcid.org/0000-0002-6783-6692>),

Ye. BEZRUKAVYI (<https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>),

O. SHATALOVA (<https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF ANTIEXUDATIVE AND DIURETIC ACTIVITY OF EFFERVESCENT TABLETS WITH A SPISSUM EXTRACT FROM *BETULA* LEAVES

Key words: effervescent tablets, spissum extract, Betula leaves, antiexudative activity, diuretic activity

В останні роки лікарські засоби рослинного походження набувають все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. За статистикою ВООЗ, до 80% населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. Більшість препаратів рослинного походження за хімічною будовою мають більшу спорідненість з організмом людини, широкий спектр фармакологічної дії, запобігають руйнуванню біологічних структур, діють полівалентно, не спричинюють побічних ефектів і менш токсичні [1].

Кількість людей, які страждають хронічною патологією видільної системи, зокрема нирок, на сьогодні невпинно зростає. Численні дослідження у розкритті патогенезу ниркових захворювань визначають запальний процес як один із ланцюгів захворювання. Саме запалення порушує екскреторну здатність нирок, призводить до зміни їх фільтраційної та реабсорбційної функції [1, 2].

Для фармакологічної корекції хронічних захворювань нирок доцільно використовувати фітопрепарати, здатні зменшувати запальний процес у нирках і, таким чином, підтримувати фізіологічний баланс для реалізації і нормалізації функцій організму [1, 3].

Однією з основних функцій нирок є сечоутворення. Діурез відображає процес сечоутворення та водовивідну функцію нирок. Лікарські препарати з діуретичною активністю, блокуючи транспортні системи ниркових каналців, сприяють виведенню з організму надлишку електролітів і води, нормалізують водно-сольовий баланс в організмі, що має позитивний вплив у комплексній терапії гіпертонічної хвороби, а також захворювань нирок та сечовидільних шляхів.

Пошук нових малотоксичних засобів, що мають сечогінну дію, залишається актуальним завданням.

Фармакологічну активність шипучих таблеток із густого екстракту листя берези вивчали у зв'язку з наявністю в його складі вмісту флавоноїдів [4, 5], які, згідно з даними літератури, мають протизапальні, діуретичні, антиоксидантні властивості та позитивно впливають на функцію нирок.

Носієм для густого екстракту листя берези (ГЕЛБ) було обрано шипучі (швидкорозчинні) таблетки, які відрізняються від традиційних твердих лікарських форм швидким настанням терапевтичного ефекту [6].

© Колектив авторів, 2021

Метою цієї роботи було фармакологічне вивчення шипучих таблеток із густим екстрактом листа берези, а саме дослідження антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку та діуретичної активності на моделі водного навантаження у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження використовували таблетки з ГЕЛБ, розроблені на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна) [6, 7].

Таблетка з густим екстрактом листа берези має масу 2 660 мг, а кількість діючої речовини (густого екстракту листа берези) становить 120 мг (4,51%) у перерахунку на суху речовину. До складу таблеток із густим екстрактом листа берези входять такі допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, кислота лимонна безводна, ПЕГ-40 (гідрогенізована рицинова олія), лактози моногідрат, Колідон-25, аспартам, ароматизатор «Суниця», макрогол 4000. Близько 92% маси таблетки становлять газоутворювальні компоненти – гідрокарбонат натрію та кислота лимонна безводна. Під час розчинення таблетки у воді між ними проходить взаємодія, за результатом якої утворюються натрію цитрат та натрію гідроксид. Ці речовини належать до засобів, що застосовуються для розчинення сечових конкрементів і не мають істотних діуретичних властивостей, як й інші допоміжні речовини лікарського засобу [7].

Дослідження виконано на статевозрілих щурах масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію при Науково-дослідному інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Протягом експерименту використано 42 щури. Догляд за тваринами в ході експерименту здійснювали згідно з регламентуючими документами, прийнятими I Національним конгресом із біоетики (Київ, 2000) і положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [8].

Антиексудативну активність вивчали на класичній моделі карагенінового набряку у щурів. Запалення спричинювали субплантарним введенням у задню лапу щура 1%-го розчину карагеніну [9, 10, 11]. Антиексудативну активність таблеток із густим екстрактом листа берези вивчали, порівнюючи з двома референтс-препаратами – фітопрепаратом «Канефрон® Н» (Bionorica SE, Німеччина), який має протизапальну активність і призначений для лікування нирок і сечовивідних шляхів, та таблетками «Ортофен-Здоров'я» виробництва ТОВ «ФК Здоров'я» (діюча речовина диклофенак) у дозі 8 мг/кг. Вимірювання величини набряку кінцівки щура виконували через 1, 2, 3 і 4 год після введення флогогена [9].

Тварин було попередньо рандомізовано на експериментальні групи по 6 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 – контрольна патологія (позитивний контроль), 3 група – тварини, яким вводили досліджувані шипучі таблетки в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг, 4 група тварин отримувала референтс-препарат – «Канефрон® Н» (Bionorica SE, Німеччина) – у дозі 20 мг/кг, 5 група тварин отримувала референтс-препарат «Ортофен-Здоров'я» в дозі 8 мг/кг. Дозу досліджуваних таблеток вказано за діючою речовиною (густий екстракт листа берези) у перерахунку на суху речовину. Ефективна доза густого екстракту з листа берези була встановлена в попередніх експериментах [5, 9, 12]. Для внутрішньошлункового введення експериментальним тваринам одну таблетку з густим екстрактом листа берези масою 2 660 мг розчиняли у 100 мл дистильованої води.

Дозу препаратів порівняння перераховували з урахуванням загальновикористовуваних в експериментальній фармакології коефіцієнтів видової чутливості Ю. Р. Ри-

боловлева [13]. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково за 60 хв до введення флогогену.

Вивчення діуретичної активності таблеток із ГЕЛБ здійснювали у щурів на фоні водного навантаження [2] за одноразового внутрішньошлункового введення у дозі 10 мг/кг. Використовували 3 експериментальні групи: 1 група – контроль (тварини без лікування на тлі водного навантаження); 2 – тварини, яким вводили на тлі водного навантаження досліджувані шипучі таблетки в умовно терапевтичній дозі 10 мг/кг, 3 група – тварини, що отримували внутрішньошлунково референс-препарат «Канефрон® Н» у дозі 20 мг/кг. Діуретичну активність досліджували упродовж 4 год. Рівень діурезу оцінювали на 100 г маси тварини.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми «Statistica 6.0» із використанням параметричних і непараметричних критеріїв [14].

Результати дослідження та обговорення

Антиексудативна активність

Модель карагенінового запалення активує простагландин-кінінову систему в організмі тварин і використовується для розуміння шляхів інгібіції, необхідних для лікування багатьох патологічних станів, пов'язаних із надмірною активацією цієї системи. На моделі карагенінового набряку у щурів спостерігали значне збільшення об'єму кінцівки у щурів контрольної групи. Під впливом досліджуваного препарату об'єм кінцівки щурів достовірно зменшувався щодо контрольної патології протягом 2, 3 і 4 год експерименту (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Антиексудативна активність шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези на моделі карагенінового запалення у щурів

Назва	Початок запалення ум. од.	Антиексудативна активність, %			
		1 год	2 год	3 год	4 год
Контрольна група	61,8 ± 1,0	86,6 ± 2,4	110,3 ± 2,7	119,2 ± 1,9	115,2 ± 1,8
Шипучі таблетки з ГЕЛБ, 10 мг/кг	62,0 ± 0,6	71,6 ± 3,2*	78,4 ± 3,5*	97,2 ± 7,8*	105,2 ± 4,8*
% зниження	—	17,32	28,9	18,46	8,7
«Канефрон® Н», 20 мг/кг	63,4 ± 1,4	78,4 ± 5,4*	85,7 ± 1,5*	102,2 ± 4,8	105,3 ± 5,1
% зниження	—	9,5	22,3	14,3	8,6
Ортофен, 8 мг/кг	61,4 ± 0,5	66,7 ± 1,3*	69,9 ± 1,2*	63,1 ± 1,9*	61,9 ± 1,4*
% зниження	—	29,83	40,1	47,0	53,1

П р и м і т к а: * – достовірно відносно контрольної патології; n = 6, p ≤ 0,05.

Максимальну антиексудативну активність спостерігали протягом 2 год, яка становила 28,9%, що свідчить про вплив шипучих таблеток із ГЕЛБ на циклооксигеназну фазу запалення. Референс-препарат «Канефрон® Н» виявив менш виражену протизапальну дію і поступався за активністю шипучим таблеткам із ГЕЛБ з однаковою тенденцією протизапальної дії. Таким чином, шипучі таблетки з ГЕЛБ виявили виражену антиексудативну активність і перевершували за активністю референс-препарат «Канефрон® Н».

Під впливом таблеток «Ортофен-Здоров'я» вірогідно зменшувався об'єм кінцівки в період із 2 по 6 год спостереження. Максимальний відсоток зниження об'єму

кінцівки 53,1% спостерігали на 4 год активного вивільнення в тканини продукту циклооксигенази – простагландинів.

Діуретична активність

В експерименті на здорових тваринах на тлі водного навантаження було досліджено діуретичну активність шипучих таблеток із ГЕЛБ порівняно з препаратом «Канефрон® Н», яку подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Визначення діуретичної активності шипучих таблеток із густим екстрактом
листя берези у здорових щурів на фоні водного навантаження**

Показники	Контроль	Шипучі таблетки з ГЕЛБ (10 мг/кг)		«Канефрон® Н» (20 мг/кг)	
Діурез, мл/100 г через 2 год	2,86 ± 0,21/100	3,80 ± 0,18*	132%	3,50 ± 0,33	122%
Діурез, мл/100 г через 4 год	3,30 ± 0,28/100	4,20 ± 0,22*	127%	4,10 ± 0,32*	124%

П р и м і т к а: * – достовірно відносно контрольної патології, $n = 6, p \leq 0,05$.

