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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 78, № 1

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

СІЧЕНЬ–ЛЮТИЙ
2023●Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До ювілею професора Давтян Лени Левонівни 3

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Пальчак Л. М., Кухтенко О. С., Хоменко В. М. Лікарські засоби для лікування виразкового коліту на фармацевтичному ринку України 5

Глущенко О. М. Аналіз асортименту лікарських засобів для ректального застосування, що використовують для лікування проктологічних захворювань, в Україні 14

Філінюк О. М., Бабенко М. М. Міжнародний досвід використання форм звітів для госпітальної оцінки медичних технологій 25

Власенко І. О., Давтян Л. Л. Атрибути просвітницької діяльності аптек за стандартами належної аптечної практики з погляду пацієнтів із цукровим діабетом 33

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Даценко І. С. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії 46

CONTENT

EVENTS, FACTS

On the occasion of the Anniversary birthday of the professor Davtian L. L.. 3

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Palchak L. M., Kukhtenko O. S., Khomenko V. M. Drugs for the treatment of ulcerative colitis on the pharmaceutical market of Ukraine..... 5

Hlushchenko O. M. Analysis of the range of rectal drugs used for the treatment of proctologic diseases in Ukraine..... 14

Filiniuk O. M., Babenko M. M. International experience of using report forms for hospital-based health technology assessment 25

Vlasenko I. O., Davtian L. L. Attributes of pharmacy's educational activities according to Good Pharmacy Practice standards from the perspective of patients with diabetes..... 33

PHARMACOECONOMICS

Datsenko I. S. Analysis of the cost-effectiveness of early diagnosis and pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension..... 46

© Фармацевтичний журнал, 2023

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Бакумовська Х. Д., Гоцуля А. С. Синтез та властивості 7-((6-арил-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл) метил)теофілінів..... 58

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Соломенний А. М., Дроздова А. О. Теоретико-експериментальне обґрунтування отримання фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином..... 66

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гудзенко А. В., Колядич О. П., Курапова Т. М., Середа П. І., Гуртовенко І. О., Шураєва Т. К., Бутко Л. А. Дослідження летких сполук квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією 75

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І ФАРМАКОЛОГІЯ

Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Вплив густого екстракту з грибів майтаке на стан антиоксидантної системи щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки 82

РЕЦЕНЗІЇ

Рецензія на монографію «Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я» авторів Назаркіної В. М., Немченко А. С., Косяченка К. Л., Бабенка М. М. 91

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLYACTIVE COMPOUNDS

Bakumovska K. D., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of 7-((6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophyllines.....

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Solomennyi A. M., Drozdova A. O. Theoretical and experimental substantiation of receiving a pharmaceutical composition in the form of a cryogel with lidocain hydrochloride and decametoxin .....

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Gudzenko A. V., Koliadych O. P., Kurapova T. M., Sereda P. I., Hurtovenko I. O., Shuraieva T. K., Butko L. A. Study of volatile compounds of *Calendula officinalis* L. flowers by the method of gas chromatography with mas detection.....

CLINICAL PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Herasymets I. I., Fira L. S., Medvid I. I. Effect of maitake mushrooms thick extract on the state of antioxidant system in rats with DMH-induced colon carcinogenesis .....

RECENSIONS

Recension of the monograph «Methodology of pricing for medicines in the health care system» by the authors of Nazarkina V. M., Nemchenko A. S., Kosiachenko K. L., Babenko M. M. ....

ДО ЮВІЛЕЮ ПРОФЕСОРА ДАВТЯН ЛЕНИ ЛЕВОНІВНИ



06 лютого святкує свій ювілей доктор фармацевтичних наук, професор Давтян Лена Левонівна, відомий науковець та педагог України.

Лена Левонівна після закінчення фармацевтичного факультету Кемеровського медичного інституту працювала на різних ланках практичної фармації, включно і завідувачем аптеки. Жага наукових пошуків привела Лену Левонівну на кафедру технології виготовлення ліків Харківського інституту удосконалення лікарів (нині – Харківська медична академія післядипломної освіти – ХМАПО), де вона закінчила аспірантуру та успішно захистила кандидатську дисертацію. Після цього мала досвід роботи старшим лаборантом кафедри судово-медичної токсикології Харківського медичного інституту післядипломної освіти.

У 1998 р. Давтян Л. Л. переїхала до м. Києва і почала працювати доцентом, а потім, після захисту докторської дисертації, професором з 2007 р. Із 2009 р. вона очолила кафедру фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Проф. Давтян Л. Л. – авторитетний педагог, вчений, яка відома своїми науковими працями та впровадженнями в галузі фармацевтичної технології. Доктор фармацевтичних наук Давтян Л. Л. працює в галузі створення ЛЗ із різним дисперсійним середовищем. Лена Левонівна педагог і майстерно залучає молодь до наукової діяльності. Під керівництвом проф. Давтян Л. Л. виконано 2 докторські, 11 кандидатських дисертацій (1 – доктора філософії PhD за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»). Отримано 30 патентів і авторських свідоцтв. Проф. Давтян Л. Л. – автор 15 підручників, навчальних посібників і монографій, а також низки методичних рекомендацій, має понад 400 наукових публікацій у вітчизняних і закордонних виданнях.

Має вищу кваліфікаційну категорію зі спеціальності «Загальна фармація», «Організація і управління фармацією». Має сертифікат спеціаліста за спеціальністю «Судово-медична токсикологія».

Проф. Давтян Л. Л. є головою Спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 по захисту кандидатських і докторських дисертацій (спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація).

Проф. Давтян Л. Л. є членом редакційної колегії наукових фахових видань, зокрема «Фармацевтичного журналу» (Україна), «Archives of Pharmacy Practice» (India), «International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research» (eIJPPR) (India).

Проф. Давтян Л. Л. є членом атестаційної комісії провізорів і фармацевтів при МОЗ України; Державній службі з лікарських засобів в Київській області та м. Києва.

Лена Левонівна нагороджена грамотами МОЗ України, державної адміністрації у м. Києві, Орденом Святого Луки Кримського (2018 р.); медаллю Академії до 100-річчя НМАПО імені П. Л. Шупика (2018 р.)**;** відзнакою «Віра, мужність, честь» ІІ ступеня від голови Синодального відділу метрополіта Августина (2018 р.), медаллю ім. Миколи Дубини (2019 р.); медаллю «За службу Україні» (2020 р.), пам'ятним знаком «Відзнака Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (2023 р.); почесною відзнакою «За заслуги» (2023 р.).

Проф. Давтян Л. Л. є членом громадських організацій – академік національної академії наук вищої освіти (ГО НАНВО) України, академік міжнародної академії освіти і науки (ГО МАОН) України.

Давтян Лена Левонівна користується заслуженим авторитетом і пошаною серед співробітників кафедри та університету, молодих науковців та студентів, фармацевтичної та медичної громадськості України.

З нагоди ювілею бажаємо Лені Левонівні Давтян міцного здоров'я, радості, щастя, творчої наснаги, нових талановитих учнів та бажаємо осягнути нові горизонти в її професійній діяльності!

Колектив фармацевтичного
та медико-профілактичного факультету
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Вдячні учні, друзі і колеги
Редакційна колегія «Фармацевтичного журналу»

УДК 615.246:615.453:616.348-002 DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.01

Л. М. ПАЛЬЧАК [1] (https://orcid.org/0000-0003-0240-7536),
О. С. КУХТЕНКО [2] (https://orcid.org/0000-0003-4908-6717), д-р фарм. наук, проф.,
В. М. ХОМЕНКО [1] (https://orcid.org/0000-0002-1374-7635), д-р фарм. наук, проф.
[1] Донецький національний медичний університет, м. Лиман
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: виразковий коліт, лікарський засіб, месалазин, аналіз фармацевтичного ринку

L. M. PALCHAK [1] (https://orcid.org/0000-0003-0240-7536),
O. S. KUKHTENKO [2] (https://orcid.org/0000-0003-4908-6717),
V. M. KHOMENKO [1] (https://orcid.org/0000-0002-1374-7635)
[1] Donetsk National Medical University, Lyman
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

DRUGS FOR THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: ulcerative colitis, medicine, mesalazin, pharmaceutical market analysis

Поширеність хвороб органів травлення на сучасному етапі розвитку людства надзвичайно висока, а повсюдно зростаюча частота захворюваності оцінюється як епідемія. І у світі, і в Україні показники захворюваності на хвороби органів травлення прогресивно зростають, подвоюючись щодесятиліття [1].

За прогнозами експертів ВООЗ, у XXI ст. хвороби органів травлення (ХОТ) посідатимуть провідне місце у структурі захворюваності населення. Виникненню цих захворювань сприятиме низька якість харчування, його незбалансованість, незадовільна організація харчування вдома і на роботі, самолікування, пізнє звернення за кваліфікованою медичною допомогою, психоемоційне перенапруження [3].

Розповсюдженість захворювань органів травлення стосується як розвинутих країн, так і країн, що розвиваються. У США 11% населення страждають на хвороби органів травлення, причому в осіб віком від 65 років рівень поширеності досягає 35% [3].

В Україні смертність від хвороб органів травлення посідає четверте місце у структурі смертності населення (після хвороб системи кровообігу, новоутворень і нещасних випадків). Серед усіх хвороб органів травлення запальні захворювання кишечника є однією з найсерйозніших і невирішених проблем у сучасній гастроентерології та колопроктології [2].

За рівнем захворюваності неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК) поступаються іншим гастроентерологічним захворюванням, хоча за тяжкістю перебігу, частотою ускладнень і летальністю займають одне з провідних місць у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту [1].

Виразковий коліт (ВК) – це складне хронічне імуноопосередковане запальне захворювання товстої кишки [4]. Неспецифічний виразковий коліт (НВК) – це хронічна патологія слизової оболонки товстої кишки запального характеру. НВК може бути спричинено комплексним негативним впливом на організм генетичних особливостей, факторів зовнішнього середовища, які в сукупності провокують загострення запального процесу в кишечнику.

© Колектив авторів, 2023

Хвороба Крона – запалення тканин кишечника, яке характеризується враженням слизової оболонки. Це захворювання розвивається у кінцевому відділі тонкої або товстої кишки і може вражати будь-який відділ травної системи. Хвороба Крона та виразковий коліт, з яким її часто плутають, являють собою групу запальних захворювань кишечника.

Згідно з адаптованими клінічними настановами, які можна використовувати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної і лікувальної тактики за хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту, одним із найбільш затребуваних активних компонентів у разі лікування цих захворювань є месалазин (5-аміносаліцилова кислота (5-АСК), месаламін) [5]. Цей активний фармацевтичний інгредієнт пропонують використовувати в різних лікарських формах; він виявляє антиоксидантні, протизапальні, антибактеріальні, протигрибкові, протипухлинні, антиамілоїдні, шлунковозахисні (гастропротекторні) та протидивертикулезні властивості [7]. Численні фармакологічні дослідження показали, що 5-аміносаліцилова кислота є антиоксидантною та противиразковою сполукою з високим терапевтичним потенціалом [8].

Тому **метою** нашої роботи став маркетинговий аналіз лікарських засобів для лікування неспецифічного виразкового коліту зі вмістом як активного компонента месалазину. Одержання даних щодо затребуваності на фармацевтичному ринку лікарських засобів із месалазином, визначення тенденцій до застосування лікарських форм із цією речовиною дасть змогу спрогнозувати підходи до розроблення вітчизняного ефективного лікарського засобу зі вмістом месалазину.

Матеріали та методи дослідження

Об’єктами дослідження стали лікарські засоби місцевої та системної дії, що містять у своєму складі месалазин. Для аналізу останніх досліджень і публікацій використано методи наукового аналізу, які сприяли аналізу, порівнянню, систематизації та узагальненню даних літератури. Для досягнення поставленої мети використано загальноприйняті методи досліджень, що сприяли об’єктивній оцінці аналізу фармацевтичного ринку [9].

Аналіз асортименту лікарських засобів із месалазином, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, здійснювали за даними класифікаційної системи АТС (Компендіум 2021) [10], Державного формуляра лікарських засобів (ЛЗ) [11], Державного реєстру ЛЗ України [12].

Результати дослідження та обговорення

Для аналізу наповненості ринку ЛЗ першої лінії для лікування було виділено лікарські форми, що входять до групи А07Е Протизапальні засоби, що використовуються при захворюваннях кишечника (за АТС-класифікацією), до якої належать А07ЕА Кортикостероїди локальної дії, А07ЕС Кислота аміносаліцилова та її похідні, А07ЕF Мікробні протизапальні препарати. Наведена на рис. 1 кількість ЛЗ свідчить про те, що лідером за асортиментними пропозиціями є лікарські засоби з месалазином (5-АСК).

Тому у своїх подальших дослідженнях, ми сфокусувалися на групі А07Е С – Кислота аміносаліцилова та її похідні. Станом на лютий 2023 р. в Україні мають реєстраційні посвідчення 19 лікарських засобів п’яти торгівельних марок із діючою речовиною месалазином. Аналіз асортименту лікарських форм із месалазином свідчить, що всі вони – іноземних виробників (таблиця).

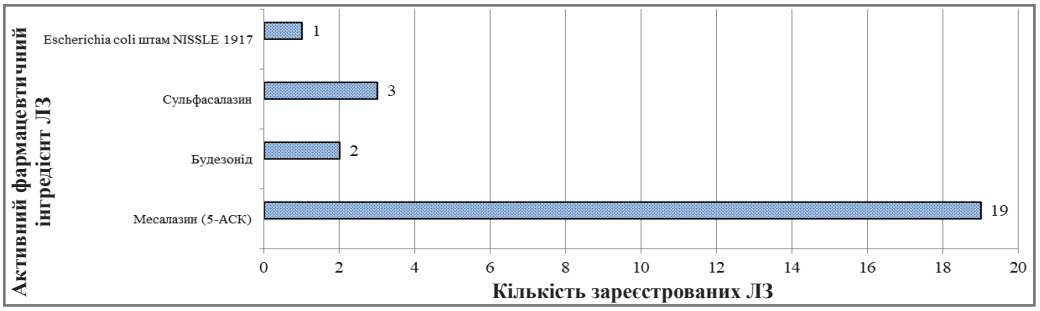


Рис. 1. **Кількість пропозиції лікарських засобів із групи A07E Протизапальні засоби, що використовуються при захворюванні кишечника, за активним фармацевтичним інгредієнтом**

Таблиця

Лікарські засоби, зареєстровані на фармацевтичному ринку України, зі вмістом месалазину

№ з/п	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник, країна
1	АСАКОЛ® супозиторії ректальні по 500 мг	1 супозиторій містить месалазину 500 мг	Тілотс Фарма АГ, Швейцарія
2	АСАКОЛ® таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 400 мг	1 таблетка містить месалазину 400 мг	Хаупт Фарма Вюльфінг ГмбХ, Німеччина
3	АСАКОЛ® таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 800 мг	1 таблетка містить месалазину 800 мг	Хаупт Фарма Вюльфінг ГмбХ, Німеччина
4	МЕСАКОЛ таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 400 мг	1 таблетка містить месалазину 400 мг	Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд, Індія
5	ПЕНТАСА гранули пролонгованої дії по 2 г	1 пакетик містить месалазину 2 г	Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія
6	ПЕНТАСА гранули пролонгованої дії по 1 г	1 пакетик містить месалазину 1 г	Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія
7	ПЕНТАСА супозиторії ректальні по 1 000 мг	1 супозиторій містить месалазину 1 000 мг	Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія
8	ПЕНТАСА суспензія ректальна по 1 г/100 мл, по 100 мл	100 мл суспензії містять месалазину 1 г	Феррінг-Лечива а.с., Чеська Республіка
9	ПЕНТАСА таблетки пролонгованої дії по 500 мг	1 таблетка містить месалазину 500 мг	Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія
10	САЛОФАЛЬК супозиторії ректальні по 500 мг	1 супозиторій містить 500 мг месалазину	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
11	САЛОФАЛЬК таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 500 мг	1 таблетка містить 500 мг месалазину	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
12	САЛОФАЛЬК гранули гастрорезистентні, пролонгованої дії по 500 мг	1 пакетик (930 мг гранул) містить месалазину 500 мг	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
13	САЛОФАЛЬК гранули гастрорезистентні пролонгованої дії по 1,5 г по 2,79 г гранул у пакеті	1 пакет (2,79 г гранул) містить месалазину 1,5 г	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина

Продовження таблиці

№ з/п	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник, країна
14	САЛОФАЛЬК гранули гастрорезистентні пролонгованої дії по 3 г, по 5,58 г	1 пакет (5,58 г гранул) містить месалазину 3 г	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
15	САЛОФАЛЬК гранули гастрорезистентні пролонгованої дії по 1 000 мг	1 пакетик (1 860 мг гранул) містить месалазину 1 000 мг	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
16	САЛОФАЛЬК супозиторії ректальні по 1 000 мг	1 супозиторій містить 1 000 мг месалазину (5-аміносаліцилової кислоти)	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
17	САЛОФАЛЬК супозиторії ректальні по 250 мг	1 супозиторій містить 250 мг месалазину	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
18	САЛОФАЛЬК суспензія ректальна, 4 г/60 г, по 60 г суспензії у клізмі	1 клізма (60 г суспензії) містить 4,0 г месалазину (5-аміносаліцилової кислоти)	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина
19	САЛОФАЛЬК таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 250 мг	1 таблетка містить 250 мг месалазину (5-аміносаліцилової кислоти)	Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина

Згідно з даними таблиці, жодного лікарського засобу вітчизняного виробництва зі вмістом месалазину на фармацевтичному ринку України не зареєстровано. Щодо країн-виробників, то слід зазначити представництво Індії (таблетки, вкриті оболонкою, «Месакол» виробництва Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.), та країн Європи: Німеччини, Швейцарії, Чехії. На наш погляд, розділяти за країнами походження європейських виробників не є доречним, оскільки компанії, які виробляють лікарські засоби в цих країнах, є транснаціональними та можуть забезпечувати виробництво та контроль якості лікарських засобів на суміжних фармацевтичних підприємствах.

Згідно з отриманими даними, на фармацевтичному ринку України представлено декілька видів лікарських форм із месалазином (рис. 2)

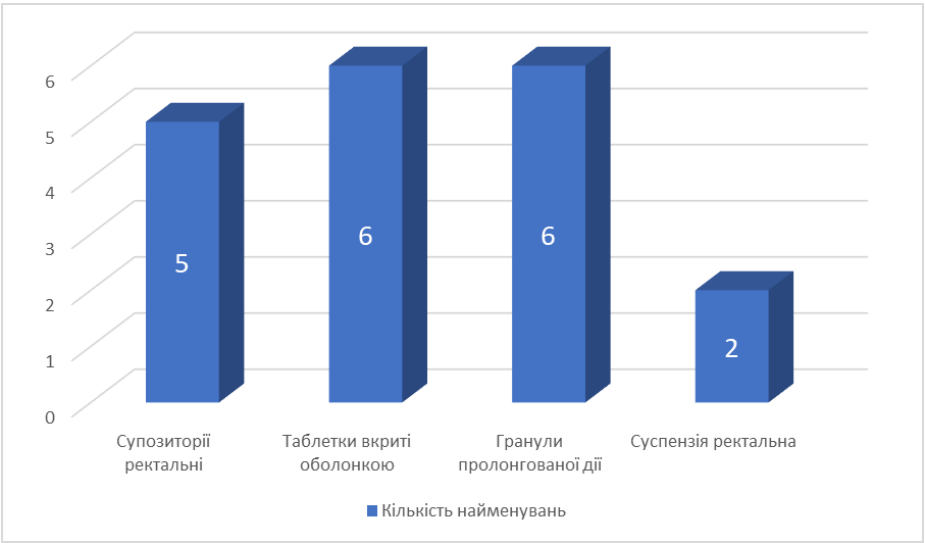


Рис. 2. **Розподіл лікарських засобів із месалазином за лікарською формою**

Тверда лікарська форма для орального застосування представлена у вигляді таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою, та пролонгованими гастрорезистентними гранулами. Представлені лікарські форми призначено для надання терапевтичного ефекту в кишечнику. Їх пролонгована форма (вкрита оболонкою) дає змогу доставити діючу речовину до зони запалення в кишечнику та якісно впливати на місце запалення. Дозування, що використовують в оральних твердих лікарських формах, варіює від 250 до 800 мг у таблетках та від 1,5 до 3,0 г у гранулах.