Як свідчать результати досліджень, вже через 2 год діурез на тлі введення шипучих таблеток із ГЕЛБ достовірно відрізнявся від інтактного контролю і становив 132%. Через 4 год у групі тварин, які отримували шипучі таблетки з ГЕЛБ, діурез був достовірно вище інтактного контролю і становив 127%. Аналогічні дані виявив референс-препарат «Канефрон® Н» до кінця експерименту. У групі тварин, які отримували референс-препарат, діурез був достовірно вищим, ніж у контрольній групі і становив 124%, однак на початку експерименту через 2 год достовірно не відрізнявся від інтактного контролю.

Таким чином, шипучі таблетки з ГЕЛБ виявляють виражену діуретичну активність у дозі 10 мг/кг за одноразового введення і перевершує за цим параметром референс-препарат «Канефрон® Н».

В и с н о в к и

1. Вперше здійснено дослідження антиексудативної і діуретичної активності шипучих таблеток на основі екстракту з листя берези. На підставі одержаних даних встановлено, що таблетки з густим екстрактом листя берези виявляють найбільш виражені антиексудативні властивості протягом перших 2 годин експерименту і перевершують по цій активності референс-препарат «Канефрон® Н» та поступаються за цим ефектом референс-препарату «Ортофен-здоров'я». Антиексудативна активність розробленого препарату становила 28,9%, у референс-препарату «Канефрон® Н» – 22,3%, а у референс-препарату «Ортофен-здоров'я» – 44,8%.

2. Вивчення діуретичної активності у здорових щурів на фоні водного навантаження виявило діуретичний ефект, рівний із референс-препаратом – «Канефрон® Н». Через 4 години діуретична активність у шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези становила 127% і 124% – у препараті «Канефрон® Н».

Таким чином, таблетки з густим екстрактом листя берези є перспективним засобом для подальшого фармакологічного дослідження як діуретичного засобу, здатного впливати на запальний процес.

Список використаної літератури

1. Бачурін Г. В. Фітотерапія – складова частина в комплексному лікуванні патології нижніх сечових шляхів // Актуальні питання фармац. мед. науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 84–87. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>

2. Корнієнко В. І. Вплив бенфураму на водно-електролітний баланс, фільтраційну функцію нирок щурів в умовах водного та сольового навантаження // Буковинський мед. вісн. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – С. 142–144. http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14823/1/p.2_140.pdf

3. Zhang Z., Luo P., Li J. et al. Comparison of the antiinflammatory activities of three medicinal plants known as «Meiduoluomi» in Tibetan Folk Medicine // Yakugaku zasshi. – 2008. – V. 128 (5). – P. 805–810. <https://doi.org/10.1248/yakushi.128.805>
4. Сосипатрова А. А., Осипов В. И., Демина Н. Б., Быков В. А. Биологически активные вещества сухого экстракта листьев березы: идентификация и количественное определение фенольных соединений методом ВЭЖХ // Вопросы биол., мед. фарм. химии. – 2011. – № 3. – С. 23–29. <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=237839>
5. Нещерет О. І. Фармакогносичне вивчення листя берези бородавчастої: дис... канд. фарм. наук: 15.00.02; Національний фармацевтичний ун-т. – Харків, 2005. – 176 с.
6. Чумак О. О., Безрукавий Є. А. Дослідження параметрів екстракції листя берези бородавчастої та вибір оптимального режиму отримання екстракту // Військова медицина України. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 70–77. Режим доступу: vmuk.2015.15.2.16.pdf
7. Пат. на корисну модель № 117245 Україна, МПК А61К36/00. Засіб для лікування та профілактики урологічних захворювань у вигляді шипучих таблеток / Чумак О. О., Безрукавий Є. А.; Заявл. і патентовл. Чумак О. О., Безрукавий Є. А. – № у 201612681; Заявл. 13. 12. 2016; Опубл. 27. 06. 2017; Бюл. № 12. Режим доступу: <https://uapatents.com/4-117245-zasib-dlya-likuvannya-ta-profilaktiki-urologichnikh-zakhvoryuvan-u-viglyadi-shipuchikh-tabletok.html>
8. European convention on the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18. 03. 1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Яковлева Л. В., Чорна Н. С., Юдкевич Т. К. Вивчення протизапальної та анальгетичної дії густого екстракту з листя берези бородавчастої // Клін. фармація. – 2010. – Т. 14, № 4 – С. 54–57. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/340>
10. Solank H. K., Shah D. A., Maheriyaa P. M. et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats // Inter. J. Biological Macromolecules. – 2015. – V. 72. – P. 1277–1282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316426/>. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.059>
11. Приступа Б. В., Шишкін І. О., Рожковський Я. В., Гельмбольдт В. О. Оцінка протизапальної активності 2-,3-,4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікатів на каррагінановій моделі запалення // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
12. Чумак О. О., Безрукавий Є. А., Малоштан Л. М. Вивчення антиексудативної активності густого екстракту листя берези бородавчастої / Сучасні досягнення фарм. технології і біотехнології: зб. наук. пр. – Харків, 2018. – Вип. 5. – С. 409–410. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18441>
13. Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медисфера, 2006. – 312 с.

References

1. Bachurin H. V. Fitoterapiia – skladova chastyna v kompleksnomu likuvanni patolohii nyzhnikh sechovykh shliakhiv // Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky. – 2015. – № 2 (18). – S. 84–87. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45155>
2. Korniienko V. I. Vplyv benfuramu na vodno-elektrolitnyi balans, filtratsiinu funktsiiu nyrok shchuriv v umovakh vodnoho ta solovoho navantazhennia // Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). – S. 142–144. http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/14823/1/p.2_140.pdf
3. Zhang Z., Luo P., Li J. et al. Comparison of the antiinflammatory activities of three medicinal plants known as «Meiduoluomi» in Tibetan Folk Medicine // Yakugaku zasshi. – 2008. – V. 128 (5). – P. 805–810. <https://doi.org/10.1248/yakushi.128.805>
4. Sosypatrova A. A., Osypov V. Y., Demyna N. B., Bikov V. A. / Byolohycheskyi aktyvnie veshchestva sukhoho ekstrakta lystev berezy: ydentyfikatsiya y kolychestvennoe opredelenye fenolnikh soedyneni metodom VEZhKh // Voprosi byolohycheskoi, medytynskoi y farmatsevticheskoi khymyy. – 2011. – № 3. – S. 23–29. <http://eport.fesmu.ru/eLib/Article.aspx?id=237839>
5. Neshcheret O. I. Farmakohnostychnye vyvchennia lystia berezy borodavchastoi: dys. ... kand. farmats. nauk: 15.00.02; Natsionalnyi farmatsevtichnyi un-t. – Kharkiv, 2005. – 176 s.
6. Chumak O. O., Bezrukavyy Ye. A. Doslidzhennia parametrv ekstraktsii lystia berezy borodavchastoi ta vybir optymalnoho rezhymu otrymannia ekstraktu // Viiskova medytyna Ukrainy. – 2015. – Т. 15, № 2. – S. 70–77. Rezhym dostupu: vmuk.2015.15.2.16.pdf
7. Пат. на корисну модель № 117245 Україна, МПК А61К36/00. Засіб для лікування та профілактики урологічних захворювань у вигляді шипучих таблеток / Чумак О. О., Безрукавий Є. А.; Заявл. і патентовл. Чумак О. О., Безрукавий Є. А. – № у 201612681; Заявл. 13. 12. 2016; Опубл. 27. 06. 2017; Бюл. № 12. <https://uapatents.com/4-117245-zasib-dlya-likuvannya-ta-profilaktiki-urologichnikh-zakhvoryuvan-u-viglyadi-shipuchikh-tabletok.html>
8. European convention on the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18. 03. 1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Iakovlieva L. V., Chorna N. S., Yudkevych T. K. Vyvchennia protyzapalnoi ta analhetichnoi dii hustoho ekstraktu z lystia berezy borodavchastoi // Klinichna farmatsiia. – 2010. – Т. 14, № 4 – S. 54–57. <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/340>

10. Solank H. K., Shahk D. A., Maheriyaa P. M. et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats // Inter. J. Biological Macromolecules. – 2015. – V. 72. – P. 1277–1282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316426/>. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.059>
11. Prystupa B. V., Shyshkin I. O., Rozhkovskiy Ya. V., Helmboldt V. O. Otsinka protyzapalnoi aktyvnosti 2-,3-,4-karboksymetylpirydyniiu heksaftorosylikativ na karrahinanovii modeli zapalennia // Farmats. zhurn. – 2019. – № 4. – S. 82–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.09>
12. Chumak O. O., Bezrukavyy Ye. A., Maloshtan L. M. Vyvchennia antyeksudativnoi aktyvnosti hustoho ekstraktu lystia berezy borodavchastoi / Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi tekhnolohii i biotekhnolohii: zb. nauk. pr. – Kharkiv, 2018. – Vyp. 5. – S. 409–410. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18441>
13. Rybolovlev Yu. R., Rybolovlev R. S. Dozyrovanye veshchestv dlia mlekokopytaiushchykh po konstantam byolohicheskoi aktyvnosti // Doklady AN SSSR. – 1979. – T. 247, № 6. – S. 1513–1516.
14. Rebrova O. Yu. Statysticheskyi analiz medytynskykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh prohrann Statistica. – M.: Medysfera, 2006. – 312 s.

Надійшла до редакції 26 листопада 2020 р.
Прийнято до друку 15 грудня 2020 р.

Л. М. Малоштан (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),
О. О. Чумак (<https://orcid.org/0000-0002-6783-6692>),
Є. А. Безрукавий (<https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>),
О. М. Шаталова (<https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИВЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ТА ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ІЗ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ БЕРЕЗИ

Ключові слова: таблетки шипучі, густий екстракт листя берези, протизапальна активність, діуретична активність

А Н О Т А Ц І Я

В останні роки лікування лікарськими засобами рослинного походження набуває все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. Кількість людей, які страждають хронічною патологією видільної системи, зокрема нирок, на сьогодні невпинно зростає. Для фармакологічної корекції хронічних захворювань нирок доцільно використовувати фітопрепарати, здатні зменшувати запальний процес у нирках та підтримувати фізіологічний баланс для реалізації і нормалізації функцій організму.

Метою цієї роботи стало фармакологічне вивчення шипучих таблеток на основі густого екстракту з листя берези, а саме дослідження антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку та діуретичної активності на моделі водного навантаження у щурів.

Як об'єкт дослідження використовували таблетки з густим екстрактом листя берези, розроблені на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету. Референс-препаратами було обрано «Канефрон® Н» (Bionorica SE, Німеччина) та «Ортофен-Здоров'я» (діюча речовина диклофенак натрію). Дослідження виконано на 42 статевозрілих щурах масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію при Науково-дослідницькому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету. Запалення моделювали субплантарним введенням 1%-го розчину карагеніну в задню кінцівку щурів. Вивчення діуретичної активності здійснювали на фоні водного навантаження.

Під впливом досліджуваного препарату об'єм кінцівки достовірно зменшувався порівняно з контрольною патологією протягом 2, 3 та 4 годин експерименту. Референс-препарат «Канефрон® Н» виявляв менш виражену протизапальну дію та поступався за активністю шипучим таблеткам із густого екстракту листя берези з однаковою тенденцією протизапальної дії.

Як свідчать результати дослідження, діурез через 2 години після введення шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези достовірно відрізняється від інтактного контролю і вже через 4 години в групах тварин, що отримували досліджуваний препарат, діурез був достовірно вищим. Аналогічну дію виявляв референс-препарат «Канефрон® Н» до кінця експерименту.

Вперше виконано дослідження антиексудативної і діуретичної активності шипучих таблеток на основі екстракту з листя берези. На підставі одержаних даних встановлено, що таблетки з густим екстрактом листя берези виявляють найбільш виражені антиексудативні властивості протягом перших 2 годин експерименту і перевершують по цій активності референс-препарат «Канефрон® Н» та поступаються референс-препарату «Ортофен-Здоров'я». Антиексудативна активність розробленого препарату становила 28,9%, у референс-препарату «Канефрон® Н» – 22,3%, у референс-препарату «Ортофен-Здоров'я» – 44,8%.

Вивчення діуретичної активності у здорових щурів на фоні водного навантаження виявило діуретичний ефект, рівний із референс-препаратом «Канефрон® Н». Через 4 години діуретична активність становила у шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези 127% і 124% – у препараті «Канефрон® Н».

Л. Н. Малоштан (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),
А. А. Чумак (<https://orcid.org/0000-0002-6783-6692>),
Е. А. Безрукавый (<https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>),
О. М. Шаталова (<https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК С ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ

Ключевые слова: таблетки шипучие, густой экстракт листьев березы, противовоспалительная активность, диуретическая активность

АННОТАЦИЯ

В последние годы лекарственные средства растительного происхождения приобретают все большую популярность в фармакотерапии многих заболеваний. Количество людей, страдающих хронической патологией выделительной системы, в частности почек, сегодня неуклонно растет. Для фармакологической коррекции хронических заболеваний почек целесообразно использовать фитопрепараты, способные уменьшать воспалительный процесс в почках и поддерживать физиологический баланс для реализации и нормализации функций организма.

Целью этой работы было фармакологическое изучение шипучих таблеток на основе густого экстракта из листьев березы, а именно исследование антиэкссудативной активности на модели карагенинового отека и диуретической активности на модели водной нагрузки у крыс.

В качестве объекта исследования использовали таблетки с густым экстрактом листьев березы, разработанные на кафедре технологий фармацевтических препаратов Национального фармацевтического университета. В качестве референс-препаратов использовали «Канефрон® Н» (Bionogica SE, Германия) и «Ортофен-Здоровье» (действующее вещество диклофенак натрия). Исследование было проведено на 42 половозрелых крысах массой 180–200 г, содержавшихся на стандартном рационе вивария при Научно-исследовательском институте прикладной фармации Национального фармацевтического университета. Воспаление вызывали субплантарным введением 1%-го раствора карагенина в заднюю конечность крыс. Изучение диуретической активности осуществляли на фоне водной нагрузки.

Под влиянием исследуемого препарата объем стопы крыс достоверно уменьшался по отношению к контрольной патологии в течение 2, 3 и 4 часов эксперимента. Референт-препарат «Канефрон® Н» проявил менее выраженное противовоспалительное действие и уступал по активности шипучим таблеткам с густым экстрактом листьев березы с одинаковой тенденцией противовоспалительного действия.

Диурез, как показали результаты исследований, через 2 часа после введения шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы достоверно отличался от интактного контроля и уже через 4 часа в группе животных, получавших исследуемый препарат, диурез был достоверно выше. Аналогичное действие проявлял референс-препарат «Канефрон® Н» до конца эксперимента.

Впервые проведено исследование антиэкссудативной и диуретической активности шипучих таблеток на основе экстракта из листьев березы. Экспериментально показано, что антиэкссудативная активность разработанного лекарственного средства составила 28,9%, превосходила аналогичную активность референс-препарата «Канефрон® Н» – 22,3%, и уступала референс-препарату «Ортофен-Здоровье» – 44,8%. Установлено, что исследуемый препарат проявляет наиболее выраженные антиэкссудативные свойства в течение первых 2 часов эксперимента.

Определено, что через 4 часа диуретическая активность шипучих таблеток с густым экстрактом листьев березы составляет 127% и 124% – у препарата «Канефрон® Н».

L. Maloshtan (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),
O. Chumak (<https://orcid.org/0000-0002-6783-6692>),
Ye. Bezrukavyy (<https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>),
O. Shatalova (<https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF ANTIEXUDATIVE AND DIURETIC ACTIVITY OF EFFERVESCENT TABLETS WITH A SPISSUM EXTRACT FROM *BETULA* LEAVES

Key words: effervescent tablets, spissum extract, *Betula* leaves, antiexudative activity, diuretic activity

ABSTRACT

In recent years, herbal remedies gain the increasing popularity in the pharmacotherapy of many diseases. The number of people suffering from chronic pathology of the kidneys has steadily increased today. Phytopreparations would be useful for the pharmacological correction of chronic kidney disease. They can reduce the inflammatory process in the kidneys and, thus, maintain a physiological balance for the implementation and normalization of organism functions.

This work aimed to study the anti-exudative activity of effervescent tablets with spissum extract from *Betula* leaves on a model of carrageenan-induced inflammation and their diuretic activity against in water test in rats.

Tablets with spissum extract from *Betula* leaves were developed at the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations of the National University of Pharmacy. «Canephron® N» (Bionorica, Germany) and «Ortophen-Zdorovje» were chosen as the reference drugs. The study was carried out on 42 sexually mature rats weighing 180–200 g, which were kept on a standard vivarium diet at the Research Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy. Inflammation was caused by the introduction of a 1% carrageenan solution into the hind limb of rats. The study of diuretic activity was carried out using the water test.

The rat foot volume significantly decreased during 2, 3, and 4 hours of the experiment under the influence of the studied tablets compared with the control pathology. The reference drug «Canephron® N» showed a less pronounced anti-inflammatory effect and was inferior in its activity to effervescent tablets with spissum extract from *Betula* leaves with the same tendency of anti-inflammatory action.

As shown by the results of studies, 2 hours after the introduction of effervescent tablets with spissum extract from *Betula* leaves, diuresis was significantly different from the intact control. Diuresis was significantly higher after 4 hours in the group of animals receiving the studied drug. Similar data were shown by the drug «Canephron® N» by the end of the experiment.

For the first time, a study of the antiexudative and diuretic activity of effervescent tablets contained an extract from *Betula* leaves was carried out. It has been experimentally shown that the antiexudative activity of the developed drug was 28.9%, exceeded the similar activity of the phytopreparation «Kanefron® N» – 22.3%, and was inferior to the reference drug «Ortofen-Zdorovje» – 44.8%. It was found that the investigated drug exhibits the most pronounced anti-exudative properties during the first 2 hours of the experiment.

It was determined that after 4 hours the diuretic activity of effervescent tablets with a spissum extract from *Betula* leaves was 127% and 124% for the drug «Kanefron® N», respectively.

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

(Шаталова О. М.)

О. Ю. ГОРОДНИЧА (<https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>), канд. фарм. наук,

Х. І. МАКУХ (<https://orcid.org/0000-0002-6796-7342>), канд. фарм. наук, доцент,

А. Б. ЗІМЕНКОВСЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-9649-293X>), д-р мед. наук, проф.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВИВЧЕННЯ ПЕРМАНЕНТНИХ ПРОБЛЕМ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ**ПРОВІЗОРА/ФАРМАЦЕВТА ЩОДО ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЮ**

Ключові слова: продуктивний (вологий) кашель, фармацевтична опіка,

безрецептурні лікарські засоби, протоколи провізора/фармацевта, анкетне опитування

O. Yu. HORODNYCHA (<https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>),

Kh. I. MAKUKH (<https://orcid.org/0000-0002-6796-7342>),

A. B. ZIMENKOVSKY (<https://orcid.org/0000-0002-9649-293X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

THE STUDY OF PERMANENT PROBLEMS OF PHARMACIST'S PROTOCOL**REALIZATION CONCERNING WET COUGH**

Key words: wet cough, pharmaceutical care, over-the-counter (OTC) medicines, pharmacist's protocols, questionnaire survey

Кашель належить до найпоширеніших симптомів застуди та основних причин звернення пацієнтів до аптек і придбання безрецептурних (over-the-counter, OTC) ліків [1]. Лікарські засоби (ЛЗ) для симптоматичної фармакотерапії (ФТ) кашлю, зокрема продуктивного, включено в топ-3 груп ЛЗ, які найчастіше використовують у разі самолікування в Європі [2]. У деяких країнах, зокрема Великій Британії, щороку реєструється близько 24 млн. випадків застосування OTC-засобів для ФТ кашлю, на що витрачається понад 96 млн. фунтів стерлінгів. Загалом вартість лікування гострого кашлю для економіки цієї країни становить щорічно 979 млн. фунтів стерлінгів, що включають витрати на відшкодування тимчасової втрати працездатності, придбання безрецептурних ЛЗ тощо [3].