Значна розбіжність у дозуванні між таблетками та гранулами пов'язана з більшою захищеністю таблеток оболонкою від дії шлункового соку та можливістю месалазину в таблетках повною мірою потрапити в кишечник.

Ректальні лікарські засоби представлено супозиторіями та суспензіями. Дозування месалазину в супозиторіях становить від 250 мг до 1 000 мг. Суспензії в дозуванні від 1,0 г до 4,0 г на один прийом.

Слід зазначити відсутність комбінованих лікарських засобів із месалазином. Також на фармацевтичному ринку України відсутня така лікарська форма як кишковорозчинні тверді желатинові капсули.

Доречним є виготовлення лікарських форм із месалазином національним виробником, оскільки в Україні спостерігається тенденція збільшення попиту саме на лікарські засоби вітчизняного виробництва, а в структурі аптечного продажу лікарських засобів частка ЛЗ українських виробників становить 62,4% (за підсумками жовтня 2021 р.), що свідчить про їх затребуваність у споживачів [13]. Традиційно сформована прихильність до лікування фітопрепаратами в Україні, про що свідчить їх наявність у топ 10 за кількістю збутих упаковок, але для лікування виразкового коліту немає фітозасобу, що за ефективністю перевищував би показники месалазину, хоча рослинна сировина та біологічно активні речовини звіробою звичайного [14], вільхи клейкої та сірої [15], льону посівного [16], солодки голої [17], шавлії китайської [18], подорожника великого [19] покращують перебіг виразкового коліту шляхом інгібування прозапальних агентів. Для прихильників лікарських засобів на рослинній основі може бути розроблена комбінована лікарська форма, що містить стандартизований сухий екстракт із рослинної сировини та месалазин.

Нині актуальним є пошук інструментів, які поліпшують прихильність пацієнтів до лікування, оскільки встановлено, що багаторазове дозування є прогностичним чинником недотримання режиму лікування за запальних захворюваннях кишечника, що пов'язано зі значно підвищеним ризиком рецидивів виразкового коліту [20].

Висновки

1. Фармакотерапія виразкового коліту є непростим питанням у комплексі медичного забезпечення хворих в Україні та інших державах. Дуже важливим у збереженні лікувального ефекту є забезпечення прихильності до лікування, яке можна досягти як пошуком нових ефективних та безпечних сполук, так і вдосконаленням та збільшенням асортименту лікарських форм з АФІ першої лінії лікування виразкового коліту – месалазином.

2. На фармацевтичному ринку України зареєстровано 19 торгівельних назв лікарських засобів із вмістом месалазину. На сьогодні немає жодного вітчизняного виробника лікарських засобів із месалазином.

3. Лікарські засоби із месалазином представлено на фармацевтичному ринку України таблетками, вкритими оболонкою, пролонгованими гранулами, супозиторіями та ректальною суспензією. Жоден із лікарських засобів не має комбінаторного складу.

Список використаної літератури

1. *Бойко Н. В., Кухтенко Г. П.* Аналіз лікарських форм випуску препаратів месалазину / Мат. VIII Міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (7–8 листопада 2019 р.). – Харків: НФаУ, 2019. – С. 88–89.

2. *Flynn S., Eisenstein S.* Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis // Surgical Clinics of North America – 2019. – V. 99, N 6. – P. 1051–1062. http://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001

3. *Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П.* Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини // Гастроентерологія. – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 1–6. http://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450

4. *Du L., Ha C.* Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2020. – V. 49, N 4. – P. 643–654. http://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005

5. Державний експертний центр МОЗ України [Електронний ресурс]. – URL: https://www.dec.gov.ua/mtd/zapalni-zahvoryuvannya-kyshechnyka/

6. *Нечипуренко Т. Б.* Мультидисциплінарний підхід у тактиці ведення запальних захворювань кишечника: хірургічні ускладнення – як не пропустити // Гастроентерологія. – 2021. – Т. 55, № 2. – С. 122–126. https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233638

7. *Степанов Ю. М., Стойкевич М. В., Сорочан О. В.* Застосування препаратів 5-аміносаліцилової кислоти в лікуванні запальних захворювань кишечника // Гастроентерологія. – 2016. – № 3 (61) – С. 80–87. https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163

8. *Beiranvand M.* A review of the biological and pharmacological activities of mesalazine or 5-aminosalicylic acid (5-ASA): an anti-ulcer and anti-oxidant drug // Inflammopharmacol. – 2021. – V. 29. – P. 1279–1290. https://doi.org/10.1007/s10787-021-00856-1

9. *Штрімайтіс О. В., Кухтенко О. С.* Аспекти застосування ретиноїдів у фармацевтичній практиці // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2022. – Т. 8, № 3 – С. 53–59. https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261/

10. Компендіум. Лікарські препарати [Електронний ресурс]. – URL: https://compendium.com.ua/uk/

11. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. одинадцятий. – Київ, 2019. – 1186 с.

12. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – URL: https://cutt.ly/jJ2S3i6

13. Бриф-аналіз фармринку: підсумки жовтня 2021 р. // Аптека onlain. – № 45 (1316) від 22 листопада 2021 р. – URL: https://www.apteka.ua/article/618058

14. *Russo E., Scicchitano F., Whalley B. J. et al. Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug–Drug Interactions // Phytother. Res. – 2014. – V. 28, Iss. 5. – P. 643–655. https://doi.org/10.1002/ptr.5050

15. *Ivanov S. A., Nomura K., Malfanov I. L., Ptitsyn L. R.* Glutinoin, a novel antioxidative ellagitannin from Alnus glutinosa cones with glutinoic acid dilactone moiety // Nat. Prod. Res. – 2012. – V. 26, Iss. 19. – P. 1806–1816. https://doi.org/10.1080/14786419.2011.613387

16. *Morshedzadeh N., Rahimlou M., Shahrokh S. et al.* The effects of flaxseed supplementation on metabolic syndrome parameters, insulin resistance and inflammation in ulcerative colitis patients: An open-labeled randomized controlled trial // Phytotherapy Res. – 2021. – V. 35, Iss. 7. – P. 3781–3791. https://doi.org/10.1002/ptr.7081

17. *Zhou Y., Zhong B., Min X. et al.* Therapeutic potential of isobavachalcone, a natural flavonoid, in murine experimental colitis by inhibiting NF-κB p65 // Phytotherapy Res. – 2021. – V. 35, Iss. 10. – P. 5861–5870. https://doi.org/10.1002/ptr.7246

18. *Min X., Zeng X., Zhao W. et al*. Cryptotanshinone protects dextran sulfate sodium-induced experimental ulcerative colitis in mice by inhibiting intestinal inflammation // Phytotherapy Res. – 2020. – V. 34, Iss. 10. – P. 2639–2648. https://doi.org/10.1002/ptr.6693

19. *Farid A., Sheibani M., Shojaii A. et al.* Evaluation of anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of Plantago major on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats // J. Ethnopharmacol. – 2022. – V. 298 – P. 115595. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115595

20. *Фадєєнко Г. Д., Соломенцева Т. А.* Лікування виразкового коліту: фокус на прихильність до терапії // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – № 5. – С. 38–45. https://doi.org/10.30978/MG-2020-5-38

References

1. *Boiko N. V., Kukhtenko H. P.* Analiz likarskykh form vypusku preparativ mesalazynu / Mat. VIII Mizhnar. nauk.-prakt. konf. «Suchasni dosiahnennia farmatsevtychnoi tekhnolohii i biotekhnolohii» (7–8 lystopada 2019 r.). – Kharkiv: NFaU, 2019. – S. 88–89.

2. *Flynn S., Eisenstein S.* Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis // Surgical Clinics of North America – 2019. – V. 99, N 6. – P. 1051–1062. http://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001

3. *Stepanov Yu. M., Skyrda I. Yu., Petishko O. P.* Khvoroby orhaniv travlennia – aktualna problema klinichnoi medytsyny // Hastroenterolohiia. – 2019. – T. 53, № 1. – S. 1–6. http://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450

4. *Du L., Ha C.* Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2020. – V. 49, N 4. – P. 643–654. http://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005

5. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – URL: https://www.dec.gov.ua/mtd/zapalni-zahvoryuvannya-kyshechnyka/

6. *Nechypurenko T. B.* Multydystsyplinarnyi pidkhid u taktytsi vedennia zapalnykh zakhvoriuvan kyshechnyka: khirurhichni uskladnennia – yak ne propustyty // Hastroenterolohiia. – 2021. – T. 55, № 2. – S. 122–126. https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233638

7. *Stepanov Yu. M., Stoikevych M. V., Sorochan O. V.* Zastosuvannia preparativ 5-aminosalitsylovoi kysloty v likuvanni zapalnykh zakhvoriuvan kyshechnyka // Hastroenterolohiia. – 2016. – № 3 (61) – S. 80–87. https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79163

8. *Beiranvand M.* A review of the biological and pharmacological activities of mesalazine or 5-aminosalicylic acid (5-ASA): an anti-ulcer and anti-oxidant drug // Inflammopharmacol. – 2021. – V. 29. – P. 1279–1290. https://doi.org/10.1007/s10787-021-00856-1

9. *Shtrimaitis O. V., Kukhtenko O. S.* Aspekty zastosuvannia retynoidiv u farmatsevtychnii praktytsi // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2022. – T. 8, № 3 – S. 53–59. https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.261/

10. Kompendium. Likarski preparaty [Elektronnyi resurs]. – URL: https://compendium.com.ua/uk/

11. Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv. Vyp. odynadtsiatyi. – Kyiv, 2019. – 1186 s.

12. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – URL: https://cutt.ly/jJ2S3i6

13. Bryf-analiz farmrynku: pidsumky zhovtnia 2021 r. // Apteka onlain. – № 45 (1316) vid 22 lystopada 2021 r. – URL: https://www.apteka.ua/article/618058

14. *Russo E., Scicchitano F., Whalley B. J. et al. Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, Mechanism of Action, Tolerability, and Clinical Drug–Drug Interactions // Phytother. Res. – 2014. – V. 28, Iss. 5. – P. 643–655. https://doi.org/10.1002/ptr.5050

15. *Ivanov S. A., Nomura K., Malfanov I. L., Ptitsyn L. R.* Glutinoin, a novel antioxidative ellagitannin from Alnus glutinosa cones with glutinoic acid dilactone moiety // Nat. Prod. Res. – 2012. – V. 26, Iss. 19. – P. 1806–1816. https://doi.org/10.1080/14786419.2011.613387

16. *Morshedzadeh N., Rahimlou M., Shahrokh S. et al.* The effects of flaxseed supplementation on metabolic syndrome parameters, insulin resistance and inflammation in ulcerative colitis patients: An open-labeled randomized controlled trial // Phytotherapy Res. – 2021. – V. 35, Iss. 7. – P. 3781–3791. https://doi.org/10.1002/ptr.7081

17. *Zhou Y., Zhong B., Min X. et al.* Therapeutic potential of isobavachalcone, a natural flavonoid, in murine experimental colitis by inhibiting NF-κB p65 // Phytotherapy Res. – 2021. – V. 35, Iss. 10. – P. 5861–5870. https://doi.org/10.1002/ptr.7246

18. *Min X., Zeng X., Zhao W. et al*. Cryptotanshinone protects dextran sulfate sodium-induced experimental ulcerative colitis in mice by inhibiting intestinal inflammation // Phytotherapy Res. – 2020. – V. 34, Iss. 10. – P. 2639–2648. https://doi.org/10.1002/ptr.6693

19. *Farid A., Sheibani M., Shojaii A. et al.* Evaluation of anti-inflammatory effects of leaf and seed extracts of Plantago major on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats // J. Ethnopharmacol. – 2022. – V. 298 – P. 115595. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115595

20. *Fadieienko H. D., Solomentseva T. A.* Likuvannia vyrazkovoho kolitu: fokus na prykhylnist do terapii // Suchasna hastroenterolohiia. – 2020. – № 5. – S. 38–45. https://doi.org/10.30978/MG-2020-5-38

Надійшла до редакції 1 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 18 лютого 2023 р.

Л. М. Пальчак [1] (https://orcid.org/),
О. С. Кухтенко [2] (https://orcid.org/0000-0003-4908-6717),
В. М. Хоменко [1] (https://orcid.org/0000-0002-1374-7635)
[1] Донецький національний медичний університет, м. Лиман
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: виразковий коліт, лікарський засіб, месалазин, аналіз фармацевтичного ринку

А Н О Т А Ц І Я

Поширеність хвороб органів травлення на сучасному етапі розвитку людства надзвичайно висока, а їх повсюдно зростаюча частота захворюваності оцінюється як епідемія. В Україні смертність від захворювань органів травлення посідає четверте місце у структурі смертності населення (після хвороб системи кровообігу, новоутворень і нещасних випадків). Серед усіх хвороб органів травлення запальні захворювання кишечника є однією з найсерйозніших і невирішених проблем у сучасній гастроентерології та колопроктології. За рівнем захворюваності неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона поступаються іншим гастроентерологічним захворюванням, хоча за тяжкістю перебігу, частотою ускладнень і летальністю займають одне із провідних місць у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту.

Тому метою нашої роботи став маркетинговий аналіз лікарських засобів для лікування неспецифічного виразкового коліту зі вмістом як активний компонент месалазину. Одержання даних щодо затребуваності на фармацевтичному ринку лікарських засобів із месалазином, визначення тенденцій до застосування лікарських форм із цією речовиною дасть змогу спрогнозувати підходи до розроблення вітчизняного ефективного лікарського засобу зі вмістом месалазину. Об'єктами дослідження стали лікарські засоби місцевої та системної дії, що містять в своєму складі месалазин. Для досягнення поставленої мети використано загальноприйняті методи досліджень, що сприяли об'єктивній оцінці фармацевтичного ринку. Аналіз асортименту лікарських засобів із месалазином, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, здійснювали за даними класифікаційної системи АТС, Державного формуляра лікарських засобів, Державного реєстру лікарських засобів України.

Наявність на фармацевтичному ринку України лікарських засобів групи А07Е Протизапальні засоби, що використовуються при захворюваннях кишечника, свідчить про те, що лідером за асортиментними пропозиціями є лікарські засоби із месалазином (5-АСК). Станом на лютий 2023 в Україні мають реєстраційні посвідчення 19 лікарських засобів п'яти торгівельних марок з діючою речовиною месалазином. Згідно з отриманими даними, жодного лікарського засобу вітчизняного виробництва зі вмістом месалазину на фармацевтичному ринку України не зареєстровано. На фармацевтичному ринку України представлено декілька видів лікарських форм із месалазином (таблетки, вкриті оболонкою, гранули пролонгованої дії, супозиторії та ректальна суспензія). Слід зазначити відсутність комбінованих лікарських засобів із месалазином. Також на фармацевтичному ринку України відсутня така лікарська форма як кишковорозчинні тверді желатинові капсули.

З урахуванням одержаних даних затребуваними для фармацевтичного розроблення є підходи до впровадження у виробництво вітчизняного лікарського засобу для лікування неспецифічного виразкового коліту із вмістом месалазину та лікарською рослиною сировиною.

L. M. Palchak [1] (https://orcid.org/0000-0003-0240-7536),
O. S. Kukhtenko [2] (https://orcid.org/0000-0003-4908-6717),
V. M. Khomenko [1] (https://orcid.org/0000-0002-1374-7635)
[1] Donetsk National Medical University, Lyman
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

DRUGS FOR THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: ulcerative colitis, medicine, mesalazin, pharmaceutical market analysis

A B S T R A C T

The prevalence of diseases of the digestive organs at the current stage of human development is extremely high, and their universally increasing incidence rate is estimated as an epidemic. In Ukraine, mortality from diseases of the digestive organs ranks fourth in the population mortality structure (after diseases of the circulatory system, neoplasms, and accidents). Among all diseases of digestive organs in the modern world, inflammatory bowel diseases are one of the most serious and unsolved problems in modern

gastroenterology and coloproctology. In terms of morbidity, non-specific ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are inferior to other gastroenterological diseases, although in terms of the severity of the course, the frequency of complications and mortality, they occupy one of the leading places in the structure of diseases of the gastrointestinal tract. Therefore, the goal of our work was the marketing analysis of drugs for the treatment of non-specific ulcerative colitis containing mesalazine as an active component. Obtaining data on the demand on the pharmaceutical market for medicinal products with mesalazine, determining trends in the use of dosage forms with this substance will allow predicting approaches to the development of a domestic effective medicinal product containing mesalazine. The objects of the study were medicinal products of local and systemic action, containing mesalazine in their composition. To achieve the goal, generally accepted research methods were used, which contributed to the objective assessment of the analysis of the pharmaceutical market.

The analysis of the assortment of medicines with mesalazine presented on the domestic pharmaceutical market was carried out according to the data of the classification system of the ATC, the State Formulary of Medicines, the State Register of Medicines of Ukraine. The presence on the pharmaceutical market of Ukraine of drugs of the group A07E Intestinal antiinflammatory agents indicates that the leader in terms of assortment offers is drugs with mesalazine (5-ASA). As of February 2023, Ukraine has registration certificates for 19 medicinal products of five brands with the active ingredient mesalazine. According to the received data, no medicinal product of domestic production containing mesalazine has been registered on the pharmaceutical market of Ukraine. Several types of dosage forms with mesalazine are available on the pharmaceutical market of Ukraine (coated tablets, long-acting granules, suppositories, and rectal suspension). It should be noted the absence of combined medicines with mesalazine. Also, there is no such medicinal form as enteric-dissolving hard gelatin capsules on the pharmaceutical market of Ukraine.

Taking into account the obtained data, approaches to the introduction into production of a domestic medicinal product for the treatment of non-specific ulcerative colitis containing mesalazine and medicinal plant raw materials are in demand for pharmaceutical development.

Електронна адреса для листування з авторами: kukhtenk@gmail.com
(Кухтенко О. С.)