Однак, причиною кашлю у дітей та дорослих можуть бути серйозні захворювання, зокрема бронхіальна астма, хвороби серцево-судинної системи, аутоімунна патологія, інфекційні захворювання, наприклад COVID-19, туберкульоз, тощо [4, 5, 6]. Тому, у разі звернення пацієнта до аптечного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) із приводу кашлю, фармацевтичний працівник, передусім, має ідентифікувати «загрозливі» симптоми, що вказують на низку серйозних захворювань та потребують негайної консультації лікаря; а у випадку їх відсутності – здійснити індивідуалізований вибір OTC-засобу та його відпуск з обов'язковим наданням фармацевтичної опіки (ФО) для досягнення максимального терапевтичного ефекту та мінімізації ризику виникнення ускладнень ФТ [7, 8].

Відпуск та застосування OTC-ЛЗ асоціюється з низкою ризиків, а також лікопов'язаних проблем (drug-related problems, DRPs) [9, 10, 11, 12]. У деяких країнах понад 50% випадків госпіталізацій пацієнтів внаслідок безвідповідального самолікування пов'язано зі застосуванням безрецептурних ЛЗ [9]. Встановлено, що типовими DRPs у разі самолікування є: невірне дозування ліків, перевищення тривалості їх приймання, а також застосування неналежного ЛЗ [10, 11, 12]. При цьому, до топ-5 груп ЛЗ, які пов'язують із найбільшою кількістю DRPs при відпуску з аптеки, належать ЛЗ для лікування носової порожнини (R01), анти-

гістамінні ЛЗ для системного застосування (R06), протизапальні та протиревматичні ЛЗ (M01), анагетика-антипіретика (N02) та ЛЗ, які призначають при кашлі та застуді (R05) [12]. Для мінімізації ризику виникнення DRPs слід дотримуватися принципів належної аптечної практики (Good Pharmaceutical Practice, GPP), зокрема в частині алгоритмів надання ФО, що регламентуються чинними (із 2013 р.) протоколами провізора/фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ [7]. Однак, у вітчизняних аптечних ЗОЗ все ще існує практика виконання алгоритмів ФО не у повному обсязі [13]. Зважаючи на вищезазначене, **метою** нашої роботи було визначити перманентні проблеми реалізації протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю шляхом анкетного опитування працівників аптек.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації ЛНМУ імені Данила Галицького, а також безпосередньо в аптеках м. Львова та Львівської області у 2 етапи: перший – протягом травня–грудня 2015 р., другий – протягом січня–жовтня 2020 р. Інструментом дослідження слугувала анкета, що складалася зі звернення до респондента, паспортної та основної частин. Паспортна частина містила 5 питань щодо віку, статі опитаних, їх освіти, посади і стажу роботи, основна частина – 13 питань, які були згруповані у 3 блоки для визначення та вивчення: (1) відповідності дій працівника аптеки рекомендаціям чинного протоколу провізора/фармацевта при відпуску ЛЗ для симптоматичного лікування кашлю, зокрема в аспекті виявлення «загрозливих» симптомів; (2) асортименту ЛЗ та їх лікових форм (ЛФ), які рекомендують аптечні працівники для ФТ продуктивного кашлю; (3) мотиваційних компонентів діяльності фармацевтичних працівників при відпуску ОТС-ЛЗ. Після проведення контент-валідації опрацьованої анкети 10 науково-педагогічними працівниками ЛНМУ імені Данила Галицького та розрахунку індексу контент-валідності, з анкети було видалено 3 питання. Таким чином, в остаточну версію опитувальника увійшли 5 питань стосовно характеристик респондентів та 10 питань основної частини.

Використано методи: системного аналізу, анкетного опитування, статистичний, аналітико-порівняльний. Статистичне оброблення результатів дослідження здійснювали у середовищі програми Statistica 10 Trial. Вид статистичного розподілу кількісних даних визначали за тестом Шапіро–Уїлка. Для порівняння 2-х груп респондентів за категоріальними змінними застосовували критерій χ^2 Пірсона, за кількісними змінними – непараметричний U-критерій Манна–Уїтні. Результати вважали достовірними при значенні $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Участь у першому етапі дослідження взяли 168 працівників аптечних ЗОЗ, в другому – 144. Основні характеристики респондентів наведено в табл. 1.

Результати порівняльного статистичного дослідження показали відсутність статистично значущих відмінностей між групами респондентів у 2015 та 2020 рр. за усіма досліджуваними характеристиками ($p > 0,05$).

Основні характеристики респондентів

Характеристика	Розподіл респондентів за періодами дослідження		Значення <i>p</i>
	2015 р.	2020 р.	
Загальна кількість опитаних, N	168	144	
Стать: чол., абс. (%) жін., абс. (%)	19 (11,3) 149 (88,7)	17 (11,8) 127 (88,2)	> 0,05
Середнє значення віку респондентів, роки \pm SD*	33,7 \pm 12,8	34,2 \pm 11,4	> 0,05
Вік опитаних, роки min–max	20–74	20–64	
Стаж роботи, років від 1 до 5, абс. (%) від 5 до 10, абс. (%) більше 10, абс. (%)	81 (48,2) 33 (19,6) 54 (32,2)	61 (42,4) 26 (18,1) 57 (39,6)	> 0,05
Освіта провізор, абс. (%) клінічний провізор, абс. (%) фармацевт, абс. (%)	121 (72,0) 6 (3,6) 41 (24,4)	114 (79,2) 4 (2,8) 26 (18,0)	> 0,05
Посада завідувач аптеки, абс. (%) провізор першого контакту, абс. (%) фармацевт, абс. (%)	56 (33,3) 60 (35,7) 52 (31,0)	37 (25,7) 73 (50,7) 34 (23,6)	> 0,05

П р и м і т к а: * – SD – standard deviation (стандартне відхилення).

Відповідно до алгоритму ФО, регламентованого протоколом провізора/фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування кашлю, до обов'язків аптечних працівників належить, передусім, виявлення «загрозливих» симптомів, що є індикаторами потреби негайної консультації лікаря [7]. До них класифікують: (1) наявність крові у мокротинні, що може вказувати на низку серйозних захворювань, зокрема туберкульоз, онкопатологію, інфаркт легень внаслідок емболії легеневої артерії; (2) лихоманку, що найчастіше є ознакою інтоксикаційного синдрому при туберкульозі, пневмонії; (3) зелений колір мокротиння, що свідчить про наявність інфекції (наприклад, пневмонії); (4) кашель, що триває понад тиждень і посилюється тощо [5]. Встановлено, що у 2015 р. лише 75,6% фармацевтичних працівників при реалізації протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю цікавилися про наявність у пацієнтів «загрозливих» симптомів. У 2020 р. кількість таких респондентів зросла до 97,2% ($p < 0,05$). На першому етапі дослідження найчастішими «загрозливими» симптомами були: лихоманка, зелений колір мокротиння, кашель, що триває більше як тиждень і посилюється, а також наявність прожилок крові у мокротинні, про що зазначили 25,2%, 19,7%, 12,6% та 9,4% опитаних відповідно (з-поміж тих, хто опитує відвідувачів аптек стосовно наявності «загрозливих» симптомів у пацієнтів). На другому етапі опитування ці небезпечні симптоми виявляли 43,6%, 20,7%, 27,9% та 7,1% фармацевтичних працівників відповідно. Таким чином, у 2020 р. у порівнянні з 2015 р. встановлено статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення частоти звернень пацієнтів до аптек із приводу кашлю та лихоманки (43,6% vs 25,2% відповідно), а також кашлю, що триває понад тиждень і посилюється (27,9% vs 12,6% відповідно). Разом із тим, частота звернень пацієнтів до аптек із приводу кашлю із зеленим кольором мокротиння чи прожилками крові залишилась на тому самому рівні ($p > 0,05$) (рис. 1).

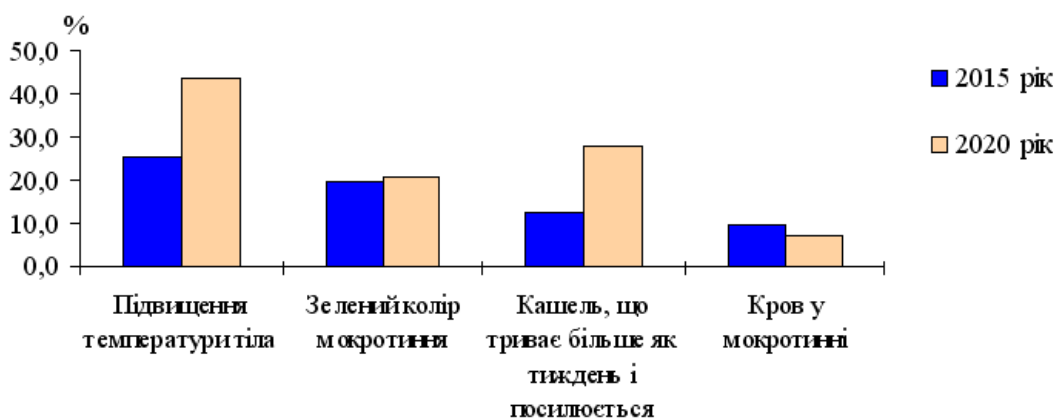


Рис. 1. Порівняльний розподіл частоти виявлення «загрозливих» симптомів при кашлі у 2015 та 2020 роках

При виявленні у пацієнтів будь-якого з вищевказаних небезпечних симптомів, лише 73,2% опитаних у 2015 р. скеровували хворих до лікаря. У 2020 р. аналогічний показник становив 96,4% ($p < 0,05$). Вважаємо, що пандемія COVID-19, зокрема симптоми та ускладнення цього захворювання з боку респіраторної системи [6], може, принаймні частково, пояснити статистично значуще збільшення частоти рекомендації звернутися до лікаря. Разом із тим, при виявленні «загрозливих» симптомів значна кількість учасників обох етапів дослідження відпускали низку ЛЗ, причому як ОТС, так і тих, що належать до категорії рецептурних ліків, наприклад антибіотики (АБ). Встановлено, що у 2015 р. 18,9% респондентів, які виконували протокол провізора/фармацевта в частині виявлення «загрозливих» симптомів, рекомендували та відпускали АБ без рецепта, а у 2020 р. цей показник зріс до 29,3% ($p < 0,05$). Слід зазначити, що безрецептурний відпуск АБ є вкрай важливим фактором, який впливає на розвиток низки серйозних глобальних проблем, зокрема антибіотикорезистентності, алергічних реакцій та діарей, асоційованих із *Clostridium difficile* (CDI-діареї) [14].

До решти ЛЗ, які працівники аптек відпускали пацієнтам із «загрозливими» симптомами кашлю у 2015 та 2020 рр, належали: протівірусні ЛЗ (13,4% vs 19,3% відповідно, $p > 0,05$), анагетик-антипіретик/нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (18,1% vs 65,7% відповідно, $p < 0,05$) та вітамінно-мінеральні комплекси (3,1% vs 37,1% відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, пацієнтам із небезпечними симптомами у 2020 р. значно частіше відпускали вітамінно-мінеральні засоби та анагетик-антипіретик/НПЗЗ, що підтверджується статистично ($p < 0,05$). Ймовірно причину такої ситуації вбачаємо у поширенні інформації щодо ефективності застосування анагетиків-антипіретиків/НПЗЗ та вітамінно-мінеральних комплексів для профілактики та лікування коронавірусної інфекції COVID-19, однак ці дані потребують подальшого вивчення та дослідження.

Відповідно до протоколу провізора/фармацевта, наступний етап алгоритму ФО передбачає індивідуалізований вибір ЛЗ. Встановлено, що для симптоматичної ФТ продуктивного кашлю працівники аптек найчастіше рекомендували ЛЗ, до складу яких входять ацетилцистеїн, амброксол та екстракт плюща, причому у 2020 р. прихильність фармацевтичних працівників до цих ЛЗ значно зросла, що у випадку ацетилцистеїну (89,6% vs 76,2%) та амброксолу (84,7% vs 59,5%) підтверджується статистично ($p < 0,05$) (рис. 2).

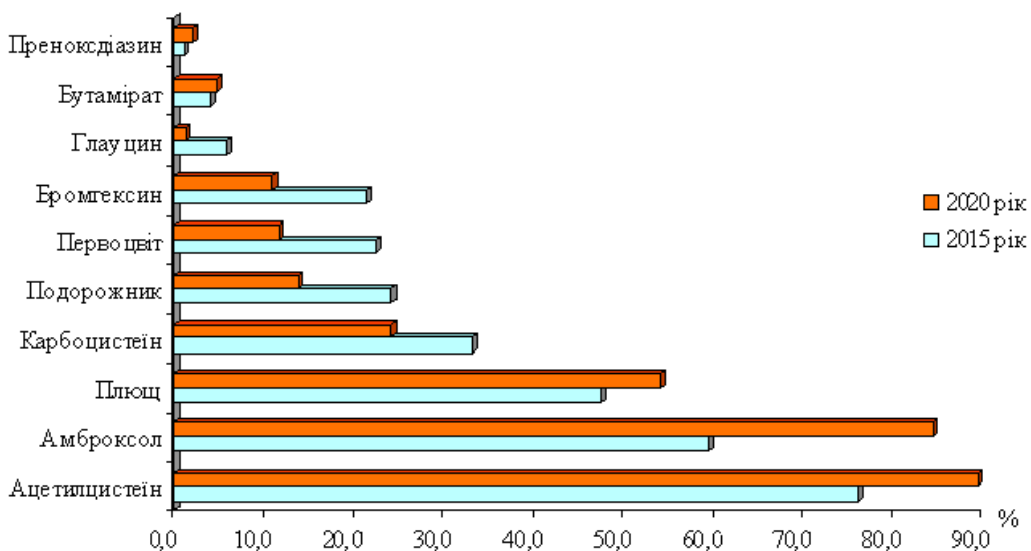


Рис. 2. Порівняльний розподіл лікарських засобів для симптоматичної фармакотерапії продуктивного кашлю за частотою рекомендацій працівників аптек у 2015 та 2020 роках

Разом із тим, у 2020 р. спостерігали зменшення частоти рекомендації ЛЗ, до складу яких входять карбоцистеїн (24,3% vs 33,3%, $p > 0,05$), подорожник (13,9% vs 24,4%, $p < 0,05$), первоцвіт (11,8% vs 22,6%, $p < 0,05$) та бромгексин (11,1% vs 21,4%, $p < 0,05$).

Слід зазначити, що учасники обох етапів дослідження (11,3% vs 8,3% у 2015 та 2020 рр. відповідно, $p > 0,05$) відпускали протикашлеві ЛЗ для лікування продуктивного кашлю. Йдеться про ліки, до складу яких входять глауцин, бутамірат та преноксдіазин, застосування яких при вологому кашлі є протипоказаним, оскільки існує ризик обтурації бронхів внаслідок затримки бронхіального секрету та інфікування дихальних шляхів. Тому приймати протикашлеві засоби можна лише при сухому, нав'язливому, непродуктивному кашлі [15].

72,6% опитаних у 2015 р. та 86,8% у 2020 р. вказали, що рекомендують пацієнтам із продуктивним кашлем застосовувати ще й інші ЛЗ, зокрема АБ (23,0% vs 34,4% у 2015 та 2020 рр. відповідно, $p < 0,05$), противірусні ЛЗ (45,1% vs 52,0%, $p > 0,05$), вітаміни (24,6% vs 84,8%, $p < 0,05$) та засоби, що впливають на імунну систему, наприклад ЛЗ ехінацеї (13,9% vs 16,8%, $p > 0,05$). Відповідно до отриманих даних, у 2020 р. порівняно з 2015 р. спостерігали статистично значуще збільшення частоти відпуску АБ та вітамінно-мінеральних комплексів.

Ще 3 респонденти у 2015 р. та 12 у 2020 р. вказали, що при відпуску будь-яких ОТС-ЛЗ для ФТ продуктивного кашлю, завжди рекомендують пацієнтам приймати значну кількість лужного пиття. Важливо зазначити, що ця рекомендація актуальна у разі застосування більшості ЛЗ для симптоматичного лікування вологого кашлю, окрім 2-х засобів – амброксолу та бромгексину, які не слід запивати лужними рідинami через ризик несумісності [7]. Таким чином, обов'язковим елементом ФО при відпуску ЛЗ амброксолу або бромгексину має бути застереження стосовно належного способу їх застосування.

Під час вибору ЛФ ОТС-ЛЗ працівники аптек у 2015 р. першочергово рекомендували сиропи (85,1%) та таблетки для перорального застосування (62,5%), у 2020 р. – саше (80,6%) та таблетки для перорального застосування (79,9%). Значно рідше учасники обох етапів дослідження пропонували розчини (краплі), таблетки розчинні та льодяники (рис. 3).

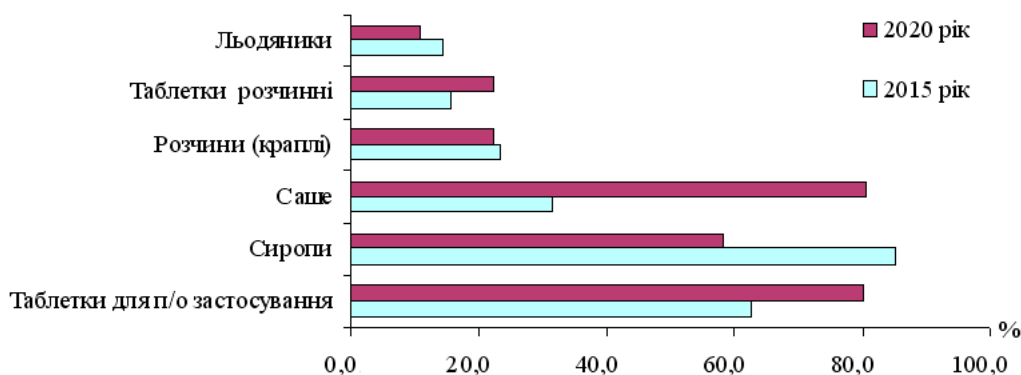


Рис. 3. Розподіл лікових форм лікарських засобів для симптоматичного лікування продуктивного кашлю, яким надавали перевагу аптечні працівники у 2015 та 2020 роках

При цьому не завжди враховувалась наявність у пацієнта супутніх захворювань, що можуть бути протипоказанням до застосування як певної ЛФ ЛЗ, так і діючої речовини. Відповідно до результатів дослідження, 17,9% опитаних у 2015 р. та 18,1% у 2020 р. вказали, що завжди цікавляться коморбідністю пацієнтів, ще 73,8% учасників першого етапу дослідження та 66,7% учасників другого етапу – іноді, залежно від ситуації. Разом із тим, 8,3% опитаних у 2015 р. та 15,2% у 2020 р. зазначили, що ніколи не опитують відвідувачів аптек стосовно інших захворювань у пацієнта ($p > 0,05$) (рис. 4).

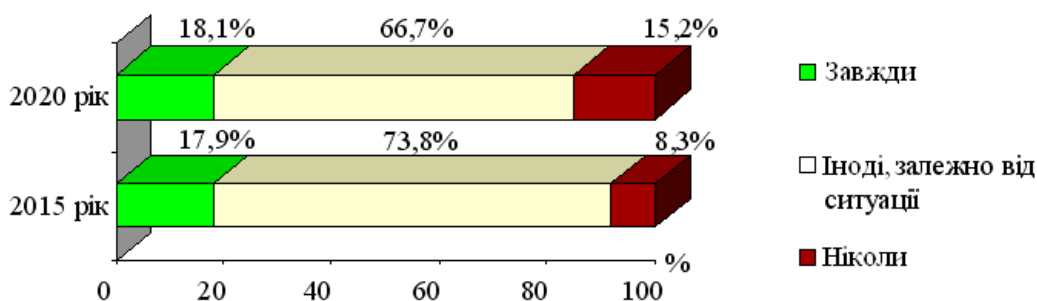


Рис. 4. Порівняльний розподіл відповідей респондентів на питання «Чи опитуєте Ви відвідувачів аптек про наявність інших захворювань у пацієнта?»