УДК 615.454.032.35:339.13] (477) DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.02
О. М. ГЛУЩЕНКО (https://orcid.org/0000-0002-5423-3737), канд. фарм. наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, В УКРАЇНІ

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарські засоби для ректального застосування, проктологічні захворювання, асортимент, комбінований препарат

O. M. HLUSHCHENKO (https://orcid.org/0000-0002-5423-3737)
Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF THE RANGE OF RECTAL DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF PROCTOLOGIC DISEASES IN UKRAINE

Key words: pharmaceutical market, rectal drugs, proctologis diseases, assortment, combination drug

Проктологічні захворювання (гострий та хронічний геморой, анальна тріщина, проктит) мають часті рецидиви, характеризуються важким перебігом, розповсюджені серед широких верств населення працездатного віку. Провідними клінічними ознаками цієї групи захворювань є ураження слизової оболонки прямої кишки різного ступеня тяжкості, яке супроводжується ознаками запалення, больовим синдромом, погіршенням місцевої циркуляції, долученням вторинної інфекції. Це зумовлює використання комплексних засобів, що поєднують протизапальні, аналгетичні, сприяють репаративним процесам слизової оболонки. На фармацевтичному ринку України кількість таких засобів обмежена, більшість із них іноземного виробництва.

Геморой – актуальна клінічна проблема. Симптоматичний геморой є одним із найпоширеніших захворювань, яке щороку змушує понад 2,2 млн. пацієнтів звертатися по медичну допомогу. Для лікарів важливо вміти оцінити поширені аноректальні прояви цього захворювання і правильно діагностувати геморой, виключивши більш серйозну патологію, таку як рак, а також знати, як обрати найкращий метод лікування. Існують різні підходи до лікування цього захворювання, проте вибрати найоптимальнішу тактику не завжди просто. У разі геморою легкого ступеня ефективними можуть бути медикаментозне лікування та малоінвазивні процедури, у більш складних випадках необхідне хірургічне втручання. За даними джерел літератури медикаментозне лікування геморою досить ефективне і має низький ризик виникнення ускладнень. Воно включає збільшення споживання клітковини, нормалізацію водного режиму та використання флеботоніків [1–8].

Малоінвазивні процедури для лікування геморою включають лікування гемороїдальних вузлів латексними кільцями, склеротерапію та інфрачервону коагуляцію, мають низький ризик кровотечі і завдають пацієнту мінімального дискомфорту [1–5]. Показанням для медикаментозної терапії є насамперед гострий геморой, початкові стадії хронічного геморою та лікування пацієнтів після гемороїдектомії. Під час вибору місцевого лікування гострого геморою враховують такі симптоми як біль, тромбоз, поширеність запального процесу, наявність деструктивного компонента, та призначають ненаркотичні аналгетики, місцеві комбіновані знеболювальні препарати переважно у вигляді м'яких лікарських засобів (МЛЗ) – гелів, мазей і супозиторіїв, що полегшує їх введення [1–8].

© О. М. Глущенко, 2023

Маркетинговими дослідженнями вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів (ЛЗ), що використовують для лікування проктологічних захворювань, займались Онишків О. І., Олійник І. М., Феденько С. М., Федоровська М. І., Борко Є. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А. [9–11]. Проте питання доцільності розроблення комбінованого м'якого лікарського засобу з біологічно активними речовинами (БАР) природного походження не знайшло висвітлення в наукових публікаціях.

Мета роботи – дослідження асортименту лікарських засобів для ректального застосування на фармацевтичному ринку України, визначення доцільності, перспективності розроблення нових комбінованих м'яких лікарських засобів вітчизняного виробництва.

Матеріали та методи дослідження

Маркетинговий аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для ректального застосування в Україні здійснювали з використанням контент-аналізу Державного реєстру ЛЗ України та класифікаційної системи АТХ. Для досліджень асортименту ЛЗ для ректального застосування було використано таку схему: аналіз препаратів за АТХ-класифікацією, країною та фірмою-виробником, лікарською формою (ЛФ), складом. Основні методи дослідження – маркетинговий, статистичний та графічний.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на 1 грудня 2022 року асортимент ЛЗ для ректального застосування представлений 34 торговими найменуваннями (ТН) різних форм випуску з дев'яти країн світу, 88% зареєстрованих препаратів безрецептурного відпуску [8, 12].

Відповідно до АТХ-класифікації, ЛЗ для ректального застосування представлені вісьмома фармакотерапевтичними групами (табл. 1). Серед ЛЗ переважають препарати, що належать до груп C05AX Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування (50%) та C05A X03 Інші препарати, комбінації (18,8%) [8, 12].

Таблиця 1

Аналіз асортименту лікарських засобів для ректального застосування

АТХ-код	Фармакотерапевтична група	Кількість зареєстрованих ТН	
		абс.	частка, %
C05AA	Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування	1	2,94
C05AA01	Антигемороїдальні препарати для місцевого застосування	1	2,94
C05AA08	Кортикостероїди. Флуокортолон.	2	5,9
C05AX	Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування	6	17,6
C05AX03	Інші препарати, комбінації	17	50,0
C05AD03	Місцевоанестезуючі засоби. Бензокаїн	4	11,8
C05BA53	Засоби, що застосовуються при варикозному розширенні вен. Гепарин, комбінації	1	2,94
D03AX	Засоби для лікування ран і виразкових уражень	1	2,94
N01B A02 – Прокаїн	Місцевоанестезуючі засоби	1	2,94
Усього		34	100

Дослідження асортименту ЛЗ для ректального застосування за видом ЛФ вказує на те, що він складається з мазей, кремів та супозиторіїв, переважають супозиторії – 55,9% та мазі – 35,3%, креми займають 8,8%. За результатами аналізу асортименту визначених ЛЗ встановлено, що частка ЛЗ іноземного виробництва становить 61,7%, а вітчизняного – 38,3% (рис. 1).

Порівняння асортименту ЛЗ для ректального застосування, що використовують для лікування геморою, дає можливість стверджувати, що на ринку України домінує фармацевтична продукція іноземного виробництва – 61,7%, із них 29,4% асортименту належить супозиторіям, мазям – 23,5%, а кремам лише 8,8%. Основну частину асортименту продукції для ректального застосування вітчизняних виробників займають супозиторії – 26,5% та мазі – 11,8%, а креми не представлено (рис. 1).

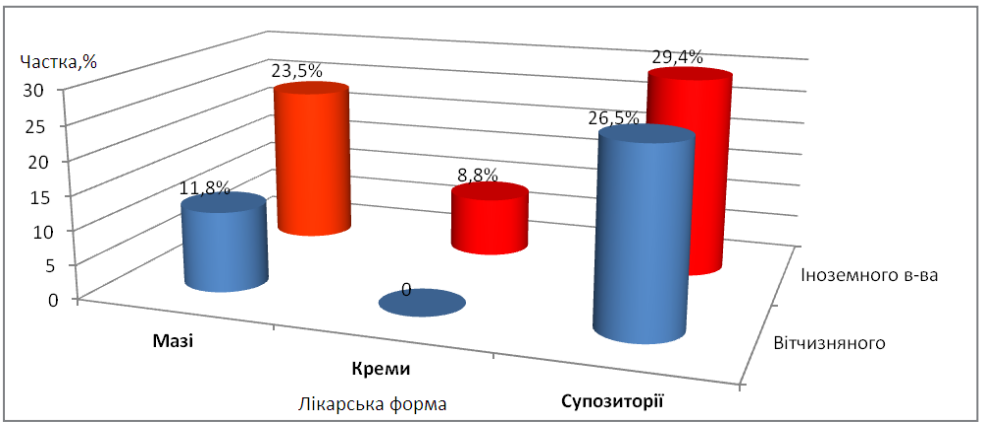


Рис. 1. **Структура асортименту лікарських засобів для ректального застосування на фармацевтичному ринку України**

На фармацевтичному ринку України асортимент МЛЗ для ректального застосування розподілений таким чином: частка мазей з України становить 11,9%, Німеччини – 8,8%, Греції – 6%, з Канади, Угорщини та Сербії – по 2,9%, креми постачають лише іноземні фармацевтичні фірми з Італії (8,8%) (рис. 2).

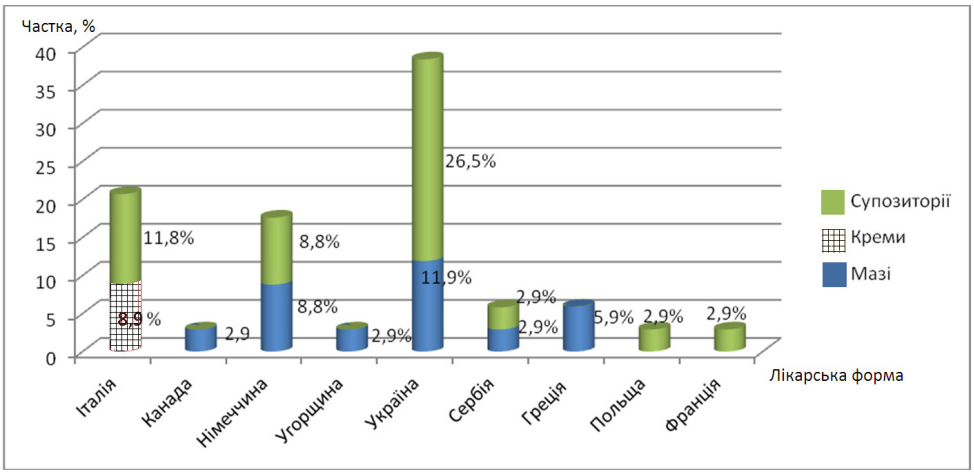


Рис. 2. **Структура асортименту лікарських засобів для ректального застосування за видом лікарської форми та країною-виробником**

Результати порівняння асортименту лікарських форм (ЛФ) за формою випуску та країною-виробником дають змогу стверджувати, що на вітчизняному ринку ЛЗ більша частка супозиторіїв надходить від українських (26,5%), італійських (11,8%), та німецьких виробників (8,8%), фірми з Сербії, Польщі та Франції імпортують по 2,9% відповідно [8, 12].

За результатами аналізу складу асортименту препаратів для ректального застосування за походженням/природою діючих речовин встановлено, що фармацевтичний ринок ЛЗ досліджуваного асортименту наповнений переважно комплексними препаратами синтетичного походження (49,9%) в формі супозиторіїв, мазей та кремів, комбіновані ЛЗ займають 17,7% асортименту, монопрепарати синтетичного походження – 14,7%, природного походження – 14,75%, а комплексні природного походження – 2,95% (рис. 3).

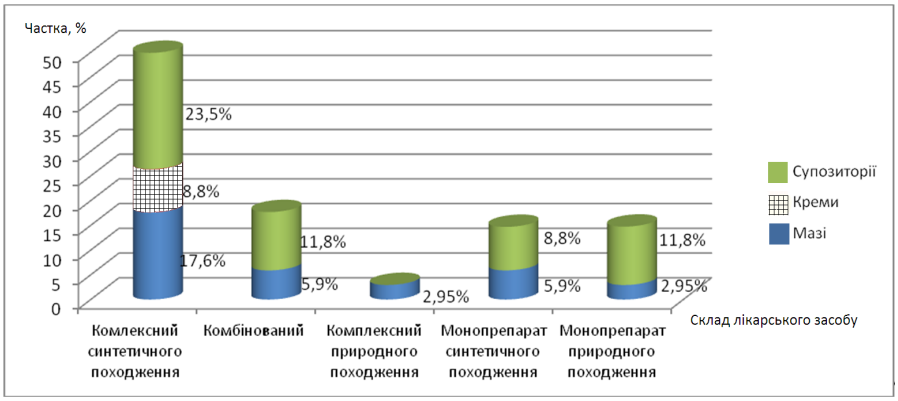


Рис. 3. **Розподіл м'яких лікарських засобів для ректального застосування за походженням/природою діючих речовин**

За результатами виконаного маркетингового аналізу асортименту лікарських засобів для ректального застосування розроблено асортиментний контур сегмента фармацевтичного ринку України (рис. 4).

Макроконтур ринку ЛЗ для ректального застосування в Україні представлений переважно препаратами групи С05А Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування (94,1%). За виробничою ознакою переважають препарати іноземного виробництва – 58,8%, за складом – комплексні препарати синтетичного походження (49,9%), за видом лікарської форми – супозиторії (55,9%), вироблені на гідрофобних основах – 89,5%. При проведенні сегментаційного аналізу МЛЗ для ректального введення встановлено перевагу групи С05АХ03 Засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування. Інші препарати, комбінації (60%), серед препаратів досліджуваної групи переважають препарати іноземного виробництва – 73,3%, за складом – комплексні препарати синтетичного походження – 50%, за видом лікарської форми – мазі – 80%, що виробляються на гідрофобних (40%) та емульсійних (40%) основах [8, 12].

Основними клінічними ознаками геморою є враження слизової оболонки прямої кишки різного ступеня тяжкості, що супроводжується запальним процесом, больовими відчуттями, погіршенням мікроциркуляції та ускладненням з долученням вторинної інфекції. Для лікування цієї патології використовують комплексні засоби місцевої дії, що виявляють протизапальну, аналгетичну дії та прискорюють репарацію тканин [1–9, 13]. До складу багатьох ЛЗ входять кортикостероїди та нестеро-

їдні протизапальні засоби, що можуть пригнічувати репаративні процеси слизової (табл. 2) [8, 12, 14].

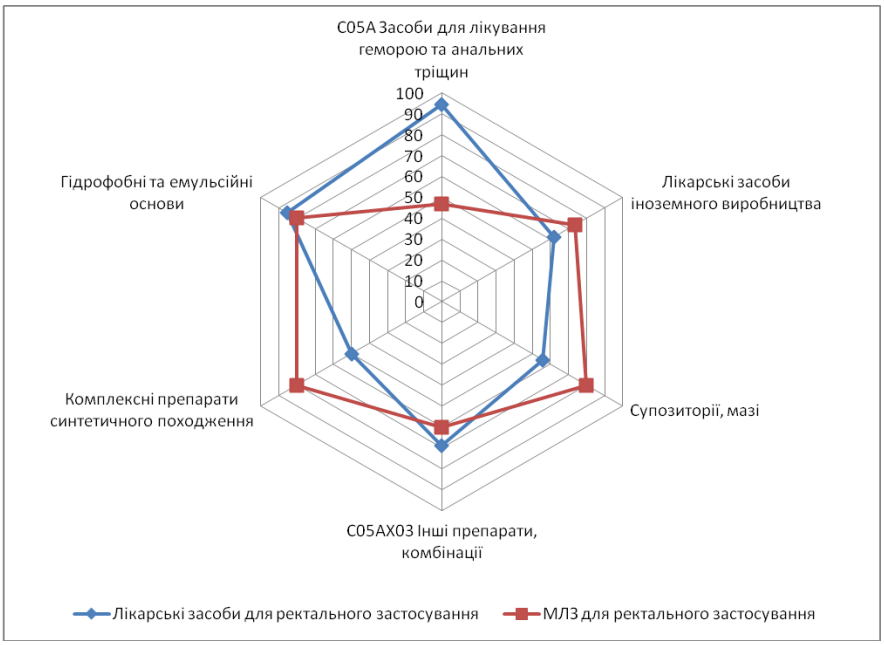


Рис. 4. **Макроконтур сегмента лікарських засобів для ректального застосування фармацевтичного ринку України**

Таблиця 2

Аналіз складу діючих речовин лікарських засобів для ректального застосування

Торгова назва	Діючі речовини
Проктан мазь	Сульфаніламід, камфора рацемічна
Прокто-глівенол крем	Трибенозид, лідокаїну гідрохлорид
Проктозан НЕО мазь	Гепарин натрію, преднізолону ацетат, полідоканол
Ауробін мазь	Преднізолону капронат, лідокаїну гідрохлорид, декспантенол
Реліф мазь	Фенілефрину гідрохлорид
Геморрон мазь	Фенілефрину гідрохлорид, жир печінки акули (вітамін А)
Хеденза мазь	Монохлоркарвакрол, іхтаммол, левоментол
Прокто-мазь	Преднізолону ацетат, лідокаїну гідрохлорид, декспантенол
Ніфекаїн, крем	Ніфедіпін, лідокаїну гідрохлорид
Постеризан, мазь	Стандартизована сусп. культури бактерій (містить $3{,}3 \times 10^8$ *E. coli*)
Постеризан ФОРТЕ мазь	Стандартизована сусп. культури бактерій (містить 5×10^8 *E. coli*), гідрокортизон
РЕЛІФ®ПРО крем	Флуокортолону півалат, лідокаїну гідрохлорид
Реліф Адванс мазь	Бензокаїн
Гепаринова мазь	Гепарину натрію, бензокаїн
Вундехіл мазь	Софори японської настойка, перстачу настойка, деревію настойка, прополісу настойка, карофілен
Реліф Ультра, супозиторії	Гідрокортизону ацетат, цинку сульфат моногідрат
Реліф ПРО, супозиторії	Флуокортолону півалат, лідокаїну гідрохлорид
Проктозол, супозиторії	Буфексамак, вісмуту субгалат, лідокаїну гідрохлорид
Анестезол, супозиторії	Бензокаїн, вісмуту субгалат, ментол, цинку оксид

Продовження табл. 2

Торгова назва	Діючі речовини
Гемороль, супозиторії	Бензокаїн, густі екстракти ромашки лікарської, саротамнусу віникового, каштану кінського, кореневища перстачу прямостоячого, трави деревію звичайного, коріння беладони звичайної
Гемопрокт, супозиторії	Бензокаїн, вісмуту субгалат, ментол, цинку оксид
Реліф Адванс, супозиторії	Бензокаїн
Реліф, супозиторії	Фенілефрин гідрохлорид
Новокаїн, супозиторії	Новокаїн
Хеденза, супозиторії	Монохлоркарвакрол, іхтаммол, левоментол.
Прокто-глівенол, супозиторії	Лідокаїну гідрохлорид, трибендозид.
Бетіол, супозиторії	Густий екстракт красавки, іхтамол
Анузол, супозиторії	Густий естракт красавки, ксероформ, цинку сульфат
Проктозан НЕО, супозиторії	Гепарин натрію, преднізолону ацетат, полідоканол
Беладонни екстракт, супозиторії	Густий екстракт беладони
Іхтіол, Україна	Іхтіол
Прополіс, Україна	Фенольний гідрофобний препарат прополісу
Постеризан форте, супозиторії	Стандартизована суспензія культури бактерій, гідрокортизон
Постеризан, супозиторії	Стандартизована суспензія культури бактерій

Виходячи з аналізу складу ЛЗ для ректального застосування, у разі консервативного лікування геморою використовують як моно-, так і комбіновані препарати, протимікробні (сульфаніламід), протизапальні, антисептичні (трибенозид, гідрокортизон, преднізолону ацетат та преднізолону капронат, монохлоркарвакрол, іхтаммол, флуокортолону півалат, левоментол, камфора), місцеві знеболювальні (полідоканол), місцеві анестетики (лідокаїну гідрохлорид, бензокаїн), альфа-адреноміметик (фенілефрину гідрохлорид), препарати *E. coli*, ранозагоювальні (декспантенол, жир печінки акули, софори японської настойка, перстачу настойка, деревію настойка, прополісу настойка, карофілен) (табл. 2).

Під час виробництва ЛЗ використовують гідрофільні, гідрофобні та дифільні основи, а для забезпечення необхідної консистенції ЛЗ, поліпшення терапевтичного ефекту, забезпечення необхідного pH, стабільності – інші групи допоміжних речовин [15–18]. Тому наступним етапом досліджень став аналіз допоміжних речовин лікарських засобів для ректального застосування (табл. 3).