У 2015 р. 47,4% опитаних з-поміж тих, хто цікавився коморбідними станами у хворих ($n = 154$) вказали, що дізнавалися про супутній цукровий діабет, 39,6% – артеріальну гіпертензію, 33,1% – гастрит, 28,6% – пептичну виразку шлунка та/або 12-палої кишки, 13,0% – алергію на харчові продукти, 11,0% – алергію на ЛЗ. У 2020 р. 44,3% аптечних працівників, які цікавилися наявністю супутніх хвороб у хворих ($n = 122$), виявляли артеріальну гіпертензію, 38,5% – цукровий діабет, 35,2% – гастрит, 28,7% – пептичну виразку, 9,8% – алергію на ЛЗ, 8,2% – алергію на харчові продукти. Слід зазначити, що при цукровому діабеті перевагу необхідно надавати ЛФ, які не містять цукру, зокрема таблеткам, саше, таблеткам розчинним. Сиропи, льодяники та деякі інші ЛФ, що містять у складі допоміжних речовин цукор, не мають бути рекомендовані пацієнтам із цим захворюванням через ризик гіперглікемії [7]. При гастриті, пептичній виразці шлунка та/або 12-палої кишки (у т. ч. в анамнезі)

не слід застосовувати ЛЗ, до складу яких входять амброксол, бромгексин, карбоцистеїн та екстракт кореня алтеї, оскільки вказані ЛЗ проявляють виражену подразнювальну дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту [15]. Отже, відпуск з аптек ЛЗ та ЛФ без уточнення можливості їх застосування за наявної супутної патології є ще однією серйозною проблемою під час виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю.

Для вивчення та порівняльного аналізу мотиваційних аспектів вибору та відпуску ОТС-засобів для ФТ вологого кашлю, в анкету було включено питання «Якими факторами Ви керуєтесь при виборі ЛЗ для симптоматичного лікування продуктивного кашлю?». Встановлено, що основними мотиваційними чинниками на обох етапах дослідження були якість ЛЗ, про що вказали 81% опитаних у 2015 р. та 93,8% у 2020 р. ($p < 0,05$), та безпека ЛЗ (75% vs 93,8% у 2015 та 2020 рр. відповідно, $p < 0,05$), однак, у 2020 р. їх вплив на вибір ОТС-ЛЗ значно зріс, що підтверджується статистично. Ціна ЛЗ теж відігравала важливу роль при рекомендації ЛЗ, особливо на другому етапі дослідження, про що вказали 42,3% респондентів у 2015 р. та 55,6% у 2020 р. ($p < 0,05$).

Таким чином, за результатами проведеного двоетапного анкетного опитування працівників аптек було визначено 5 основних перманентних проблем реалізації протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю (рис. 5).



Рис. 5. Перманентні проблеми виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю у вітчизняних закладах охорони здоров'я

Така ситуація, на нашу думку, свідчить про (1) дещо недостатню фаховість аптечних працівників, передусім у частині обізнаності нормативно-правових документів, що регламентують відпуск ЛЗ з аптек; (2) неусвідомлення можливих наслідків відтермінування звернення пацієнта до лікаря та несвоєчасного початку застосування належних ЛЗ; (3) недостатній рівень ФО та усвідомлення її важливості. Вирішення цих проблем вбачаємо у розробленні спеціальних освітніх програм, спрямованих на підвищення обізнаності фармацевтичних фахівців у керунку ідентифікованих перманентних проблем реалізації протоколу провізора/фармацевта та ризиків, пов'язаних із їх наявністю. Не менш важливим є розроблення певних регуляторних актів та посилення відповідальності за неналежне виконання алгоритму ФО.

Висновки

1. За результатами здійсненого анкетного опитування працівників аптек із подальшим статистичним аналізом одержаних даних ідентифіковано 5 основних перманентних проблем виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю. Встановлено, що працівники аптек не завжди дотримуються алгоритму фармацевтичної опіки, регламентованого чинним протоколом провізора/фармацевта, зокрема у частині (1) заборони відпуску ЛЗ у разі виявлення «загрозливих» симптомів, (2) вибору оптимального ЛЗ та його лікової форми, (3) відпуску ліків з обов'язковим наданням елементів фармацевтичної опіки щодо особливостей їх застосування, (4) опитування відвідувача аптеки про наявність коморбідності у пацієнта. Окремою проблемою є відпуск рецептурних ЛЗ без рецепта.

2. Встановлено, що окрім засобів для симптоматичної фармакотерапії продуктивного кашлю, переважна більшість фармацевтичних працівників (72,6% опитаних у 2015 році та 86,8% у 2020 році) відпускає ще й низку інших ЛЗ. Зокрема, у 2020 році порівняно з 2015 роком спостерігали статистично значуще збільшення частоти рекомендації та відпуску антибіотиків (34,4% vs 23,0% відповідно, $p < 0,05$) та вітамінно-мінеральних комплексів (84,8% vs 24,6%, $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела фінансування. Виконання дослідження та оформлення результатів у вигляді статті не супроводжувалося жодною фінансовою підтримкою з боку державної, комерційної або громадської організації.

Обмеження. Одержані результати дослідження не можуть бути статистично узагальненими, оскільки (1) опитування здійснювали в межах лише однієї області та (2) відсутні офіційні статистичні дані щодо загальної кількості фармацевтичних працівників аптек м. Львова та Львівської області. Необхідні подальші дослідження.

Список використаної літератури

1. *Smith S. M., Schroeder K., Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>
2. *Hamoen M., Broekhuizen B. D., Little P. et al.* Medication use in European primary care patients with lower respiratory tract infection: an observational study // *Br. J. Gen. Pract.* – 2014. – № 64 (619). – P. 81–91. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X677130>
3. Кашель. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – Державний експертний центр МОЗ України. Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Україні, 2015. – 94 с.
4. *Irwin R. S., French C. L., Chang A. B. et al.* Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: chest guideline and expert panel report // *Chest.* – 2018. – N 153 (1). – P. 196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>
5. Лонгмор М., Уилкінсон Я., Раджагопалан С. Оксфордський справочник по клинической медицине. – М.: Бином, Лаборатория знаний, 2009. – 855 с.
6. *Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA.* – 2020. – N 324 (8). – P. 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
7. Наказ МОЗ України від 11. 10. 2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора/фармацевта» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html
8. *Bell J., Dziekan G., Pollack C., Mahachai V.* Self-care in the twenty first century: a vital role for the pharmacist // *Adv. Ther.* – 2016. – N 33 (10). – P. 1691–1703. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0395-5>
9. *Schmiedl S., Rottenkolber M., Hasford J. et al.* Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study // *Drug Saf.* – 2014. – N 37 (4). – P. 225–235. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0141-3>
10. *Panda A., Pradhan S., Mohapatra G., Mohapatra J.* Drug-related problems associated with self-medication and medication guided by prescription: A pharmacy-based survey // *Indian J. Pharmacol.* – 2016. – N 48 (5). – P. 515–521. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190728>

11. *Tesfamariam S., Anand I. S., Kaleab G. et al.* Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea // *BMC Public Health*. – 2019. – N 19 (1). – P. 159. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6470-5>
12. *Ylä-Rautio H., Siissalo S., Leikola S.* Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2020. – N 42 (2). – P. 786–795. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00984-8>
13. *Гала Л. О.* Аналіз ефективності виконання аптекою основних функцій за умов упровадження Належної аптечної практики в Україні // *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. – 2019. – Т. 5 (3). – С. 48–56. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.162>
14. *Jung I. Y., Kim J. J., Lee S. J. et al.* Antibiotic-related adverse drug reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – P. 4304973. <https://doi.org/10.1155/2017/4304973>
15. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>

References

1. *Smith S. M., Schroeder K., Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 11. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>
2. *Hamoen M., Broekhuizen B. D., Little P. et al.* Medication use in European primary care patients with lower respiratory tract infection: an observational study // *Br. J. Gen. Pract.* – 2014. – N 64 (619). – P. 81–91. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X677130>
3. Kachel. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. – Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Biuro Vsesvitnoi orhanizatsii okhorony zdorovia (VOOZ) v Ukraini, 2015. – 94 s.
4. *Irwin R. S., French C. L., Chang A. B. et al.* Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: chest guideline and expert panel report // *Chest*. – 2018. – N 153 (1). – P. 196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>
5. *Lonhmo M., Uylkynson Ya., Radzhahopalan S.* Oksfordskyi spravochnyk po klynnycheskoi medytsyne. – M.: Bynom, Laboratoryia znanyi, 2009. – 855 s.
6. *Wiersinga W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA*. – 2020. – N 324 (8). – P. 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
7. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11. 10. 2013 r. № 875 «Pro zatverdzhennia protokoliv provizora/farmatsevt» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html
8. *Bell J., Dziekan G., Pollack C., Mahachai V.* Self-care in the twenty first century: a vital role for the pharmacist // *Adv. Ther.* – 2016. – N 33 (10). – P. 1691–1703. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0395-5>
9. *Schmiedl S., Rottenkolber M., Hasford J. et al.* Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study // *Drug Saf.* – 2014. – N 37 (4). – P. 225–235. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0141-3>
10. *Panda A., Pradhan S., Mohapatra G., Mohapatra J.* Drug-related problems associated with self-medication and medication guided by prescription: A pharmacy-based survey // *Indian J. Pharmacol.* – 2016. – N 48 (5). – P. 515–521. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190728>
11. *Tesfamariam S., Anand I. S., Kaleab G. et al.* Self-medication with over the counter drugs, prevalence of risky practice and its associated factors in pharmacy outlets of Asmara, Eritrea // *BMC Public Health*. – 2019. – N 19 (1). – P. 159. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6470-5>
12. *Ylä-Rautio H., Siissalo S., Leikola S.* Drug-related problems and pharmacy interventions in non-prescription medication, with a focus on high-risk over-the-counter medications // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2020. – N 42 (2). – P. 786–795. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-00984-8>
13. *Hala L. O.* Analiz efektyvnosti vykonannia aptekoiu osnovnykh funktsii za umov uprovadzhennia Naleznoi aptechnoi praktyky v Ukraini // *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*. – 2019. – Т. 5 (3). – С. 48–56. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.162>
14. *Jung I. Y., Kim J. J., Lee S. J. et al.* Antibiotic-related adverse drug reactions at a Tertiary Care Hospital in South Korea // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – P. 4304973. <https://doi.org/10.1155/2017/4304973>
15. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua/>

Надійшла до редакції 17 грудня 2020 р.