За результатами виконаного аналізу складу допоміжних речовин м'яких лікарських засобів для ректального застосування встановлено, що у виробництві мазей та кремів використовують гідрофобні, емульсійні та дифільні основи, до складу яких входять ланолін, парафін білий та жовтий м'який, жир свинячий топлений, рослинні олії – кукурудзяна, арахісова, соняшникова, льону, мінеральна, макрогол-400 та 1500, пропілпарабен, метилпарабен, полісорбат 60, мінеральна олія, поліетиленгліколю стеарат, спирт стеариловий, цетиловий, цетостеариловий, гліцерин, пропіленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, диметикон, кислота стеаринова, поліетиленгліколю (макроголу) цетостеариловий ефір, октилдодеканол, пропіленгліколь, проксанол-268, вода очищена (табл. 3). У досліджуваних МЛЗ для ректального застосування, найчастіше використовують гідрофобні (40%) та емульсійні (40%) основи, дифільні основи займають лише 20% досліджуваного асортименту, силіконові та гідрофільні основи не використовують. У виробництві супозиторіїв частіше застосовують твердий жир, масло какао (89,5%), пропіленгліколь, гліцерин, тригліцериди середнього ланцюга, диметилсульфоксид, поліетиленоксиди (макроголи) 400 та 1500 (10,5%).

Таблиця 3

Аналіз складу допоміжних речовин лікарських засобів для ректального застосування

Торгова назва	Допоміжні речовини
Проктан мазь	Бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол, парафін білий м'який, жир свинячий топлений
Прокто-глівенол крем	Поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, спирт цетиловий, ізопропілпальмітат, олія мінеральна, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, сорбіту розчин, кислота стеаринова, сорбітанстеарат, вода очищена
Проктозан НЕО мазь	Парафін, олія мінеральна, ланолін, кремнію діоксид колоїдний безводний
Гепаринова мазь	Парафін білий м'який, олія соняшникова, олія кукурудзяна, бензилнікотинат, гліцерин, емульгатор Т-2, метилпарагідроксибензоат (Е 218), вода очищена
Ауробін мазь	Полісорбат 60, триклозан, метилпарабен, спирт цетиловий, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколю стеарат, олія мінеральна, диметикон, тригліцериди середнього ланцюга, кислота стеаринова, вода очищена
Реліф мазь	Олія мінеральна, вода очищена, віск білий, α-токоферол, олія чебрецю, олія кукурудзяна, гліцерин, парафін білий м'який, метилпарагідроксибензоат, ланолін, пропілпарагідроксибензоат, кислота бензойна, ланоліновий спирт, парафін
Геморрон мазь	Петролатум (вазелін), олія мінеральна, ланолін, віск білий, парафін, віск мікрокристалічний, ланоліновий спирт, вода очищена, гліцерин, олія кукурудзяна, метилпарабен, пропілпарабен, кислота бензойна, бутилгідроксианізол, токоферол (вітамін Е), олія чебрецю
Хеденза мазь	Олія арахісова, олія соняшникова, поліетиленгліколю (макроголу) цетостеариловий ефір, октилдодеканол, ланолін, олія льону, вода очищена
Прокто-мазь	Пропілпарабен, метилпарабен, полісорбат 60, мінеральна олія, поліетиленгліколю стеарат, спирт цетостеариловий, гліцерин, пропіленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, диметикон, кислота стеаринова, вода очищена
Постеризан мазь	Ланолін, парафін жовтий м'який
Постеризан ФОРТЕ мазь	Ланолін, парафін жовтий м'який
Ніфекаїн, крем	Парафін білий м'який, пропіленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, макроголу стеарат, спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, гліцеролу моностеарат, натрію метилпарабен (натрію метилпарагідроксибензоат), вода очищена пропілпарабен, (пропілпарагідроксибензоат)
РЕЛІФ®ПРО крем	Полісорбат 60, сорбітанстеарат, спирт цетостеариловий, олія мінеральна, парафін білий м'який, динатрію едетат, натрію дигідрофосфат дигідрат, натрію гідрофосфат додекагідрат, спирт бензиловий, вода очищена
Реліф Адванс мазь	Олія мінеральна легка, парафін білий м'який, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, сорбітанстеарат
Вундехіл мазь	Олія соняшникова рафінована, віск бджолиний, жир свинячий (нутряний), ланолін безводний
Реліф Ультра, супозиторії	Твердий жир, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, кальцію гідрофосфат безводний, масло какао, магнію стеарат
Реліф ПРО, супозиторії	Твердий жир
Проктозол, супозиторії	Титану діоксид, жир твердий
Анестезол, супозиторії	Поліетиленоксид 400, 1500

Продовження табл. 3

Торгова назва	Допоміжні речовини
Гемороль, супозиторії	Твердий жир, гліцерин
Гемопрокт, супозиторії	Поліетиленоксид 400, 1500
Реліф Адванс, супозиторії	Масло какао, кукурудзяний крохмаль, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат
Реліф, супозиторії	Масло какао, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, крохмаль кукурудзяний
Новокаїн, супозиторії	Твердий жир
Хеденза, супозиторії	Олії арахісова, рицинова, ромашки, льону, пропілгалат, кислота лимонна, моногідрат, твердий жир, вода очищена
Прокто-глівенол, супозиторії	Твердий жир № 1, № 2
Бетіол, супозиторії	Твердий жир
Анузол, супозиторії	Твердий жир, гліцерин
Проктозан НЕО, супозиторії	Тригліцериди середнього ланцюга, кремнію діоксид колоїдний безводний, твердий жир, гліцеролтристеарат
Беладонни екстракт, супозиторії	Фенол, жир твердий
Іхтіол, Україна	Твердий жир
Прополіс, Україна	Диметилсульфоксид, пропіленгліколь, твердий жир
Постеризан форте, супозиторії	Твердий жир, ацетилцистеїн, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована, альфа-токоферол, динатрію едетат (Трилон Б)
Постеризан, супозиторії	Твердий жир, олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована

Однією з найважливіших проблем при лікуванні захворювань є вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування у разі хронічних захворювань. Саме це є перевагою рослинних препаратів. Терапевтичний ефект лікарських засобів рослинного походження зумовлений дією комплексу біологічно активних речовин – флавоноїдів, каротиноїдів, сапонінів, органічних кислот, ефірних олій, дубильних речовин тощо, які забезпечують протизапальну, спазмолітичну, репаративну, антибактеріальну дії лікарських засобів для ректального застосування [1–9].

Враховуючи результати виконаного маркетингового аналізу лікарських засобів для ректального застосування та рекомендації лікарів [1–9], за комплексного лікування проктологічних захворювань доцільно застосовувати нові комбіновані м'які лікарські засоби, до складу яких входитимуть біологічно активні речовини природного походження.

Висновки

1. Під час дослідження асортименту лікарських засобів для ректального застосування встановлено, що на вітчизняному ринку представлено 34 найменування ЛЗ для ректального застосування різних форм випуску, з них супозиторії − 55,9%, мазі − 35,3%, креми − 8,8%; частка ЛЗ іноземного виробництва становить 61,7%, а вітчизняного – 38,3%. Комплексні препарати синтетичного походження займають 49,9% асортименту, а комплексні ЛЗ природного походження лише 2,95%.

2. Під час виробництва МЛЗ для ректального застосування частіше використовують гідрофобні (40%), емульсійні (40%) і дифільні (20%) основи. У виробництві супозиторіїв частіше застосовують твердий жир (78,9%).

3. Враховуючи обмежений асортимент лікарських засобів для ректального застосування на основі лікарської рослинної сировини, доцільно розробляти нові

комбіновані м'які лікарські засоби, до складу яких входитимуть біологічно активні речовини рослинного походження.

Список використаної літератури

1. *Coughlin O. P., Wright M. E., Thorson A. G. et al.* Hemorrhoid banding: a cost-effectiveness analysis // Dis. Colon Rectum. – 2019. – V. 62, N 9. – P. 1085–1094. https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001444

2. *Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J. M. et al.* Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease // Tech. Coloproctol. 2020;24(2):165-171. . https://doi.org/10.1007/s10151-019-02136-1

3. *Muldoon R.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids // JAMA Surgery JAMA Network. Clinical Guideline Synopsis. – Published online: June 17, 2020. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0788.

4. *Ratto C., Parello A., Litta F.* Hemorrhoids. – Italy: Springer, Cham, 2018. – P. 483. https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.727059

5. *Naderan M., Shoar S., Nazari M. et al.* Randomized Controlled Trial Coparing Laser Intra–Hemorroidal Coaguation and Milligan–Morgan Hemorroidectomy // J. Invest. Surg. – 2017. – V. 30, N 5. – P. 325–331. https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1248 304

6. *Соломчак П. В., Скрипко В. Д., Горбаль Б. Г. та ін.* Комплексне лікування хворих з хронічним гемороєм та гострими запальними процесами аноректальної зони // Art of Medicine. – 2020. – № 2 (14) – С. 82–85. https://doi.org/10.21802/artm.2020.2.14.82

7. *Захараш М. П., Балицький В. В., Курик О. Г.* Лікування поєднаної патології анального каналу і прямої кишки з використанням електрохірургічного високочастотного апарата «ЕФА» // Клінічна хірургія. – 2018. –Т. 85, № 10. – С. 33–35. https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.10.33

8. Державний реєстр лікарських засобів – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua

9. *Олійник І. М., Феденько С. М., Федоровська М. І.* Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку ректальних лікарських засобів, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань // Фармац. часопис. – 2018. – № 1. – С. 81–86. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8603

10. *Борко Є. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А.* Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми // Вісн. економічної науки України. – 2019. – № 2 (37). – С. 137–142. https://doi.org/10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142

11. *Грошовий Т. А., Блажко І. В., Ширко А. Ю. та ін.* Порівняльний аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України // Фармац. часопис. – 2020. – № 4. – С. 40–46. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8603

12. Компендіум лікарських засобів – Режим доступу: https://compendium.com.ua

13. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Активні фармацевтичні інгредієнти у складі дерматологічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01

14. *Власенко І. О., Дуллах А., Давтян Л. Л.* Аналіз препаратів групи D07 «Кортикостероїди для застосування в дерматології» на фармацевтичному ринку України. // Фармац. журн. – 2014. – № 3. – С. 13–17. – Режим доступу: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/282

15. *Гладух Є. В., Рубан О. А., Сайко І. В. та ін.* Промислова технологія лікарських засобів: базовий підр. для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) – Харків: НФаУ, Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

16. *Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. та ін.* Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / За ред. *І. М. Перцева.* – Харків: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

17. *Joshi V., Yashaswini G., Acharya A. et al.* Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug // Biotech. – 2019. – V. 9. – P. 248. https://doi.org/10.1007/s13205-019-1769-6

18. *Maqbool M. A., Mishra M. K., Pathak S. et al.* Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances // Indo Am. J. Pharm. Res. – 2017. – V. 7. – P. 882–893. ISSN NO: 2231-6876

References

1. *Coughlin O. P., Wright M. E., Thorson A. G. et al.* Hemorrhoid banding: a cost-effectiveness analysis // Dis. Colon Rectum. – 2019. – V. 62, N 9. – P. 1085–1094. https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001444

2. *Ferrandis C., De Faucal D., Fabreguette J. M. et al.* Efficacy of Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation with mucopexy, in the short and long terms for patients with hemorrhoidal disease // Tech. Coloproctol. 2020;24(2):165-171. . https://doi.org/10.1007/s10151-019-02136-1

3. *Muldoon R.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Hemorrhoids // JAMA Surgery JAMA Network. Clinical Guideline Synopsis. – Published online: June 17, 2020. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.0788.

4. *Ratto C., Parello A., Litta F.* Hemorrhoids. – Italy: Springer, Cham, 2018. – P. 483. https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.727059

5. *Naderan M., Shoar S., Nazari M. et al.* Randomized Controlled Trial Coparing Laser Intra–Hemorroidal Coaguation and Milligan–Morgan Hemorroidectomy // J. Invest. Surg. – 2017. – V. 30, N 5. – P. 325–331. https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1248 304

6. *Solomchak P. V., Skrypko V. D., Horbal B. H. ta in*. Kompleksne likuvannia khvorykh z khronichnym hemoroiem ta hostrymy zapalnymy protsesamy anorektalnoi zony // Art of Medicine. – 2020. – № 2 (14) – S. 82–85. https://doi.org/10.21802/artm.2020.2.14.82

7. *Zakharash M. P., Balytskyi V. V., Kuryk O. H.* Likuvannia poiednanoi patolohii analnoho kanalu i priamoi kyshky z vykorystanniam elektrokhirurhichnoho vysokochastotnoho aparata «EFA» // Klinichna khirurhiia. – 2018. –T. 85, № 10. – S. 33–35. https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.10.33

8. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv – Rezhym dostupu: http://www.drlz.com.ua

9. *Oliinyk I. M., Fedenko S. M., Fedorovska M. I.* Analiz vitchyznianoho farmatsevtychnoho rynku rektalnykh likarskykh zasobiv, shcho zastosovuiutsia dlia likuvannia proktolohichnykh zakhvoriuvan // Farmats. chasopys. – 2018. – № 1. – S. 81–86. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8603

10. *Borko Ye. A., Kovalevska I. V., Ruban O. A.* Marketynhovi doslidzhennia farmatsevtychnoho rynku Ukrainy shchodo perspektyv stvorennia novoi likarskoi formy // Visn. ekonomichnoi nauky Ukrainy. – 2019. – № 2 (37). – S. 137–142. https://doi.org/10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142

11. *Hroshovyi T. A., Blazhko I. V., Shyrko A. Yu. ta in.* Porivnialnyi analiz asortymentu miakykh likarskykh zasobiv na farmatsevtychnomu rynku Ukrainy // Farmats. chasopys. – 2020. – № 4. – S. 40–46. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8603

12. Kompendium likarskykh zasobiv – Rezhym dostupu: https://compendium.com.ua

13. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. Zhurn. – 2019. – № 1. – P. 9–19. https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01

14. *Vlasenko I. O., Dullakh A., Davtian L. L.* Analiz preparativ hrupy D07 «Kortykosteroidy dlia zastosuvannia v dermatolohii» na farmatsevtychnomu rynku Ukrainy. // Farmats. zhurn. – 2014. – № 3. – S. 13–17. – Rezhym dostupu: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/282

15. *Hladukh Ye. V., Ruban O. A., Saiko I. V. ta in.* Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv: bazovyi pidr. dlia stud. vyshch. navch. farmats. zakladu (farmats. f-tiv) – Kharkiv: NFaU, Novyi Svit-2000, 2018. – 486 s.

16. *Ruban O. A., Pertsev I. M., Kutsenko S. A. ta in.* Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv: navch. posib. dlia stud. vyshch. farmats. navch. zakl. / Za red. *I. M. Pertseva*. – Kharkiv: Zoloti storinky, 2016. – 720 s.

17. *Joshi V., Yashaswini G., Acharya A. et al.* Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug // Biotech. – 2019. – V. 9. – P. 248. https://doi.org/10.1007/s13205-019-1769-6

18. *Maqbool M. A., Mishra M. K., Pathak S. et al.* Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances // Indo Am. J. Pharm. Res. – 2017. – V. 7. – P. 882–893. ISSN NO: 2231-6876

Надійшла до редакції 7 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 16 лютого 2023 р.

О. М. Глущенко (https://orcid.org/0000-0002-5423-3737)
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, В УКРАЇНІ

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарські засоби для ректального застосування, проктологічні захворювання, асортимент, комбінований препарат

А Н О Т А Ц І Я

Проктологічні захворювання (гострий та хронічний геморой, анальна тріщина, проктит) мають часті рецидиви, характеризуються важким перебігом, розповсюджені серед широких верств населення працездатного віку. Провідна клінічна ознака цієї групи захворювань – ураження слизової оболонки прямої кишки різного ступеня тяжкості, яке супроводжується ознаками запалення, больовим синдромом, погіршенням місцевої циркуляції, долученням вторинної інфекції. Це зумовлює викори-

стання комплексних засобів, що поєднують протизапальну, аналгетичну дію/властивості, сприяють репаративним процесам слизової оболонки. На фармацевтичному ринку України кількість таких засобів обмежена, більшість із них іноземного виробництва.

Мета роботи – дослідження асортименту лікарських засобів для ректального застосування на фармацевтичному ринку України, визначення доцільності, перспективності розроблення нових комбінованих м'яких лікарських засобів вітчизняного виробництва. У роботі використано методи маркетингового, статистичного та графічного аналізу офіційних джерел інформації – Державного реєстру лікарських засобів України та класифікаційної системи АТХ.

Під час дослідження асортименту лікарських засобів для ректального застосування встановлено, що на вітчизняному ринку представлено 34 найменування ЛЗ для ректального застосування різних форм випуску, з них супозиторії − 55,9%, мазі − 35,3%, креми − 8,8%; частка ЛЗ іноземного виробництва становить 61,7%, а вітчизняного – 38,3%. Комплексні препарати синтетичного походження займають 49,9% асортименту, а комплексні ЛЗ природного походження − лише 2,95%.

Під час виробництва МЛЗ для ректального застосування частіше використовують гідрофобні (40%), емульсійні (40%) і дифільні основи (20%). У виробництві супозиторіїв частіше застосовують твердий жир (78,9%).

Враховуючи обмежений асортимент лікарських засобів для ректального застосування на основі лікарської рослинної сировини, доцільно розробляти нові комбіновані м'які лікарські засоби, до складу яких входитимуть біологічно активні речовини рослинного походження.

O. M. Hlushchenko (https://orcid.org/0000-0002-5423-3737)
Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF THE RANGE OF RECTAL DRUGS MEDICINES USED FOR THE TREATMENT OF PROCTOLOGIC DISEASES IN UKRAINE

Key words: pharmaceutical market, rectal drugs medicines, proctologic diseases, assortment, combination drug combined medicine

A B S T R A C T

Proctological diseases (acute and chronic hemorrhoids, anal fissure, proctitis) have frequent relapses, are characterized by a severe course and are common among broad strata of the working-age population. The leading clinical sign of this group of diseases is lesions of the mucous membrane of the rectum of varying degrees of severity which is accompanied by signs of inflammation, pain syndrome, deterioration of local circulation, involvement of secondary infection. It determines the use of complex products that combine anti-inflammatory, analgesic effects and promote the reparative processes of the mucous membrane. On the Ukrainian pharmaceutical market the number of such products is limited, most of them are foreign-made.

The purpose of the work is to study the assortment of medicines for rectal use on the pharmaceutical market of Ukraine, to determine the feasibility and prospects of developing new combined soft medicines of domestic production. Methods of marketing, statistical and graphic analysis were used in the work from official sources of information: (The State Register of Medicinal Products of Ukraine and the ATC classification system).

While researching the assortment of medicines for rectal use it was established that there are 34 names of medicines for rectal use in various forms of release on the domestic market, of which suppositories – 55.9%, ointments – 35.3%, creams – 8.8%; the share of foreign-made medicines is 61.7% and domestic – 38.3%. Complex synthetic medicines occupy 49.9% of the assortment and complex medicines of natural origin – only 2.95%.

In the production of soft medicines for rectal use, hydrophobic (40%), emulsion (40%) and diphilic bases (20%) are more often used. Solid fat (78.9%) is more often used in the production of suppositories.

Considering the limited range of medicines for rectal use based on medicinal plant raw materials, it is advisable to develop new combined soft medicinal products which will include biologically active substances of plant origin.

Електронна адреса для листування з автором: chelentechnos@gmail.com
(Глущенко О. М.)