Прийнято до друку 05 січня 2021 р.

О. Ю. Городнича (<https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>),
Х. І. Макух (<https://orcid.org/0000-0002-6796-7342>),
А. Б. Зіменковський (<https://orcid.org/0000-0002-9649-293X>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
ВИВЧЕННЯ ПЕРМАНЕНТНИХ ПРОБЛЕМ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ
ПРОВІЗОРА/ФАРМАЦЕВТА ЩОДО ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЮ

Ключові слова: продуктивний (вологий) кашель, фармацевтична опіка, безрецептурні лікарські засоби, протоколи провізора/фармацевта, анкетне опитування

А Н О Т А Ц І Я

Кашель належить до найпоширеніших симптомів застуди та найчастіших причин звернення пацієнтів до аптек і придбання безрецептурних лікарських засобів. Відпуск лікарських засобів для симптоматичного лікування кашлю з аптек здійснюється відповідно до чинного протоколу провізора/фармацевта, в якому детально описано алгоритм фармацевтичної опіки.

Завдання дослідження – визначити перманентні проблеми виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю шляхом анкетного опитування працівників аптек.

Дослідження проводили у 2 етапи: перший – у травні–грудні 2015 року, другий – у січні–жовтні 2020 року за єдиним протоколом із використанням спеціально розробленої анкети. Участь у першому етапі дослідження взяли 168 працівників аптек, в другому – 144. Методи: системний аналіз, анкетне опитування, статистичний, аналітико-порівняльний.

Встановлено, що 75,6% фармацевтичних працівників у 2015 році та 97,2% у 2020 році ($p < 0,05$) цікавилися наявністю у хворих із кашлем «загрозливих» симптомів. У разі їх виявлення, 73,2% опитаних у 2015 році та 96,4% у 2020 році скеровували хворих до лікаря ($p < 0,05$), 18,9% та 29,3% респондентів рекомендували та відпускали антибіотики ($p < 0,05$), 13,4% та 19,3% опитаних – противірусні ЛЗ ($p > 0,05$), 18,1% та 65,7% – анальгетики-антипіретики/нестероїдні протизапальні засоби ($p < 0,05$), 3,1% та 37,1% – вітамінно-мінеральні комплекси ($p < 0,05$).

Для симптоматичної фармакотерапії продуктивного кашлю на обох етапах дослідження найчастіше використовували лікарські засоби, до складу яких входять ацетилцистеїн (76,2% vs 89,6% у 2015 та 2020 роках відповідно, $p < 0,05$) та амброксол (59,5% vs 84,7%, $p < 0,05$). Разом із тим, 11,3% учасників опитування у 2015 році та 8,3% у 2020 році ($p > 0,05$) відпускали протикашлеві лікарські засоби, що протипоказані до застосування за вологого кашлю.

При виборі лікових форм безрецептурних лікарських засобів у 2015 році пріоритет надавався сиропам (85,1%) та таблеткам для перорального застосування (62,5%), у 2020 році – саше (80,6%) та таблеткам для перорального застосування (79,9%). При цьому, 8,3% респондентів у 2015 році та 15,2% у 2020 році ніколи не опитували відвідувачів аптек стосовно інших захворювань у пацієнта ($p > 0,05$), що можуть бути протипоказаннями до застосування як діючої речовини, так і лікової форми ЛЗ.

Основними мотиваційними чинниками вибору безрецептурних лікарських засобів для лікування продуктивного кашлю були якість та безпека лікарських засобів. У 2020 році їх вплив на вибір безрецептурних лікарських засобів значно зріс, що підтверджується статистично ($p < 0,05$).

За результатами здійсненого анкетного опитування працівників аптек із подальшим статистичним аналізом одержаних даних, визначено 5 основних перманентних проблем виконання протоколу провізора/фармацевта щодо продуктивного кашлю, вирішення яких дасть змогу підвищити якість надання фармацевтичної опіки в аптечних закладах охорони здоров'я.

О. Ю. Городничая (<https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>),
К. И. Макух (<https://orcid.org/0000-0002-6796-7342>),
А. Б. Зименковский (<https://orcid.org/0000-0002-9649-293X>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ИЗУЧЕНИЕ ПЕРМАНЕНТНЫХ ПРОБЛЕМ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОТОКОЛА
ПРОВИЗОРА/ФАРМАЦЕВТА ОТНОСИТЕЛЬНО ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЯ

Ключевые слова: продуктивный (влажный) кашель, фармацевтическая опека, безрецептурные лекарственные средства, протоколы провизора/фармацевта, анкетный опрос

А Н Н О Т А Ц И Я

Кашель принадлежит к самым распространенным симптомам простуды и наиболее частым причинам обращения пациентов в аптеки и приобретения безрецептурных лекарственных средств. Отпуск лекарственных средств для симптоматического лечения кашля из аптек осуществляется в соответствии с действующим протоколом провизора/фармацевта, в котором подробно описан алгоритм фармацевтической опеки.

Задача исследования – определить перманентные проблемы выполнения протокола провизора/фармацевта относительно продуктивного кашля путем анкетного опроса аптечных работников.

Исследование проводили в 2 этапа: первый – в мае–декабре 2015 года, второй – в январе–октябре 2020 года с использованием специально разработанной анкеты. Участие в первом этапе исследования приняли 168 работников аптек, во втором – 144. Методы: системный анализ, анкетный опрос, статистический, аналітико-сравнительный.

Определено, что 75,6% фармацевтических работников в 2015 году и 97,2% в 2020 году ($p < 0,05$) интересовались наличием у больных с кашлем «угрожающих» симптомов. При их обнаружении, 73,2%

респондентов в 2015 году и 96,4% в 2020 году советовали больному обратиться к врачу ($p < 0,05$), 18,9% и 29,3% – отпускали антибиотики ($p < 0,05$), 13,4% и 19,3% – противовирусные лекарственные средства ($p > 0,05$), 18,1% и 65,7% – анальгетики-антипиретики/нестероидные противовоспалительные средства ($p < 0,05$), 3,1% и 37,1% – витаминно-минеральные комплексы ($p < 0,05$).

Для симптоматической фармакотерапии продуктивного кашля чаще всего использовали лекарственные средства, в состав которых входят ацетилцистеин (76,2% vs 89,6% в 2015 и 2020 годах соответственно, $p < 0,05$) и амброксол (59,5% vs 84,7%, $p < 0,05$). Вместе с тем, 11,3% участников опроса 2015 года и 8,3% 2020 года ($p > 0,05$) отпускали противокашлевые лекарственные средства, которые противопоказаны при влажном кашле.

В 2015 году преимущественно использовали сиропы (85,1%) и таблетки для перорального применения (62,5%), в 2020 году – саше (80,6%) и таблетки для перорального применения (79,9%). При этом, 8,3% респондентов в 2015 году и 15,2% в 2020 году никогда не опрашивали посетителей аптек относительно других заболеваний у пациента ($p > 0,05$).

Основными мотивационными факторами выбора безрецептурных лекарственных средств для лечения продуктивного кашля были качество и безопасность лекарственных средств. В 2020 году их влияние на выбор безрецептурных лекарственных средств значительно выросло, что подтверждается статистически ($p < 0,05$).

По результатам проведенного анкетного опроса работников аптек с последующим статистическим анализом полученных данных, определены 5 основных перманентных проблем выполнения протокола провизора/фармацевта относительно продуктивного кашля, решение которых позволит повысить качество оказания фармацевтической опеки в аптечных учреждениях.

O. Yu. Horodnycha (<https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>),

Kh. I. Makukh (<https://orcid.org/0000-0002-6796-7342>),

A. B. Zimenkovsky (<https://orcid.org/0000-0002-9649-293X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

THE STUDY OF PERMANENT PROBLEMS OF PHARMACIST'S PROTOCOL REALIZATION CONCERNING WET COUGH

Key words: wet cough, pharmaceutical care, over-the-counter (OTC) medicines, pharmacist's protocols, questionnaire survey

ABSTRACT

Cough is a typical symptom of common cold and a frequent reason for visiting the pharmacies and purchasing over-the-counter (OTC) medicines. Dispensing drugs for the symptomatic relief of cough is carried out in accordance with the current pharmacist's protocol, which describes the algorithm of pharmaceutical care.

Aim of the study – to determine the permanent problems of pharmacist's protocol realization concerning wet cough by questionnaire survey of pharmacy workers.

The study was carried out by 2 steps: step 1 – in 2015 (May–December), step 2 – in 2020 (January–October). One developed questionnaire was used for both steps of the research process. 168 of pharmacy employees took part in step 1, and 144 – in step 2. Methods: systemic approach, questionnaire survey, analytical, statistical and comparative.