УДК 615.4:616-07-08]-047.44]:614(477) DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.03
О. М. ФІЛІНЮК [1] (https://orcid.org/0000-0002-4241-0505),
М. М. БАБЕНКО [1, 2] (https://orcid.org/0000-0003-1012-136), канд. фарм. наук
[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2] Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ

МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ФОРМ ЗВІТІВ ДЛЯ ГОСПІТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Ключові слова: оцінка медичних технологій, госпітальна оцінка медичних технологій, лікарняні заклади, міні-ОМТ, фармакоекономічний аналіз

O. M. FILINIUK [1] (https://orcid.org/0000-0002-4241-0505),
M. M. BABENKO [1, 2] (https://orcid.org/0000-0003-1012-136)
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] State Expert Center of MOH of Ukraine, Kyiv

INTERNATIONAL EXPERIENCE OF USING REPORT FORMS FOR HOSPITAL-BASED HEALTH TECHNOLOGY ASSSESSMENT

Key words: health technology assessment, hospital-based health technology assessment, hospitals, mini-HTA, pharmacoeconomic analysis

Оцінка медичних технологій (ОМТ) набуває все більшого значення та допомагає подолати прогалини, які існують у системі громадського здоров'я та сприяти розбудові стійкої прозорої системи охорони здоров'я України. Згідно з Настановою «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів», медична технологія (англ. health technology) – метод, процедура, система або засіб для профілактики, діагностики, лікування або медичної реабілітації, включаючи лікарські засоби (зокрема медичні імунобіологічні препарати), медичні вироби (зокрема допоміжні засоби до них), процедури та організаційні системи, що застосовують у сфері охорони здоров'я [1].

Проведення оцінки медичних технологій може відбуватися на декількох рівнях: національному, регіональному та госпітальному [2]. Якщо звернутися до затвердженого переліку закладів охорони здоров'я України, то госпітальна ОМТ буде відноситися до проведення ОМТ на рівні лікарняних закладів України [3].

Госпітальна оцінка медичних технологій (госпітальна ОМТ) є одним з елементів публічного управління та допомагає керівникам лікарняних закладів приймати науково обґрунтовані рішення стосовно впровадження нових та інноваційних медичних технологій (МТ). Госпітальна ОМТ включає процеси та методи, які використовують для створення звітів з ОМТ у лікарнях та для лікарень [2].

Україна почала запроваджувати госпітальну ОМТ у 2021 році [4]. Було проаналізовано поточні практики прийняття рішень щодо впровадження медичних технологій у лікарняних закладах, проведено перший тренінг із госпітальної ОМТ на базі КНП «Обласна клінічна лікарня імені О. Ф. Горбачевського» Житомирської обласної ради [5], розроблено та затверджено курс тематичного удосконалення в НМУ імені О. О. Богомольця для зацікавлених осіб лікарняних закладів «Госпітальна оцінка медичних технологій – практичний інструмент для прийняття науково обґрунтованих рішень на рівні закладів охорони здоров'я». Але потрібно ще здійснити низку кроків щодо повноцінного впровадження ОМТ на рівні лікарняних закладів. Один із них – це вибір форми звіту з госпітальної ОМТ, який буде доцільно використовувати в практичній діяльності лікарняних закладів України.

© О. М. Філінюк, М. М. Бабенко, 2023

Мета роботи – аналіз міжнародного досвіду використання різних форм звітів із госпітальної ОМТ із метою відбору оптимальної форми звіту ОМТ для лікарняних закладів України.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано форми звітів із госпітальної ОМТ у міжнародних джерелах літератури, у довіднику AdHopHTA проєкту, який включав у себе такі країни: Норвегія, Фінляндія, Турція, Іспанія, Австрія, Італія, Естонія, Данія, Швейцарія, в міжнародній ОМТ базі даних INAHTA, базі даних ОМТ звітів Канади та Казахстану. Під час дослідження використано методи контент-аналізу, систематизування та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Для прийняття управлінських рішень щодо інвестицій або припинення інвестицій у медичні технології необхідна інформація, яка відповідає потребам зацікавлених осіб (генеральний директор, медичний директор, заступник генерального директора з економічних питань, завідувач відділенням та ін.) певного лікарняного закладу. Така науково обґрунтована інформація надається у вигляді звітів із госпітальної ОМТ.

На вибір форми звіту з госпітальної ОМТ впливають декілька факторів [2]:

- специфіка лікарняного закладу;
- медична проблема, яку розглядають;
- тип медичної технології;
- життєвий цикл медичної технології;
- достатність доказової бази та її якість;
- ціль госпітальної ОМТ (інвестування або припинення інвестування).

Розмір звіту про госпітальну ОМТ може залежати від наявності ресурсів (часу та персоналу), кількості одночасних запитів на проведення госпітальної ОМТ від зацікавлених осіб. При великій кількості запитів на госпітальну ОМТ та обмеженому часі, звіт із госпітальної ОМТ може містити лише основну інформацію. Якщо таких лімітів не існує – звіт буде включати більше аспектів та детальної інформації [2].

У світі існує різноманіття форм звітів із госпітальної ОМТ. В основі їх лежить базова модель оцінки медичних технологій EUnetHTA [21].

У разі запровадження госпітальної оцінки медичних технологій, країни світу найчастіше обирають *міні-ОМТ* форму. Вона являє собою коротку структуровану оцінку передумов та наслідків використання певної медичної технології для певної групи пацієнтів у певному лікарняному закладі. Низка запитань у міні-ОМТ формі згрупована навколо клінічних, безпекових, економічних та організаційних наслідків застосування медичної технології, яку оцінюють. Відповіді на запитання дають стислий огляд та підґрунтя для прийняття рішень щодо пропозиції впровадити медичну технологію в лікарняному закладі. Міні-ОМТ, як правило, ґрунтується на огляді відповідної літератури (необов'язково систематичному) та експертній оцінці. Загальні характеристики міні-ОМТ висвітлено в табл. 1 [2, 6–13].

Водночас, існує широкий спектр інших форм звітів із госпітальної ОМТ із погляду змісту, предмета, структури та ресурсів (часу та персоналу) (табл. 2) [2, 6–8, 13–18].

Таблиця 1

Міні-ОМТ

Мета	Забезпечити основу для прийняття управлінських рішень щодо впровадження певної медичної технології або у зв'язку зі змінами в показаннях до використання існуючої медичної технології
Типи МТ, що оцінюють	Діагностичне та лікувальне медичне обладнання, медичні вироби, організаційні системи, лікарські засоби
Тривалість	Від 2 тижнів до 3 місяців
Необхідний персонал	Експерт з ОМТ, клінічний експерт, економіст (за необхідності залучається спеціаліст інформаційно-аналітичного відділу)
Викладення результатів	Включає первинні дані щодо клінічної ефективності та безпеки, аналіз впливу на бюджет, організаційні та стратегічні аспекти
Додаткові інструменти	Можливе залучення зовнішніх експертів з ОМТ

Таблиця 2

Форми звітів із госпітальної ОМТ та їх характеристики

Швидкий систематичний огляд літератури	
Мета	Надати науково обґрунтовану доказову базу для прийняття рішень щодо різних медичних технологій у лікарняному закладі
Типи МТ, що оцінюють	Медичне обладнання, медичні вироби, клінічні процедури, лікарські засоби та ін.
Тривалість	До 3 місяців
Необхідний персонал	Експерт з ОМТ та клінічний експерт
Викладення результатів	Підсумовує клінічну ефективність, безпеку та вартість за одиницю
Фармакоекономічний аналіз	
Мета	Обґрунтування вибору оптимальної медичної технології на основі показника ефективності витрат
Типи МТ, що оцінюють	Медичні вироби (терапевтичні, діагностичні), лікарські засоби
Тривалість	До 4 місяців
Необхідний персонал	Експерт з госпітальної ОМТ (1 особа на повній зайнятості*)
Викладення результатів	Включає як прямі, так і непрямі витрати та ефективність (результативність) лікування, вплив на бюджет лікарняного закладу та клінічного відділення, необхідний перерозподіл бюджету, рекомендації щодо наступних дій із цією медичною технологією
Додаткові інструменти	Можливе залучення зовнішніх експертів з ОМТ
*Повна зайнятість – 40 годин на тиждень	
Напівшвидка ОМТ	
Мета	Надати науково обґрунтовану доказову базу для прийняття загального рішення в лікарняних закладах єдиного рівня
Типи МТ, що оцінюють	Усі типи медичних технологій, за винятком лікарських засобів
Тривалість	До 12 місяців
Необхідний персонал	Два експерти з ОМТ, 1 спеціаліст інформаційно-статистичного відділу, 2–3 клінічні експерти лікарняних закладів єдиного рівня
Викладення результатів	Містить опис медичної технології та нозології, клінічної ефективності, безпеки, витрати на впровадження медичної технології та організації медичної допомоги
Додаткові інструменти	Можливе залучення зовнішніх експертів з ОМТ
Оцінка лікарського засобу	
Мета	Надати науково обґрунтовану доказову базу для прийняття рішень щодо різних лікарських засобів
Типи МТ, що оцінюють	Лікарські засоби
Тривалість	До 1 місяця
Необхідний персонал	1–2 клінічні експерти
Викладення результатів	Містить відповідну інформацію, отриману з джерел літератури (необов'язково систематичний огляд), а також експертну думку

Повний звіт із госпітальної ОМТ – це комплексна, міждисциплінарна оцінка передумов та наслідків використання медичної технології для певної групи пацієнтів у певному лікарняному закладі. Обов'язково розглядають прямі та опосередковані, передбачувані та непередбачувані, короткотермінові та довготермінові наслідки порівняно з існуючими альтернативами. Оцінка може ґрунтуватися як на первинних даних, отриманих із певною метою, так і на вторинних даних, наприклад вичерпних та систематичних оглядах літератури, проведених відповідно до визнаних настанов, або включати і ті й інші [1, 2, 6–8, 13]. Повний звіт зазвичай займає до 1 року та потребує виділення окремого експерта з ОМТ.

Сьогодні сфера охорони здоров'я характеризується, з одного боку, дефіцитом ресурсів і, з другого, зростаючим попитом на інноваційні медичні технології. Тому вилучення застарілих та неефективних медичних технологій та реінвестиції в більш сучасні та ефективні технології мають бути однією з ключових стратегій охорони здоров'я [20]. Існує окрема форма звіту оцінки медичних технологій для потенційного припинення інвестування на рівні лікарняних закладів (табл. 3) [2].

Таблиця 3

Оцінка медичних технологій для потенційного припинення інвестування

Мета	Провести перегляд формуляра лікарських засобів та переліку медичних виробів, які використовують в лікарняному закладі, для потенційного припинення забезпечення ними
Типи МТ, що оцінюють	Медичні вироби, лікарські засоби
Тривалість	До 1 місяця
Необхідний персонал	Два експерти (10% повної зайнятості кожен)
Викладення результатів	У формі Excel із чітко зазначеними медичними технологіями для вилучення
Додаткові інструменти	Можливе залучення клініцистів в анкетування щодо вилучення з поточної практики МТ

Вибір між проведенням міні-ОМТ або більш комплексної госпітальної ОМТ часто потребує балансу між потребою якості та ретельності і необхідною швидкістю оцінки в конкретній ситуації [2, 11].

Висновки

Використання методології госпітальної ОМТ є однією зі складових публічного управління, що сприяє прозорості прийняття управлінських рішень та якості медичної допомоги, яка надається лікарняними закладами.

У світі існує різноманіття форм звітів із госпітальної ОМТ. З погляду авторів, найбільш застосовним до українських реалій є використання міні-ОМТ форми для проведення госпітальної ОМТ в Україні.

Міні-ОМТ допомагає керівникам лікарняних закладів приймати науково обґрунтовані стратегічні рішення стосовно впровадження нових методів лікування, нових показань для застосування існуючої технології, медичного обладнання, медичних виробів або зупинки використання медичної технології, а також стосовно розроблення та прийняття проєктів бюджетів на наступний фінансовий рік.

Адаптація форми міні-ОМТ до українського контексту та затвердження її як рекомендовану форму звіту на державному рівні надасть можливість більш широко використовувати ОМТ на рівні лікарняних закладів України. Розроблення та впроваджен-

ня онлайн моделі міні-ОМТ у діяльність лікарняних закладів дасть змогу оперативно синтезувати звіти з госпітальної ОМТ, базуючись на даних, зібраних експертами.

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 29. 03. 2021 р. № 593 «Про затвердження настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів». – URL: https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-29032021--593-pro-zatverdzhennja-nastanovi-z-derzhavnoi-ocinki-medichnih-tehnologij-dlja-likarskih-zasobiv

2. *Sampietro Colom L., Lach K., Haro I. E. et al.* The AdHopHTA handbook: A handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA). – 2015. – URL: https://www.adhophta.eu/handbook

3. Наказ МОЗ України від 28. 10. 2022 р., редакція 19. 08. 2022 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою, посад професіоналів у галузі охорони здоров'я, посад фахівців у галузі охорони здоров'я та посад професіоналів з вищою немедичною освітою у закладах охорони здоров'я». – URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#n28

4. Центр провів перший вебінар з госпітальної ОМТ для лікарів. – 08 грудня 2021 р. – URL: https://www.dec.gov.ua/news/czentr-proviv-pershyj-vebinar-z-gospitalnoyi-omt-dlya-likariv/

5. Лікарі Житомирської обласної лікарні ім. О. Ф. Гербачевського першими в Україні пройшли тренінг з госпітальної оцінки медичних технологій. – 2022. – URL: https://zt.gov.ua/index.php/news/19476?fbclid=IwAR3NbXw1OEKt5KhGkLYcqUOZYs2075jxCkGzTvbXCA4Yn-LLRQ0H53XuJ-E

6. International HTA database. – URL: https://database.inahta.org

7. База данных отчетов по госпитальной оценке технологий здравоохранения. Центр оценки технологий здравоохранения и стратегического развития. – URL: https://bmcudp.kz/ru/activities/nonclinical/otdel-innovatsionnogo/baza-dannykh-otchetov-po-gospitalnoy-otsenke-tekhnologiy-zdravookhraneniya.html

8. HTA Reports. Canada's drug and Health Technology Agency. – URL: https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject

9. *Kidholm K., Ølholm A. M.* // Hospital-Based HTA in Denmark. In: *Sampietro-Colom L., Martin J.* (eds). Hospital-Based Health Technology Assessment. Adis, Cham. – 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39205-9_4

10. *Ormstad S. S., Graff B. A., Norderhaug I. N.* Survey and Discussion of Existing Mini-HTA Systems Internationally [Internet]. – Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2010 Jan. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 01-2010. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553635/

11. Introduction to mini-HTA – a management and decision support tool for the hospital service, Danish National Board of Health. – 2005. – URL: https://sundhedsstyrelsen.dk/~/media/47C62A769EBC4E80A153F986C5348F55.ashx

12. *Ehlers L., Vestergaard M., Kidholm K. et al.* Doing mini-health technology assessments in hospitals: A new concept of decision support in health care? // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2006. – V. 22. – P. 295–301. – URL: https://www.researchgate.net/publication/6810456_Doing_mini-health_technology_assessments_in_hospitals_A_new_concept_of_decision_support in healthcare

13. *Merlin T., Tamblyn D., Ellery B.* What's in a name? Developing definitions for common health technology assessment product types of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2014. – V. 30, N 4, – P. 430–437. https://doi.org/10.1017/S0266462314000543

14. *Avdeyev A., Tabarov A., Akhetov A. et al.* Hospital-based Health Technology Assessment in Kazakhstan: 3 years' experience of one unit // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2019. – V. 35, N 6. – P. 436–440. https://doi.org/10.1017/S0266462318003744

15. *Halmesmäki E., Pasternack I., Roine R.* Hospital-based health technology assessment (HTA) in Finland: a case study on collaboration between hospitals and the national HTA unit // Health Res. Policy Sys. – 2016. – V. 14. – P. 25. https://doi.org/10.1186/s12961-016-0095-2

16. *Knies S., Lombardi G., Commers M. et al.* Supporting decision making in cross-border regions: a health technology assessment tool for hospitals // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2013. – V. 29, N 1. – P. 71–78. https://doi.org/10.1017/S0266462312000785

17. *Ølholm A. M., Kidholm K., Birk-Olsen M., Christensen J. B.* Hospital managers' need for information on health technology investments // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2015. – V. 31, N 6. – P. 414–425. https://doi.org/10.1017/S0266462315000665

18. *Sampietro-Colom L., Morilla-Bachs I., Gutierrez-Moreno S., Gallo P.* Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2012. – V. 28, N 4. – P. 460–465. https://doi.org/10.1017/S0266462312000487.

19. *Hailey D., Corabian P., Harstall C., Schneider W.* The use and impact of rapid health technology assessments // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2000. – V. 16, N 2. – P. 651–656. https://doi.org/10.1017/s0266462300101205

20. *Calabrò G. E., La Torre G., de Waure C. et al.* Disinvestment in healthcare: an overview of HTA agencies and organizations activities at European level // BMC Health Serv. Res. – 2018. – V. 18. – P. 148. https://doi.org/10.1186/s12913-018-2941-0

21. EUnetHTA HTA Core Model. – URL: www.eunethta.eu/hta-core-model/

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29. 03. 2021 r. № 593 «Pro zatverdzhennia nastanovy z derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv». – URL: https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-29032021--593-pro-zatverdzhennja-nastanovi-z-derzhavnoi-ocinki-medichnih-tehnologij-dlja-likarskih-zasobiv

2. *Sampietro Colom L., Lach K., Haro I. E. et al.* The AdHopHTA handbook: A handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA). – 2015. – URL: https://www.adhophta.eu/handbook

3. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28. 10. 2022 r., redaktsiia 19. 08. 2022 r. № 385 «Pro zatverdzhennia perelikiv zakladiv okhorony zdorovia, likarskykh posad, posad farmatsevtiv, posad fakhivtsiv z farmatsevtychnoiu osvitoiu, posad profesionaliv u haluzi okhorony zdorovia, posad fakhivtsiv u haluzi okhorony zdorovia ta posad profesionaliv z vyshchoiu nemedychnoiu osvitoiu u zakladakh okhorony zdorovia». – URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#n28

4. Tsentr proviv pershyi vebinar z hospitalnoi OMT dlia likariv. – 08 hrudnia 2021 r. – URL: https://www.dec.gov.ua/news/czentr-proviv-pershyj-vebinar-z-gospitalnoyi-omt-dlya-likariv/

5. Likari Zhytomyrskoi oblasnoi likarni im. O. F. Herbachevskoho pershymy v Ukraini proishly treninh z hospitalnoi otsinky medychnykh tekhnolohii. – 2022. – URL: https://zt.gov.ua/index.php/news/19476?fbclid=IwAR3NbXw1OEKt5KhGkLYcqUOZYs2075jxCkGzTvbXCA4Yn-LLRQ0H53XuJ-E

6. International HTA database. – URL: https://database.inahta.org

7. Baza dannyh otchetov po gospital'noj ocenke tekhnologij zdravoohraneniya. Centr ocenki tekhnologij zdravoohraneniya i strategicheskogo razvitiya. – URL: https://bmcudp.kz/ru/activities/nonclinical/otdel-innovatsionnogo/baza-dannykh-otchetov-po-gospitalnoy-otsenke-tekhnologiy-zdravookhraneniya.html

8. HTA Reports. Canada's drug and Health Technology Agency. – URL: https://www.cadth.ca/search?s=&f%5B0%5D=result_type%3Aproject

9. *Kidholm K., Ølholm A. M.* // Hospital-Based HTA in Denmark. In: *Sampietro-Colom L., Martin J.* (eds). Hospital-Based Health Technology Assessment. Adis, Cham. – 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39205-9_4

10. *Ormstad S. S., Graff B. A., Norderhaug I. N.* Survey and Discussion of Existing Mini-HTA Systems Internationally [Internet]. – Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2010 Jan. Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 01-2010. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553635/

11. Introduction to mini-HTA – a management and decision support tool for the hospital service, Danish National Board of Health. – 2005. – URL: https://sundhedsstyrelsen.dk/~/media/47C62A769EBC4E80A153F986C5348F55.ashx

12. *Ehlers L., Vestergaard M., Kidholm K. et al.* Doing mini-health technology assessments in hospitals: A new concept of decision support in health care? // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2006. – V. 22. – P. 295–301. – URL: https://www.researchgate.net/publication/6810456_Doing_mini-health_technology_assessments_in_hospitals_A_new_concept_of_decision_support in healthcare

13. *Merlin T., Tamblyn D., Ellery B.* What's in a name? Developing definitions for common health technology assessment product types of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2014. – V. 30, N 4, – P. 430–437. https://doi.org/10.1017/S0266462314000543

14. *Avdeyev A., Tabarov A., Akhetov A. et al.* Hospital-based Health Technology Assessment in Kazakhstan: 3 years' experience of one unit // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2019. – V. 35, N 6. – P. 436–440. https://doi.org/10.1017/S0266462318003744

15. *Halmesmäki E., Pasternack I., Roine R.* Hospital-based health technology assessment (HTA) in Finland: a case study on collaboration between hospitals and the national HTA unit // Health Res. Policy Sys. – 2016. – V. 14. – P. 25. https://doi.org/10.1186/s12961-016-0095-2

16. *Knies S., Lombardi G., Commers M. et al.* Supporting decision making in cross-border regions: a health technology assessment tool for hospitals // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2013. – V. 29, N 1. – P. 71–78. https://doi.org/10.1017/S0266462312000785

17. *Ølholm A. M., Kidholm K., Birk-Olsen M., Christensen J. B.* Hospital managers' need for information on health technology investments // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2015. – V. 31, N 6. – P. 414–425. https://doi.org/10.1017/S0266462315000665

18. *Sampietro-Colom L., Morilla-Bachs I., Gutierrez-Moreno S., Gallo P.* Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2012. – V. 28, N 4. – P. 460–465. https://doi.org/10.1017/S0266462312000487.

19. *Hailey D., Corabian P., Harstall C., Schneider W.* The use and impact of rapid health technology assessments // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2000. – V. 16, N 2. – P. 651–656. https://doi.org/10.1017/s0266462300101205

20. *Calabrò G. E., La Torre G., de Waure C. et al.* Disinvestment in healthcare: an overview of HTA agencies and organizations activities at European level // BMC Health Serv. Res. – 2018. – V. 18. – P. 148. https://doi.org/10.1186/s12913-018-2941-0

21. EUnetHTA HTA Core Model. – URL: www.eunethta.eu/hta-core-model/

Надійшла до редакції 13 січня 2023 р.
Прийнято до друку 9 лютого 2023 р.

О. М. Філінюк [1] (https://orcid.org/0000-0002-4241-0505),
М. М. Бабенко [1, 2] (https://orcid.org/0000-0003-1012-136)
[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2] Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ

МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ФОРМ ЗВІТІВ ДЛЯ ГОСПІТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Ключові слова: оцінка медичних технологій, госпітальна оцінка медичних технологій, лікарняні заклади, міні-ОМТ, фармакоекономічний аналіз

А Н О Т А Ц І Я

Госпітальна оцінка медичних технологій (госпітальна ОМТ) є одним з елементів публічного управління та допомагає керівникам лікарняних закладів приймати науково обґрунтовані рішення стосовно впровадження нових та інноваційних медичних технологій. Госпітальна ОМТ включає процеси та методи, які використовують для створення звітів з ОМТ у лікарнях та для лікарень. Україна вже почала запроваджувати госпітальну ОМТ, але потрібно ще здійснити низку кроків щодо повноцінного впровадження ОМТ на рівні лікарняних закладів. Один із них – це вибір форми звіту з госпітальної ОМТ, який буде доцільно використовувати в практичній діяльності лікарняних закладів України.

Мета дослідження – аналіз міжнародного досвіду використання різних форм звітів із госпітальної ОМТ із метою відбору оптимальної форми звіту ОМТ для лікарняних закладів України. Проаналізовано форми звітів із госпітальної ОМТ у міжнародних джерелах літератури, в довіднику AdHopHTA проєкту, який включав в себе такі країни: Норвегія, Фінляндія, Турція, Іспанія, Австрія, Італія, Естонія, Данія, Швейцарія, в міжнародній ОМТ базі даних INAHTA, базі даних ОМТ звітів Канади та Казахстану. Під час дослідження використано методи контент-аналізу, систематизування та узагальнення.

Для прийняття управлінських рішень щодо інвестицій або припинення інвестицій у медичні технології необхідна інформація, яка відповідає потребам зацікавлених осіб певного лікарняного закладу. Така науково обґрунтована інформація надається у вигляді звітів із госпітальної ОМТ.

Існує широкий спектр форм звітів із госпітальної ОМТ з погляду змісту, предмета, структури та ресурсів (часу та персоналу). В основі кожної лежить базова модель оцінки медичних технологій EUnetHTA. У разі запровадження госпітальної оцінки медичних технологій, країни світу найчастіше обирають міні-ОМТ форму. Міні-ОМТ допомагає керівникам лікарняних закладів приймати науково обґрунтовані стратегічні рішення стосовно впровадження нових методів лікування, нових показань для застосування існуючої технології, медичного обладнання, медичниих виробів або зупинки використання медичної технології.

Вибір між проведенням міні-ОМТ або більш комплексної госпітальної ОМТ часто вимагає балансу між потребою якості та ретельності і необхідною швидкістю оцінки в конкретній ситуації.

З погляду авторів, найбільш застосовним до українських реалій є використання міні-ОМТ форми. Адаптація форми міні-ОМТ до українського контексту та затвердження її як рекомендовану форму звіту на державному рівні надасть можливість більш широко використовувати ОМТ на рівні лікарняних закладів України.

O. M. Filiniuk [1] (https://orcid.org/0000-0002-4241-0505),
M. M. Babenko [1, 2] (https://orcid.org/0000-0003-1012-136)
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] State Expert Center of MOH of Ukraine, Kyiv

INTERNATIONAL EXPERIENCE OF USING REPORT FORMS FOR HOSPITAL-BASED HEALTH TECHNOLOGY ASSSESSMENT

Key words: health technology assessment, hospital-based health technology assessment, hospitals, mini-HTA, pharmacoeconomic analysis

A B S T R A C T

Hospital-based health technology assessment (HB-HTA) is one of the components of public management and support hospital managers to science-based decision-making regarding the implementation of new and innovative health technologies (HT). HB-HTA includes the processes and methods used to make HTA reports in and for hospitals. Ukraine has already started implementing hospital-based HTA, but a number of steps are still needed to fully implement HTA at the hospitals. One of them is the choice of HB-HTA report form, which will be appropriate to use in the practical activities of hospitals in Ukraine.

The purpose of the study is to analyse the international experience of using different HB-HTA report form with the aim of selecting the optimal HB-HTA report form for hospitals in Ukraine. There were analysed different forms of HTA reports in Ukraine regulatory framework, international scientific literature, the AdHopHTA handbook, which included the following countries: Norway, Finland, Turkey, Spain, Austria, Italy, Estonia, Denmark, Switzerland, in international HTA database INAHTA, Canadian and Kazakhstan report databases. The methods of content analysis, systematization and generalization were used.

Making managerial decisions about investment or disinvestment in health technology requires information that meets the hospital stakeholders needs. Such scientifically based information is provided by HB-HTA report form.

There are a wide range of HB-HTA reports forms in terms of content, subject matter, structure and resources (time and staff). Each is based on the EUnetHTA HTA core model. For introducing a hospital-based HTA, the countries of the world most often choose the mini-HTA form. Mini-HTA supports hospital managers to make science-based strategic decisions of the introduction of new treatment methods, new indications for the use of existing technology, medical equipment, medical devices, or stopping the usage of health technology. The choice between performing a mini-HTA or a more comprehensive hospital-based HTA often requires a balance between the quality and thoroughness and the necessary speed of assessment in a specific situation.

From the authors' point of view, the most applicable to Ukrainian context is the mini-HTA form. Adapting mini-HTA and approving it as a recommended report form at the state level will provide an opportunity to more widely HTA usage by hospitals in Ukraine.

Електронна адреса для листування з авторами: *elena.filiniuk@nmu.ua*
(Філінюк О. М.)

УДК 614.27:374.7(083.74):616.379-008.64 DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.04
І. О. ВЛАСЕНКО (https://orcid.org/0000-0002-5530-4189), канд. фарм. наук, доцент, здобувач
Л. Л. ДАВТЯН (https://orcid.org/0000-0001-7827-2418), д-р фарм. наук, проф.
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

АТРИБУТИ ПРОСВІТНИЦЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ АПТЕК ЗА СТАНДАРТАМИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ З ПОГЛЯДУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: цукровий діабет, фармацевтична допомога, належна аптечна практика, просвітницька діяльність, аптека, пацієнт із цукровим діабетом

I. O. VLASENKO (https://orcid.org/0000-0002-5530-4189),
L. L. DAVTIAN (https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ATTRIBUTES OF PHARMACY'S EDUCATIONAL ACTIVITIES ACCORDING TO GOOD PHARMACY PRACTICE STANDARDS FROM THE PERSPECTIVE OF PATIENTS WITH DIABETES

Key words: diabetes melitus, pharmaceutical care, Good Pharmacy Practice**,** pharmacy educational activities, pharmacy, patient with diabetes

Згідно зі стандартами якості аптечних послуг належної аптечної практики (НАП) фармацевти мають брати участь у профілактичних заходах зі зміцнення здоров'я населення і профілактики захворювань [1]. А в Законі України «Про лікарські засоби» зазначено, що фармацевтична практика, надання фармацевтичної допомоги (ФД) та фармацевтичних послуг аптечними закладами здійснюється з дотриманням вимог НАП.

Складовими елементами ФД є: фармацевтична етика та деонтологія; процес забезпечення населення лікарськими засобами та медичними виробами; фармацевтична опіка та її складові – фармацевтична діагностика та фармацевтична профілактика [2].

ВООЗ зазначає, що профілактична робота має включати просвітницьку діяльність щодо промоції здорового способу життя, що потенційно мінімізує ризик виникнення захворювання, та виявлення осіб із факторами ризику розвитку захворювань для ранньої діагностики та своєчасного початку лікування [3].

Проблема захворювання на цукровий діабет (ЦД) набуває ще більшої актуальності у зв'язку з рівнем поширенності та значною часткою недіагностованого захворювання. Поширенність ЦД в Україні становить 7,1%, з великою кількістю людей, які не знають про своє захворювання [4]. Небезпечно те, що ЦД 2 типу може тривалий час залишатися нерозпізнаним і на момент встановлення діагнозу більш ніж у половини пацієнтів є хоча б одне ускладнення. Згідно з розрахунками, ЦД 2 типу може протікати безсимптомно протягом 12 років. Саме несвоєчасна діагностика ЦД призводить до розвитку ускладнень [5]. Дослідження демонструють, що ранній початок лікування ЦД, який передбачає кращий глікемічний контроль, призводить до меншої кількості ускладнень у хворих [6].

Окрім того, нещодавно результат дослідження американських вчених показав [7], що більшість людей на планеті схильні до розвитку ЦД 2 типу. Встановлено, що в людській популяції присутня мутація, яка вибірково блокує згортання проінсуліну і спричинює стрес у бета-клітин. Останній призводить до дисфункції цих

© І. О. Власенко, Л. Л. Давтян, 2023

клітин, а після – до незворотного ушкодження. Тому актуальність профілактики ЦД виходить на новий рівень.

У листопаді 2022 р. Європейський Парламент прийняв Резолюцію про ЦД, в якій наголошується на необхідності вжити активних дій щодо поліпшення ситуації з ЦД, а саме, профілактики та кращого лікування. Причому відмічається, що ефективне лікування та управління ЦД призводить до кращих результатів для інших захворювань [8]. ВООЗ наголошує на необхідності реалізації заходів для профілактики ЦД та його ускладнень як найбільш ефективної стратегії для подолання тягаря ЦД на систему охорони здоров'я [9].

Практичні напрями реалізації НАП у стратегії профілактики ЦД включають: пропаганду здорового способу життя (фізична активність, здорове харчування, обмеження шкідливих звичок), інформування населення щодо факторів ризику ЦД, виявлення людей із прediабетом та недіагностованим ЦД [10]. Тим паче, що пацієнти сприймають аптеку як прийнятне середовище для надання послуг щодо профілактики ЦД та його ускладнень [11].

Але за дослідженнями вітчизняних вчених [12] щодо стану санітарно-просвітницької діяльності аптечних закладів встановлено, що така робота з аптеками не виконується взагалі або виконується формально. У повсякденній практиці торгівельна функція аптек виходить на перший план, і важливій соціальній складовій діяльності фармацевтичного фахівця увага майже не приділяється.

На сьогодні можна констатувати, що в Україні ФД за стандартами НАП, яка орієнтована на категорію окремих хворих, наприклад хворих на ЦД, не реалізується. Тому впровадження та реалізація ФД пацієнтам із ЦД згідно зі стандартами НАП є сьогодні актуальною проблемою фармації та медицини. Окрім того, комплаєнс пацієнтів до лікування, що впливає на клінічний результат, залежить від отримання ними відповідної ФД [13].

Категорія хворих на ЦД є постійними відвідувачами аптек і мають свої специфічні потреби для лікування. Вони використовують не тільки лікарські засоби, зокрема інсуліни, які потребують спеціальних умов зберігання та ФД при відпуску, а й засоби самоконтролю, які потребують від фармацевта практичних навичок щодо їх застосування для консультування [14, 15].

Тому важливо дослідити думку отримувачів цих послуг – хворих на ЦД для визначення атрибутів для одного з практичних напрямів реалізації НАП – просвітницької діяльності, що пов'язана зі запобіганням погіршенню здоров'я, профілактикою захворювань і зміцненням здоров'я населення та виявленням недіагностованих випадків ЦД.

Метою дослідження стало визначення атрибутів просвітницької діяльності аптек за стандартами НАП на підставі погляду пацієнтів із ЦД під час отримання ФД в Україні, а також порівняння одержаних результатів з аналогічними в інших країнах.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали наукові джерела інформації щодо залучення фармацевтів у стратегії профілактики ЦД в інших країнах. Було використано бібліосемантичний та аналітичний аналізи та багатоступеневий метод формування вибірки. Для вивчення точки зору хворих на ЦД щодо атрибутів просвітницької діяльності було застосовано напівструктуроване глибинне інтерв'ю пацієнтів із ЦД, що дає змогу детально вивчити потреби та інтереси, ставити уточнюючі питання для прояснення інформації, що в результаті дає можливість отримати достатню кількість необхідних даних для аналізу [16]. Цілеспрямовано було визначено ха-

рактеристики учасників дослідження. На думку авторів, особи зі значним стажем лікування ЦД в анамнезі значно краще розуміють потреби при цьому захворюванні, ніж пацієнти з вперше виявленим ЦД. Також застосування інсулінотерапії пацієнтами дає можливість виявити ширший спектр атрибутів НАП, які можуть бути реалізовані в аптеці.

Вибірка склала 63 пацієнта з ЦД 1 та 2 типу, яких було відібрано методом «снігової кулі». Вік пацієнтів становив від 19 до 65 років. Усі респонденти застосовували інсулін для терапії захворювання ЦД, стаж якого становив від 6 до 33 років.

Результати дослідження та обговорення

Дослідження здійснювали згідно зі зазначеними ВООЗ елементами профілактичної роботи: просвітницька (навчальна) діяльність, виявлення осіб із факторами ризику розвитку захворювання та рання діагностика. Пандемія COVID-19 активізувала питання вакцинації і до інших інфекційних захворювань. Пацієнти з ЦД належать до групи високого ризику захворювання на грип та розвитку його тяжких ускладнень. Важливо було з'ясувати у респондентів, чи отримують вони рекомендації вакцинуватися проти грипу для профілактики (запобігання) тяжких наслідків захворювання.

Виявлення недіагностованого ЦД

Дослідження показало, що важливим аспектом ФД є можливість оцінки факторів ризику розвитку ЦД у своїх родичів та знайомих. Також респонденти відзначають важливість надання населенню послуги вимірювання рівня глюкози в крові безпосередньо в аптеці:

- *«...хотів би дізнатися, чи належать мої діти до групи ризику»;*
- *«...було б добре здоровим людям, приходячи в аптеку, зробити аналіз і переконатися, що у них немає діабету»;*
- *«...мало здорових людей звертає увагу на цю проблему, було б супер, щоб зробити аналіз в аптеці, це більш реально, ніж людина піде робити аналіз на цукор спеціально в лабораторію чи через поліклініку»;*
- *«Я чула, що можна перевірити чи належить людина до групи ризику за спеціальними питаннями – такий тест є, але ніколи не бачила, щоб лікар пропонував визначити»;*
- *«Люди зайняті, вони не мають часу сходити до лікаря, якщо не має нагальної потреби, а в аптеку забіг і зробив тест швидко і зручно»;*
- *«Я не знала про свій діабет, виявила випадково, коли пішла до лікаря з проблемами зору, може як би запропонували в аптеці тест, я б дізналась раніше»;*
- *«В аптеці вимірювання цукру в крові було б доступніше»;*
- *«Адекватна плата за аналіз – було б нормально, і людям добре і аптеці дохід»;*
- *«Бачила в аптеці в Європі плакат – Тут роблять тест на рівень глюкози – дуже зручно, особливо для діабетиків похилого віку, які може не можуть самостійно зробити тест глюкометром вдома».*

Визначення факторів ризику та вимірювання рівня глюкози в крові є важливим, так як знання про це може стати мотивацією людини до модифікації способу життя, завдяки якому зменшується ризик захворюваності на ЦД 2 типу від 58 до 68%.

Аптеки ідеально підходять для підвищення обізнаності про ЦД як серйозну загрозу для здоров'я, а також сприяння виявлення та лікування ЦД із метою запобігання розвитку ускладнень. Консультації фармацевтів мають базуватися на доказо-

вій медицині. Міжнародна федерація фармацевтів (FIP) у 2021 р. для впровадження в діяльність фармацевта ФД хворим на ЦД випустила рекомендації для фармацевтів щодо ЦД [17], здорового харчування і дієт при різних хронічних захворюваннях (включно ЦД) [18] для управляння та контролю ваги у пацієнта.

У світовій практиці фахівці аптек беруть участь у багатьох програмах скринінгу, метою яких є виявлення ЦД у населення, наприклад у США [19], в Іспанії довели, що залучення фармацевтів до скринінгу на прediабет/ЦД є не тільки зручним, а і високоефективним (виявлено 3,1% людей із ЦД, які не знали про своє захворювання) [20]. У Португалії скринінг на ЦД, який виконували фармацевти, показав позитивний результат, але методи скринінгу в аптеках потребують удосконалення [21].

У Великобританії, Австралії, США, Бразилії та багатьох інших країнах розроблено практичні рекомендації для фармацевтів щодо надання ФД пацієнтам із ЦД. У цих рекомендаціях визначено категорії населення, яким рекомендовано провести тест на рівень глюкози в крові [22, 23].