It was found that 75,6% of pharmaceutical workers in 2015 and 97,2% in 2020 ($p < 0,05$) asked pharmacy customers about «threatening» symptoms in patients with cough. If any «threatening» symptom was identified, 73,2% of respondents in 2015 compared with 96,4% in 2020 referred patients to a doctor ($p < 0,05$), 18,9% vs 29,3% of respondents recommended and dispensed antibiotics ($p < 0,05$), 13,4% vs 19,3% – antiviral drugs ($p > 0,05$), 18,1% vs 65,7% – analgesics-antipyretics/non-steroidal anti-inflammatory drugs ($p < 0,05$), 3,1% vs 37,1% – vitamin and mineral complexes ($p < 0,05$).

Acetylcysteine (76,2% of respondents in 2015 vs 89,6% in 2020, $p < 0,05$) and ambroxol (59,5% of respondents in 2015 vs 84,7% in 2020, $p < 0,05$) were the most frequently recommended and dispensed medicines from pharmacies for symptomatic pharmacotherapy of wet cough. At the same time, 11,3% of respondents in 2015 vs 8,3% in 2020 ($p > 0,05$) still dispensed antitussive drugs which are contraindicated in this case.

In 2015 priority was given to syrups (85,1%) and tablets for oral administration (62,5%), but in 2020 – sachets (80,6%) and tablets for oral administration (79,9%). However, 8,3% of pharmacy workers in 2015 vs 15,2% in 2020 never interviewed pharmacy customers regarding co-morbidity in patients ($p > 0,05$).

Quality and safety of drugs were the most important motivating factors in OTC-drugs choice at both steps of the study. In 2020 their influence on the choice of OTC-drugs increased significantly ($p < 0,05$).

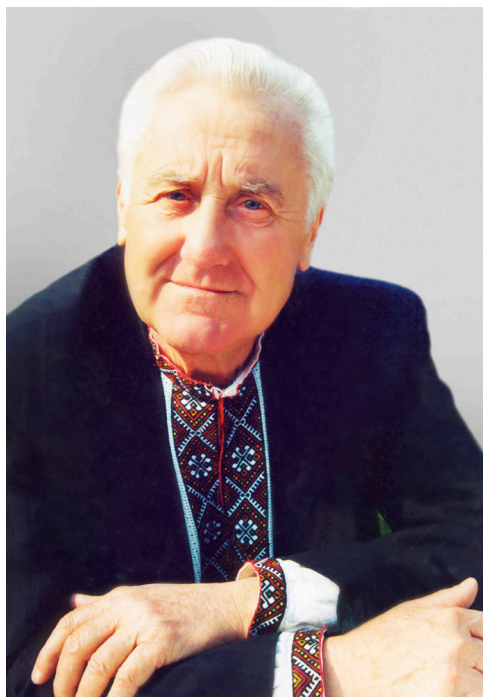
According to the results of the questionnaire survey, 5 main permanent problems associated with the pharmacist's protocol realization concerning wet cough have been identified, the solution of which will improve the quality of pharmaceutical care in pharmacies.

Електронна адреса для листування з авторами: gor.oxana.27@gmail.com

(Городнича О. Ю.)

НЕКРОЛОГ

ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА, ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК ВОЛОХА ДМИТРА СТЕПАНОВИЧА



*Цвітуть гаї, ясніють небеса
І сонце світлом землю гріє всюди
І бавиться веселкою роса
Там, де мене ніколи вже не буде
(Волох Дмитро)*

На 85 році життя пішов у вічність професор Волох Дмитро Степанович – вчений у галузі фармації зі світовим ім'ям, академік Міжнародної Академії Інформатизації при ООН, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Волох Дмитро Степанович народився 29 січня 1936 р. в селі Горобіївка Срібнянського району Чернігівської області в простій селянській родині.

Після закінчення Озернянської середньої школи вступив до фармацевтичного факультету Львівського медичного інституту,

який закінчив у 1959 р. Трудову діяльність розпочав завідувачем аптеки с. Іваниця Ічнянського району. Працював завідувачем аптекою, фармацевтичним інспектором, заступником, а згодом начальником Чернігівського обласного аптечного управління (1959–1979 рр.).

У 1979 р. Дмитра Степановича Волоха переведено у Київ до Міністерства охорони здоров'я України на посаду заступника начальника Головного аптечного управління МОЗ України. Через 2 роки призначено начальником Головного аптечного управління МОЗ України, яке очолював понад 10 років. За період керівництва аптечною службою була створена аптечна мережа України, зміцнилась матеріальна база аптек, побудовані аптечні склади, бази, фармацевтичні фірми.

У квітні сумнопам'ятного 1986 р. Д. С. Волоха першим серед працівників Міністерства охорони здоров'я України було направлено до Чорнобиля для організації та забезпечення медичної допомоги контингенту ліквідаторів наслідків аварії на атомній електростанції. Під час Чорнобильської катастрофи Д. С. Волох працював у Чорнобильській поліклініці. Він очолював медичне забезпечення шахтарів та будівельників, які працювали в зоні реактора.

У 1986 р. Дмитро Степанович захистив кандидатську дисертацію, а в 1991 р. – докторську дисертацію за темою «Наукові основи та шляхи підвищення соціально-економічної ефективності управління лікарським забезпеченням». Наукові дослідження присвячено удосконаленню організаційної структури фармацевтичної галузі та впровадженню в практику науково-методичних розробок по створенню та модернізації аптечної системи України. Займався впровадженням комп'ютерних технологій, комунікацій для машинних обробок структурно-статистичних даних стосовно проблем створювання автоматизованих систем збору, накопичення та сервісної подачі інформації щодо наявності та застосування в практичній охороні здоров'я сучасних лікарських засобів.

*За багато років роботи у аптечній службі
Ще ні разу на своїм віку
Не завагалось дивне моє серце,
Що вибрав я професію таку.
А, навпаки, вистукує гучніше,
Підказує: «Ти правильно живеш!»
Бо, що в житті є дійсно важливіше,
Коли не лиш для себе, ай для інших
Частинку свого серця віддаєш!
(Волох Дмитро)*

У 1992 р. Д. С. Волох одним із перших в Україні створив спільне англо-українське підприємство «Тамбрандс» із виробництва предметів санітарії та гігієни для жінок та був призначений його президентом.

У 1997 р. зареєстрував спільне українсько-індійське підприємство, був його Генеральним директором.

А в серпні 1997 р. започаткував фармацевтичний факультет у складі Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, за конкурсом був обраний на посаду декана та завідувача кафедри фармації. І з того часу професійна діяльність професора Волоха Д. С. була пов'язана з Університетом. Високий талант вченого, педагога, організатора розкривався протягом всього життєвого шляху Дмитра Степановича. Професор Волох Д. С. був мудрим та високопрофесійним вчителем. Любов до науки він передав цілій плеяді своїх учнів та послідовників. Завжди дбав про формування висококваліфікованої грамотної молоді, чим здобув серед студентів глибоку шану та повагу.

За наказом Міністерства освіти України очолював комісію з акредитації фармацевтичних факультетів Чернівецької медичної академії, Івано-Франківського медичного університету, Тернопільського медичного університету, Харківського медичного коледжу. За дорученням Міністерства охорони здоров'я України брав участь у розробленні інструктивно-методичних рекомендацій з організації та підготовки до акредитації підприємств, установ та організацій, що здійснюють роздрібну та оптову реалізацію лікарських засобів та виробів медичного призначення, опрацюванні матеріалів стосовно змін та доповнень до Закону України «Про лікарські засоби».

За наказом Міністерства охорони здоров'я України брав участь у роботі комісії з визначення кращих студентів фармацевтичних закладів I–II рівнів акредитації, що проходила на базі Житомирського фармацевтичного училища.

Професор Волох Д. С. є автором більше 200 наукових праць, у тому числі 5 монографій, 3 довідників та низки навчальних посібників. Серед його наукових праць у співавторстві: «Довідник аналогів лікарських засобів», «Довідник провізора-аналітика», «Лікарські засоби та їх аналоги», «Історія фармації України» тощо.

Дмитро Степанович був справжнім патріотом, любив Україну всім серцем, вболівав за її незалежність та процвітання. Вся діяльність професора Волоха Д. С. була спрямована на відродження української культури, піднесення та відродження української нації. Дмитро Степанович жив із вірою в душі про найкраще майбутнє для української науки і освіти.

Не тільки науковими надбаннями відмічається діяльність Дмитра Степановича, а і глибиною творчої краси. Він мав прекрасний голос і не раз бентежили душу пісні у його виконанні. А ще п'янять жагучим почуттям рідності, проникаючи у саму душу, його вірші:

*То ж плачте, смійтесь через горе,
Віддайтесь радості буття.
Бо ж мить його – безкрає море,
Що називається життя.
Живіть, кохайтесь, хай Вам світить
Опівночі ясна зоря:
Хай в днину літню промінь мітить –
В безсмертя Вас благославля.*
(Волох Дмитро)

Дмитра Степановича Волоха за значний особистий внесок у розвиток фармацевтичної служби України нагороджено орденами: «Знак Пошани», «Трудового Червоного прапора» (1986 р.), «Знак Пошани» (1971 р.), «За заслуги» III ступеню (2006 р.), медаллю «За відзначення 1 500-річчя Києва» (1984 р.), почесним знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1976 р.), Срібною медаллю ВДНГ (1990 р.), почесним званням «Заслужений працівник охорони здоров'я України» (1977 р.), Почесними Грамотами МОЗ України та Верховної Ради України (1996, 2011 рр.), за заслуги з відродження духовності України, утвердження Помісної Української Православної церкви орденом «Святого Юрія переможця» (2011 р.).

Світлий та незгасний спомин про добрі земні справи Дмитра Степановича назавжди залишиться у пам'яті та серцях усіх, хто його знав, любив та шанував.

ВІЧНА ПАМ'ЯТЬ світлій людині – Волоху Дмитру Степановичу...

Колектив кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, колеги, учні та друзі висловлюють найщиріші співчуття і розділяють невимовний сум і тугу його близьких і рідних.

Колектив «Фармацевтичного журналу» висловлює свою повагу і співчуття.

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 29. 01. 2021 р., протокол № 1.

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1, січень-лютий, Том 75, 2021. 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 05. 02. 2021 р. Підписано до друку 17. 02. 2021 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. № 17712

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>