Рекомендовано скринінг на прediабет/ЦД проводити у безсимптомних пацієнтів із факторами ризику ЦД та в осіб із симптомами ЦД. Фармацевтам слід рекомендувати тестування рівня глюкози в крові таким категорії населення:

1. Особи, що належать до групи ризику: особи віком від 40 років; наявність діагнозу ЦД в анамнезі родини особи з надмірною вагою/ожирінням та з малорухливим способом життя; наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, захворювань периферичних судин та/або гіпертензії; жінки, які мали гестаційний діабет; жінки з синдромом полікістозу яєчників і які страждають на ожиріння; особи з порушенням толерантності до глюкози або порушенням глікемії натще.

2. Особи із симптомами, потенційно пов'язаними з ЦД: підвищена спрага/сухість у порожнині рота; поліурія; ніктурія; різка втрата ваги (незважаючи на підвищений апетит); підвищена стомлюваність; повільне загоєння ран; цистит; невропатія – поколювання, біль та оніміння в ногах або руках, втрата чутливості в ногах, біль у стопі; погіршення зору; періодичні/стійкі інфекції шкірних, слизових оболонок та м'яких тканин, наприклад вагінальна молочниця/баланіт; повільне загоєння ран або виразок; темні плями на шкірі – стан, відомий як *acanthosis nigricans*.

3. Відвідувачі аптек, які звернулися зі симптомами та з проханням порекомендувати безрецептурні препарати для лікування циститу, вагінальної молочниці, стійкої шкірної інфекції (наприклад: фурункули, ячмені, подразнення шкіри під грудьми), грибкових інфекцій. Особливо якщо ці симптоми мають рецидивуючий характер.

Для оцінки ризику розвитку ЦД 2 типу в найближчі 10 років, пропонується використовувати опитувальник FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score). При цьому використовують такі дані: індекс маси тіла, окружність талії, частота вживання фруктів, овочів і ягід, фізична активність, регулярний прийом антигіпертензивних препаратів, глікемічний статус (рівень глюкози в крові вище за норму на профілактичних оглядах, під час хвороби), наявність ЦД у родичів. Розраховують сумарний бал та згідно зі спеціальною таблицею визначають градацію ризику розвитку ЦД 2 типу: низький ризик, дещо підвищений, помірний, високий і дуже високий. В Україні такий доступний (легкий) метод прогнозування ризику розвитку ЦД 2 типу не застосовують [24].

Таким чином, можливість в аптеці виявлення факторів ризику, а також вимірювання рівня глюкози в крові є важливими атрибутами надання фармацевтичних послуг (ФП) такого напряму НАП, як просвітницька діяльність. Ці послуги в аптеці можуть бути застосовані в рамках програм скринінгу на ЦД. Наявність зазначених атрибутів

дає більше можливостей населенню дізнатися про необхідність тестування рівня глюкози в крові та підвищує відсоток виявлення недіагностованого ЦД. Саме тому цей напрям потребує створення відповідних стандартів з інтерпретації результатів тестування та подальших дій фармацевтів у разі виявлення гіперглікемії або підвищеного ризику ЦД у пацієнтів. Потрібно також навчати фармацевтів навичкам використання сучасних портативних засобів для вимірювання рівня глюкози в крові та впровадити в діяльність аптеки вказані фармацевтичні послуги на законодавчому рівні.

Навчання пацієнтів із ЦД

Для учасників дослідження важливим аспектом є спілкування пацієнтів із ЦД між собою:

- *«Інформацію отримую від знайомих, що мають ЦД, і сам консультую»;*
- *«Цікаво отримувати інформацію від людей, які теж хворіють, як вони досягають компенсації»;*
- *«Зараз багато груп і чатів, де можна задати питання і отримати відповідь».*

Отже, можливість отримання інформації безпосередньо від осіб, які хворіють, не може бути недооцінена. Але така інформація теж несе ризики, так як персональний досвід можливо не підійде для іншого пацієнта. Поширення інформації має бути спрямовано не лише на самого пацієнта, а також і на його близьких та родичів.

Разом із цим респонденти наголошують на важливості отримання інформації щодо ЦД від фахівців, адже це захворювання потребує від пацієнта певного розуміння його перебігу, знання методів самоконтролю:

- *«Потрібні профі, які б змогли розповісти про ЦД, але на доступній мові, тому що є люди, які повністю губляться, не знають, що їм робити»;*
- *«Інколи виникають питання, а до лікаря попасти – це дуже довго»;*
- *«Я часто запитую у фармацевта в нашій аптеці, вона грамотна»;*
- *«Запитати в чаті можна, але не знаєш, відповідь правильна чи ні, бо в людей діабет, але вони не спеціалісти»;*
- *«Я хворію давно, маю вже значний досвід, майже все знаю, але інколи виникають питання, не знаю до кого звернутися, на візит до лікаря довго чекати».*

Отже, фармацевт зобов'язаний мати спеціальні знання та практичні навички щодо ЦД та методів контролю.

У світі та в Україні вже визнано, що навчання пацієнта є невід'ємною частиною успішного лікування ЦД. У спеціалізованих «школах самоконтролю діабету» (англ. self-control management school) під керівництвом медичного працівника здійснюють групове/індивідуальне навчання пацієнтів із ЦД. Існування таких шкіл довело свою ефективність, що відображається у поліпшенні клінічних показників перебігу ЦД. Разом із цим, це сприяє одночасному обміну інформацією між пацієнтами з ЦД, але під керівництвом фахівця, що дуже важливо для поширення саме правильної інформації щодо ЦД [25, 26].

На думку більшості респондентів, створення школи самоконтролю діабету особливо важливо для людей із вперше виявленим ЦД та пацієнтів похилого віку:

- *«Створювати школу самоконтролю потрібно для людей, у яких тільки виявили хворобу, які в розпачі і не знають, що робити»;*
- *«Навчання важливо людям похилого віку, постійно повторювати ту саму інформацію, адже вони часто забувають основні правила життя при діабеті».*

Отже, у разі встановлення діагнозу ЦД пацієнту потрібно повідомити місцезнаходження такої «школи самоконтролю діабету» у найближчій доступності для нього, а також пояснити важливість навчання в ній. Особливу увагу звернути на людей похилого віку. Доцільно мати в аптеці таку інформацію на паперових носіях, щоб надати відвідувачам.

Ще одним важливим аспектом для респондентів є запровадження «шкіл самоконтролю діабету» не тільки в лікувальних закладах:

- *«Збиратися разом до школи – кудись вийти треба з певною метою, а не просто сидіти в лікарні чи поліклініці, слухати одні й ті самі лекції кожен рік»;*
- *«…добиратися до школи діабету мені далеко, якби таку школу було організовано, наприклад, в аптеці біля будинку, було б зручніше»;*
- *«Проходила школу років 10 назад, багато взнала нового, хоча хворію вже давно»;*
- *«Немає часу ходити в такі школи, колись був у такій школі, було цікаво, але зараз є все в інтернеті»; «інтернет в допомогу – зараз маса сайтів».*

Важливим аспектом респонденти зазначили готовність брати участь у заняттях у школі самоконтролю діабету зі встановленим зручним графіком під їхній стиль життя:

- *«Є бажання брати участь у школі діабету у вільний від роботи час, особливо у вихідні»;*
- *«Життя з діабетом інакше – і треба багато чому вчитися».*

В Україні, згідно з «Протоколом лікування цукрового діабету» [38], базою навчання визначено лише стаціонар чи поліклініку. Також такі заняття здебільшого проводять у будні дні у денний робочий час медичного персоналу.

Учасники дослідження звернули увагу на наявність різних сайтів з інформацією про ЦД, але зазначали:

- *«Багато інформації добре відомої, немає висвітлення специфічних питань»;*
- *«Інфа на сайтах одна й та сама – загальна»;*
- *«Щоб щось дійсно знайти в інтернеті, ту інфу, що ти шукаєш, потрібно витратити багато часу, добре було б, якби фахівці були доступні»;*
- *«На сайтах аптек тільки ціни і інструкції».*

Дослідження українських науковців демонструють [12], що сьогодні аптеки прагнуть створювати свої вебсайти в мережі інтернет, але інформація щодо підвищення грамотності, інформованості та рівня особистої відповідальності громадян щодо власного здоров'я на вебсайтах аптек розміщується вкрай рідко. Тому для проведення просвітницької роботи з населенням аптекам доцільно використовувати новітні технології, проте контент має бути розроблено спеціалістами з можливістю пацієнту задати питання онлайн.

У світовій практиці створення таких шкіл відбувається не лише на основі клінік та лікарень, а і в аптечних закладах, де фармацевти проводять навчання хворих на ЦД. Фармацевтичні асоціації багатьох країн розробляють практичні рекомендації для фармацевтів щодо ЦД, схвалюють відповідні навчальні програми та впроваджують їх у практику [27, 28, 29]. Впровадження таких програм навчання пацієн-

тів із ЦД фармацевтами в аптеці продемонстрували свою економічну ефективність і для аптеки (залучення постійних клієнтів, імідж аптеки), і для пацієнтів [30, 31].

Як свідчить наше дослідження, під час розроблення контента курсу для «школи самоконтролю діабету» необхідно приділити увагу психологічній підтримці пацієнтів із ЦД. Респонденти зазначали:

- *«Іноді мене накриває – чому саме в мене діабет? я не хочу постійно колотися, міряти цукор»;*
- *«Так іноді шкода себе, це таке навантаження – весь час думати, що їсти, коли робити ін'єкцію інсуліну, прораховувати наступні дії (спорт, подорож, екзамени)»;*
- *«При спілкуванні з діабетиками ви розумієте, що вони так виснажуються морально, вони розповідають про погані перспективи життя...., коли Ви спілкуєтесь з ними і показуєте, що життя триває, ви можете насолоджуватися життям і робити все, що завгодно, немає перешкод, тоді люди усміхаються, і свідомість цих людей змінюється, це приємно».*

Із цього ми можемо зробити висновок, що основна мета допомоги медичних та фармацевтичних працівників – переключити пацієнта на позитивне та оптимістичне ставлення до життя, зробити мислення людини більш гнучким і здатним сприйняти нову інформацію. Більш того, що останні дослідження показують збільшення тривалості життя хворих на ЦД через впровадження нових препаратів, засобів самоконтролю та новітніх технологій доставки інсуліну. Уважне ставлення, розуміння та співчуття до пацієнта може забезпечити необхідний контакт та результат спілкування. Міжнародна діабетична федерація рекомендує також надання психологічної допомоги пацієнту з ЦД.

Окрім того, заняття для пацієнтів повинні мати практичне спрямовування, так як проведення офлайн навчання передбачає інтерактивну форму та оволодіння практичними навичками. Також важлива постійна перевірка знань, отриманих після кожного уроку. Зазначив респондент:

- *«Нам потрібно розібрати ситуаційні завдання, працювати над помилками, тестувати знання».*

Отже, на нашу думку, створення «школи самоконтролю діабету» в фармацевтичних закладах та залучення фармацевтів до цього процесу значно спростить отримання нової корисної інформації щодо ЦД, що сприятиме збільшенню відвідувачів та, з рештою, збільшить наявність таких шкіл.

З другого боку, для фармацевтів це один із способів впровадження концепції НАП для пацієнтів із ЦД та розширення їх ролі в лікуванні. Під час складання навчальних програм необхідно звернути увагу на психологічну підтримку, застосовування сучасних інтерактивних форм навчання та відпрацювання практичних навичок.

Вакцинація проти грипу

Пандемія активізувала питання вакцинації як всієї популяції, так і груп ризику. Пацієнти зі ЦД належать до групи високого ризику захворювання на грип та розвитку його тяжких ускладнень [32]. Вакцинація хворих на ЦД значно знижує кількість госпіталізацій щодо грипу та ЦД [33]. Тому міжнародні та національні настанови [34] рекомендують вакцинацію цієї категорії хворих у передепідемічний період.

В Україні недостатній рівень охоплення вакцінацією проти грипу хворих на ЦД, що свідчить про існування невирішених проблем [35].

Дослідження виявило, що респонденти практично не отримували від ендокринолога рекомендацій щодо вакцинації проти грипу, водночас як про необхідність вакцинуватися хворим на ЦД проти COVOD-19 знали із засобів масової інформації. Більшість учасників навіть думала, що вакцинацію проти грипу не рекомендовано через наявність ЦД:

- *«Може бути більше побічних дій»;*
- *«Не знаю як відреагує мій діабет на вакцину».*

Деякі респонденти знали, що вакцинацію рекомендовано, але сумнівалися в її доцільності та ефективності:

- *«Не приділяв уваги цьому питанню»;*
- *«В аптеці ніколи не рекомендували»;*
- *«Навіть не знаю як отримати вакцину проти грипу»;*
- *«Колись вакцинувалася від грипу, а потім це відійшло на другий план»;*
- *«Запитувала в аптеці про вакцинацію від COVID – не могли надати ніякої інформації і відправили до лікаря».*

В Україні фармацевти практично не задіяні в стратегії вакцинації проти грипу, хоча аптека – доступне місце для підвищення обізнаності суспільства та отримання рекомендацій щодо вакцинації. Згідно з вимогами НАП фармацевтичні послуги мають бути орієнтовані на конкретну людину та її потреби, хворі на ЦД входять до груп ризику, які мають особливі потреби у вакцинації. Тому ця діяльність відповідає вимогам НАП та підтримується Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP) [36], яка розробила рекомендації фармацевтам для реалізації стратегії вакцинації у громадському здоров'ї, зокрема вакцинації груп ризику – хворих на ЦД [37].

Висновки

1. На підставі дослідження методом напівструктурованого глибинного інтерв'ювання пацієнтів із ЦД виявлено атрибути просвітницької діяльності під час надання фармацевтичної допомоги за стандартами належної аптечної практики: виявлення осіб груп ризику та недіагностованого ЦД; групове навчання пацієнтів із ЦД самоконтролю; рекомендування вакцинації проти грипу у передепідемічний період.

2. Тестування рівня глюкози в крові у найближчих для населення місцях є важливим у стратегії виявлення недіагностованого ЦД у людей, які мають фактори ризику розвитку ЦД або наявність потенційних ознак ЦД. Можливість в аптеці відвідувачам виявляти фактори ризику ЦД та зробити тест на рівень глюкози в крові сприяє ранній діагностиці ЦД, що попереджає розвиток ускладнень та мотивує людей до зміни способу життя.

3. Проведення групових занять для пацієнтів компетентними фахівцями є важливим для пацієнтів із ЦД. Створення «школи самоконтролю діабету» в аптечних установах поліпшить доступність навчання пацієнтів із ЦД та одночасно посилить роль фармацевта у клінічній практиці та підвищить соціальний імідж аптеки.

4. Пацієнти з ЦД належать до групи високого ризику захворювання на грип та підлягають вакцинації проти грипу в передепідемічний період. Для підвищення вакцинації хворих на ЦД фармацевтам необхідно запитати їх про статус вакцинації, порекомендувати вакцини та направити до медичних працівників для вирішення питання щодо вакцинації.

5. Виявлені атрибути просвітницької діяльності під час надання фармацевтичної допомоги за стандартами належної аптечної практики вже впроваджено в багатьох країнах світу, що показало їх високу ефективність для системи охорони здоров'я.

Список використаної літератури

1. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. – 2011. – URL: http://apps.who.int/medicinedocs/en

2. *Немченко А. С., Панфилова А. Л.* Теория и практика организации фармацевтической помощи населению в условиях медицинского страхования // Междунар. мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 101–106.

3. Resolution WHO 24 May 2021. Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium, 2021. – URL: https://www.diabetesatlas.org

5. *Tracey M. L., Gilmartin M., O'Neill K. et al.* Epidemiology of diabetes and complications among adults in the Republic of Ireland 1998–2015: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. – 2016. – N 16 (1). – P. 132. https://doi.org/10.1186/s12889-016-2818-2

6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participant // Lancet. – 2016. – N 387. – P. 1513–1530. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8

7. *Rege N. K., Liu M., Yang Y. et al.* Evolution of insulin at the edge of foldability and its medical implications // PNAS. – 2020. – N 117 (47). – P. 29618–29628. https://doi.org/10.1073/pnas.2010908117_

8. Prevention, management and better care of diabetes in the EU on the occasion of World Diabetes Day. European Parliament resolution of 23 November 2022 on prevention, management and better care of diabetes in the EU on the occasion of World Diabetes Day (2022/2901(RSP)) P9_TA(2022)0409

9. Resolution WHO 24 May 2021. Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf

10. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Стандарти належної аптечної практики як базис реалізації концепції фармацевтичної допомоги пацієнтам із цукровим діабетом // Фарм. часопис. – 2022. – № 1. –

С. 74–82. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13058

11. *Katangwe T., Family H., Sokhi J. et al.* The community pharmacy setting for diabetes prevention: A mixed methods study in people with pre-diabetes // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2020. – N 16. – P. 1067–1080. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.11.001

12. *Ткаченко Н. О., Червоненко Н. М.* Дослідження окремих аспектів санітарно-просвітницької діяльності у фармації. – URL: SCIENCE_AND_LIFE_N81_578-584.pdf

13. *Білай І. М., Михайлюк Є. О.* Фармацевтична опіка та комплаєнс. Навч. посіб. – Запоріжжя, 2016. – 77 с.

14. *Бойко А. І.* Комп'ютерні технології в оптимізації лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет // Новини медицини та фармації. – 2015. – № 12 (547). – С. 15.

15. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Фармаевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 21–34. https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03

16. *Бондар В. С.* Методологічні особливості якісних методів // Наукові записки НаУКМА. – 2000. – Т. 18 Соціологічні науки. – С. 31–34.

17. International Pharmaceutical Federation (FIP). Diabetes prevention, screening, and management: A handbook for pharmacists. – The Hague: FIP, 2021. – 67 p.

18. International Pharmaceutical Federation (FIP). Nutrition and weight management services: A toolkit for pharmacists. – The Hague: International Pharmaceutical Federation, 2021. – 82 p.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Rx for the National Diabetes Prevention Program: Action Guide for Community Pharmacists. – Atlanta, GA: US Dept. of Health and Human Services, 2019.

20. *Fornos-Pérez J., Andrés-Rodríguez N., Andrés-Iglesias J. et al.* Detection of people at risk of diabetes in community pharmacies of Pontevedra (Spain) // Endocrinología y Nutrición. – 2016. – V. 63, Iss. 8. – P. 387–396. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.06.002

21. *Costa S., Horta M., Santos R. et al.* Diabetes policies and pharmacy-based diabetes interventions in Portugal: a comprehensive review // J. Pharmac. Policy Practice. – 2019. – N 12. – P. 5. https://doi.org/10.1186/s40545-019-0166-1

22. Model of Integrated Care for Patients with Type 2 Diabetes. A Guide for Health Care Professionals. – URL: https://www.hse.ie/eng/services/list/2/.pdf

23. Royal Pharmaceutical Society of GB. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. 3rd Edition. – 2004. – URL: http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Files_For_MS_Students/7.pdf

24. *Чернявська І. В.* Оцінка можливості розвитку цукрового діабету при різному рівні серцево-судиного ризику у чоловіків // Int. J. Endocrinol. – 2015. – N 5 (69). – URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/41386

25. *Будрейко О. А.* Цукровий діабет у дітей: проблемні питання медичного супроводу та роль терапевтичного навчання // Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. – 2016. – № 2 (34). – С. 48–50.

26. Наказ МОЗ України № 516/89 від 19. 12. 2001. «Про створення системи навчання самоконтролю хворих на цукровий діабет». – URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0516282-01#Text

27. Diabetes Strategy for Pharmacist. Canadian Pharmacists Association. – URL: http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/DiabetesPharmacistsOverviewEN.pdf

28. American Pharmacists Association. Certificate Training Programs. – URL: http://www.pharmacist.com/pharmacist--patient--centered--diabetes--care.

29. *Shane-McWhorter L., Armor B., Johnson J. T. et al.* American Association of Diabetes Educators. – URL: https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/legacy-docs/_resources/pdf/PharmDScopeStandards.pdf

30. *Eikenhorst L., Taxis K., Dijk L., Gier H.* Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis // Frontiers. Pharmacology. – 2017. – N 8. – P. 891. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00891

31. *Machen M., Borden H., Hohmeier K.* The Impact of a Community Pharmacy Diabetes Self-Management Education Program on Diabetes Distress // J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 35, Iss. 1. – P. 3–10. https://doi.org/10.1177/8755122518805429

32. *Rondy M., El Omeiri N., Thompson M. et al.* Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies // J. Infect. – 2017. – V. 75, Iss. 5. – P. 381–394. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.09.010

33. *Goeijenbier M., van Sloten T. T., Slobbe L. et al.* Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review // Vaccine. – 2017. – N 35 (38). – P. 5095–5101. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.095

34. International Diabetes Federation. IDF Europe Position Paper on the Vaccination of People living with Diabetes. – 2021.

35. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Охоплення вакцинацією проти грипу хворих на цукровий діабет та визначення бар'єрів для її проведення // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 6. – С. 22–32. https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.03

36. FIP. Building vaccine confidence and communicating vaccine value: A toolkit for pharmacists. – 2021. – URL: https://www.fip.org/file/5093

37. FIP. Vaccination of special-risk groups: A toolkit for pharmacists. – 2022. – URL: https://www.fip.org/file/5380

38. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України від 21. 12. 2012 р. № 1118). – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf

References

1. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. – 2011. – URL: http://apps.who.int/medicinedocs/en

2. *Nemchenko A. S., Panfylova A. L.* Teoryia y praktyka orhanyzatsyy farmatsevtycheskoi pomoshchy naselenyiu v uslovyiakh medytsynskoho strakhovanyia // Mezhdunar. med. zhurn. – 2010. – № 2. – S. 101–106.

3. Resolution WHO 24 May 2021. Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf

4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium, 2021. – URL: https://www.diabetesatlas.org

5. *Tracey M. L., Gilmartin M., O'Neill K. et al.* Epidemiology of diabetes and complications among adults in the Republic of Ireland 1998–2015: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. – 2016. – N 16 (1). – P. 132. https://doi.org/10.1186/s12889-016-2818-2

6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participant // Lancet. – 2016. – N 387. – P. 1513–1530. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8

7. *Rege N. K., Liu M., Yang Y. et al.* Evolution of insulin at the edge of foldability and its medical implications // PNAS. – 2020. – N 117 (47). – P. 29618–29628. https://doi.org/10.1073/pnas.2010908117_

8. Prevention, management and better care of diabetes in the EU on the occasion of World Diabetes Day. European Parliament resolution of 23 November 2022 on prevention, management and better care of diabetes in the EU on the occasion of World Diabetes Day (2022/2901(RSP)) P9_TA(2022)0409

9. Resolution WHO 24 May 2021. Reducing the burden of noncommunicable diseases through strengthening prevention and control of diabetes. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_ACONF5-en.pdf

10. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Standarty nalezhnoi aptechnoi praktyky yak bazys realizatsii kontseptsii farmatsevtychnoi dopomohy patsiientam iz tsukrovym diabetom // Farm. chasopys. – 2022. – № 1. – S. 74–82. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13058

11. *Katangwe T., Family H., Sokhi J. et al.* The community pharmacy setting for diabetes prevention: A mixed methods study in people with pre-diabetes // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2020. – N 16. – P. 1067–1080. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.11.001

12. *Tkachenko N. O., Chervonenko N. M.* Doslidzhennia okremykh aspektiv sanitarno-prosvitnytskoi diialnosti u farmatsii. – URL: SCIENCE_AND_LIFE_N81_578-584.pdf

13. *Bilai I. M., Mykhailiuk Ye. O.* Farmatsevtychna opika ta komplaiens. Navch. posib. – Zaporizhzhia, 2016. – 77 s.

14. *Boiko A. I.* Kompiuterni tekhnolohii v optymizatsii likarskoho zabezpechennia khvorykh na tsukrovyi diabet // Novyny medytsyny ta farmatsii. – 2015. – № 12 (547). – S. 15.

15. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Farmaevtychna dopomoha khvorym na tsukrovyi diabet shchodo zberihannia preparativ insulinu // Farmats. zhurn. – 2019. – T. 74, № 5. – S. 21–34. https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03

16. *Bondar V. S.* Metodolohichni osoblyvosti yakisnykh metodiv // Naukovi zapysky NaUKMA. – 2000. – T. 18 Sotsiolohichni nauky. – S. 31–34.

17. International Pharmaceutical Federation (FIP). Diabetes prevention, screening, and management: A handbook for pharmacists. – The Hague: FIP, 2021. – 67 p.

18. International Pharmaceutical Federation (FIP). Nutrition and weight management services: A toolkit for pharmacists. – The Hague: International Pharmaceutical Federation, 2021. – 82 p.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Rx for the National Diabetes Prevention Program: Action Guide for Community Pharmacists. – Atlanta, GA: US Dept. of Health and Human Services, 2019.

20. *Fornos-Pérez J., Andrés-Rodríguez N., Andrés-Iglesias J. et al.* Detection of people at risk of diabetes in community pharmacies of Pontevedra (Spain) // Endocrinología y Nutrición. – 2016. – V. 63, Iss. 8. – P. 387–396. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.06.002

21. *Costa S., Horta M., Santos R. et al.* Diabetes policies and pharmacy-based diabetes interventions in Portugal: a comprehensive review // J. Pharmac. Policy Practice. – 2019. – N 12. – P. 5. https://doi.org/10.1186/s40545-019-0166-1

22. Model of Integrated Care for Patients with Type 2 Diabetes. A Guide for Health Care Professionals. – URL: https://www.hse.ie/eng/services/list/2/.pdf

23. Royal Pharmaceutical Society of GB. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. 3rd Edition. – 2004. – URL: http://faculty.ksu.edu.sa/hisham/Documents/Files_For_MS_Students/7.pdf

24. *Cherniavska I. V.* Otsinka mozhlyvosti rozvytku tsukrovoho diabetu pry riznomu rivni sertsevo-sudynoho ryzyku u cholovikiv // Int. J. Endocrinol. – 2015. – N 5 (69). – URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/41386

25. *Budreiko O. A.* Tsukrovyi diabet u ditei: problemni pytannia medychnoho suprovodu ta rol terapevtychnoho navchannia // Diabetolohiia, Tyreoidolohiia, Metabolichni rozlady. – 2016. – № 2 (34). – S. 48–50.

26. Nakaz MOZ Ukrainy № 516/89 vid 19. 12. 2001. «Pro stvorennia systemy navchannia samokontroliu khvorykh na tsukrovyi diabet». – URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0516282-01#Text

27. Diabetes Strategy for Pharmacist. Canadian Pharmacists Association. – URL: http://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/DiabetesPharmacistsOverviewEN.pdf

28. American Pharmacists Association. Certificate Training Programs. – URL: http://www.pharmacist.com/pharmacist--patient--centered--diabetes--care.

29. *Shane-McWhorter L., Armor B., Johnson J. T. et al.* American Association of Diabetes Educators. – URL: https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/legacy-docs/_resources/pdf/PharmDScopeStandards.pdf

30. *Eikenhorst L., Taxis K., Dijk L., Gier H.* Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis // Frontiers. Pharmacology. – 2017. – N 8. – P. 891. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00891

31. *Machen M., Borden H., Hohmeier K.* The Impact of a Community Pharmacy Diabetes Self-Management Education Program on Diabetes Distress // J. Pharmacy Technol. – 2019. – V. 35, Iss. 1. – P. 3–10. https://doi.org/10.1177/8755122518805429

32. *Rondy M., El Omeiri N., Thompson M. et al.* Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies // J. Infect. – 2017. – V. 75, Iss. 5. – P. 381–394. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.09.010

33. *Goeijenbier M., van Sloten T. T., Slobbe L. et al.* Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review // Vaccine. – 2017. – N 35 (38). – P. 5095–5101. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.095

34. International Diabetes Federation. IDF Europe Position Paper on the Vaccination of People living with Diabetes. – 2021.

35. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Okhoplennia vaktsynatsiieiu proty hrypu khvorykh na tsukrovyi diabet ta vyznachennia barieriv dlia yii provedennia // Farmats. zhurn. – 2022. – T. 77, № 6. – S. 22–32. https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.03

36. FIP. Building vaccine confidence and communicating vaccine value: A toolkit for pharmacists. – 2021. – URL: https://www.fip.org/file/5093

37. FIP. Vaccination of special-risk groups: A toolkit for pharmacists. – 2022. – URL: https://www.fip.org/file/5380

38. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy tsukrovyi diabet 2 typu (nakaz MOZ Ukrainy vid 21. 12. 2012 r. № 1118). – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf

Надійшла до редакції 18 січня 2023 р.
Прийнято до друку 6 лютого 2023 р.

І. О. Власенко (https://orcid.org/0000-0002-5530-4189),
Л. Л. Давтян (https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

АТРИБУТИ ПРОСВІТНИЦЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ АПТЕК ЗА СТАНДАРТАМИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ З ПОГЛЯДУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: цукровий діабет, фармацевтична допомога, належна аптечна практика, просвітницька діяльність, аптека, пацієнт із цукровим діабетом

А Н О Т А Ц І Я

Згідно зі стандартами якості аптечних послуг належної аптечної практики фармацевти мають брати участь у профілактичних заходах зі зміцнення здоров'я населення і профілактики захворювань. Проблема захворювання на цукровий діабет набуває ще більшої актуальності у зв'язку з рівнем поширеності та значною часткою недіагностованих випадків. Хворі на цукровий діабет є постійними відвідувачами аптек і мають свої специфічні потреби для лікування.

Метою дослідження стало визначення атрибутів просвітницької діяльності аптек за стандартами належної аптечної практики на підставі погляду людей із цукровим діабетом під час отримання фармацевтичної допомоги в Україні, а також порівняння одержаних результатів з аналогічними в інших країнах.

Об'єктами дослідження стали наукові джерела інформації щодо залучення фармацевтів у стратегії профілактики цукрового діабету в інших країнах, з використанням бібліосемантичного та аналітичного методів аналізу. Для вивчення точки зору хворих на цукровий діабет було застосовано напівструктуроване глибинне інтерв'ю пацієнтів, що використовують інсулінотерапію.

На підставі дослідження методом напівструктурованого глибинного інтерв'ю пацієнтів із цукровим діабетом виявлено атрибути просвітницької діяльності під час надання фармацевтичної допомоги за стандартами належної аптечної практики: виявлення осіб груп ризику та недіагностованого цукрового діабету; групове навчання пацієнтів із цукровим діабетом самоконтролю; рекомендація вакцинації проти грипу у передепідемічний період. Можливість в аптеці відвідувачам виявляти фактори ризику цукрового діабету та зробити тест глюкози в крові сприяє ранній діагностиці захворювання, що попереджає розвиток ускладнень та мотивує людей до зміни способу життя. Проведення групових занять для пацієнтів компетентними фахівцями є важливим для пацієнтів із цукровим діабетом. Створення «школи самоконтролю діабету» в аптеках підвищить доступність навчання пацієнтів самоконтролю та одночасно посилить роль фармацевта у клінічній практиці та соціальний імідж аптеки. Пацієнти з цукровим діабетом належать до групи високого ризику захворювання на грип та підлягають вакцинації проти грипу в передепідемічний період. Для підвищення вакцинації хворих на цукровий діабет фармацевтам необхідно запитати їх про статус вакцинації, порекомендувати вакцини та направити до медичних працівників для вакцинації.

Виявлені атрибути просвітницької діяльності під час надання фармацевтичної допомоги за стандартами належної аптечної практики вже впроваджено в багатьох країнах світу, що показало їх високу ефективність для системи охорони здоров'я.

I. O. Vlasenko (https://orcid.org/0000-0002-5530-4189),
L. L. Davtian (https://orcid.org/0000-0001-7827-2418)
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ATTRIBUTES OF PHARMACY'S EDUCATIONAL ACTIVITIES ACCORDING TO GOOD PHARMACY PRACTICE STANDARDS FROM THE PERSPECTIVE OF PATIENTS WITH DIABETES

Key words: diabetes melitus, pharmaceutical care, Good Pharmacy Practice, pharmacy's educational activities, pharmacy, patient with diabetes

A B S T R A C T

According to the Good Pharmaceutical Practice (GPP) Standards of Quality of Pharmacy Services, pharmacists should participate in preventive measures to improve the health of the population and prevent disease. The problem of diabetes is becoming increasingly relevant due to its prevalence and a significant number of undiagnosed cases. Patients with diabetes are frequent visitors to pharmacies and have specific needs for treatment.

The purpose of the study was to determine the attributes of pharmaceutical educational activities in pharmacies according to the standards of GPP from the perspective of patients with diabetes, as well as to compare the obtained results with similar ones in other countries.

The objects of the study were information sources regarding the involvement of pharmacists in the strategy of preventing diabetes in other countries, using literature review and analytical methods. To study the perspective of patients with diabetes, a semi-structured in-depth interview of patients with diabetes who use insulin therapy was applied.

Based on research using the semi-structured in-depth interview method, attributes of educational activities were identified in providing pharmaceutical care to patients with diabetes according to GPP standards: identifying individuals with risk factor of diabetes and people with undiagnosed diabetes; group training of diabetes patients in self-management control; and recommendations flu vaccination in the pre-epidemic period. The availability of diabetes risk factor detection and blood glucose testing in pharmacies contributes to early diagnosis and motivates patients to change their lifestyles. Training people with diabetes by qualified specialists are important for diabetes patients. The organasing of the «diabetes self management school» in pharmacies will increase the accessibility of training for diabetes patients and at the same time enhance the role of pharmacists in clinical practice and the social image of the pharmacy. To promote flu vaccination among patients with diabetes, pharmacists should be actively involved in providing information and promoting vaccination.

The identified attributes of educational activities in providing pharmaceutical care according to GPP standards have already been implemented in many countries of the world and have demonstrated their high efficiency for the health care system.

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

УДК 615:338:616.24:616.131:616.141]-008.331.1-085.22/.23
DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.05

І. С. ДАЦЕНКО (https://orcid.org/0000-0002-9855-2644)
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

АНАЛІЗ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, діагностичний скринінг, фармакоекономіка, економічна ефективність, QALY

I. S. DATSENKO (https://orcid.org/0000-0002-9855-2644)
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ANALYSIS OF THE COST-EFFECTIVENESS OF EARLY DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: pulmonary arterial hypertension, diagnostic screening, pharmacoeconomics, economic efficiency, QALY

Незважаючи на прогрес у варіантах лікування, легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) залишається невиліковною хворобою з неприйнятно високим рівнем ранньої смертності.

Упродовж останніх десятиліть політики у сфері охорони здоров'я значну увагу приділяють ранній діагностиці для впровадження цільових та інноваційних методів лікування. Рання діагностика ЛАГ пов'язана з поліпшенням тривалого виживання, тому скринінг груп високого ризику є розумною стратегією для покращення результатів у лікуванні ЛАГ.

Сьогодні скринінг є важливою частиною профілактичної медицини, значення якого полягає в тому, щоб визначити хворобу на ранній та предсимтомній стадії [1]. За належного лікування скринінг може запобігти захворюванню для пацієнтів, визначених як група ризику. Захворювання на ранній стадії має легший перебіг та не передбачає дороговартісного лікування, що позиціонує стратегії скринінгу як потенційно надійні інвестиції для систем охорони здоров'я. Досвід європейських країн, що розробили національні програми скринінгу, показав результат щодо підвищення рівня виявлення захворювань і проведення профілактики [2, 3].

Однак скринінг є не зовсім безпечним і зазвичай становить негайний економічний тягар для систем із жорсткими бюджетними обмеженнями. Деякі інструменти скринінгу, пов'язані з прямим ризиком для здоров'я (рентгенівські промені та радіація), а інші можуть не надати справжньої додаткової цінності, якщо, наприклад, немає подальшого лікування [11]. Окрім того, тести мають бути достатньо надійними та точними, оскільки висока частка хибнонегативних або хибнопозитивних результатів може свідчити про гірші результати для здоров'я та непотрібні витрати на діагностику [4, 5]. Щоб максимізувати цінність, економічна оцінка є корисним інструментом для порівняння потенційних вигод, ризиків і витрат різних стратегій і для прийняття рішень щодо розподілу ресурсів. Усі системи охорони здоров'я мають обмежені ресурси та стикаються з альтернативними витратами; це означає, що будь-яка інвестиція в інструмент скринінгу відбуватиметься за рахунок інших медичних послуг на шкоду тим пацієнтам, які пройшли б лікування [6].

© І. С. Даценко, 2023

Визнаючи альтернативні витрати, системи охорони здоров'я можуть вимагати, щоб втручання в охорону здоров'я були як клінічно, так і економічно ефективними, щоб розглядати їх для впровадження [7].

Аналіз економічної ефективності (CEA) може бути оцінкою на основі випробувань, яка використовує дані випробувань для порівняння альтернатив [8]; однак вони дорогі у проведенні та часто вимагають великих розмірів вибірки для отримання достатньої статистичної потужності [9]. Щоб подолати ці проблеми, економічні оцінки скринінгових інструментів на основі моделі стали звичним явищем. Вхідні дані отримані з найкращих доступних джерел і об'єднані в математичні моделі, які відтворюють використання пацієнтом різних стратегій і забезпечують зведення витрат і наслідків для подальшого аналізу та порівняння [10, 11]. Однак, враховуючи, що інструменти скринінгу використовуються на ранніх стадіях лікування, економічна оцінка стратегій скринінгу має багато специфічних проблем, які необхідно подолати.

Мета роботи – проведення аналізу економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи дослідження

В основі проведеного нами аналізу економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії лежить модель «витрати–корисність», що оцінює виживаність пацієнтів, яка значно поліпшується за рахунок зменшення затримки діагностики ЛАГ та свідчить про запобігання передчасної смерті недіагностованих пацієнтів. Аналіз вхідних даних було виконано зі застосуванням системно-оглядового, документального, інформаційного та графічного методів дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Нашими вхідними параметрами для моделювання фармакоекономічно обґрунтованих витрат на діагностичний скринінг були доступні з літератури порівнянні значення корисності до лікування та після нього для пацієнтів із ЛАГ, які отримують специфічну медичну допомогу. Ці значення корисності, засновані на опитувальниках EuroQol (EQ-5D) та SF-36, було використано під час моделювання для визначення очікуваної тривалості життя з поправкою на якість. Таким чином, корисність у разі виявленої ЛАГ (E_d) дорівнювала 0,73, а корисність за невиявленої ЛАГ (E_{nd}) – 0,504 (табл. 1) [12].

Таблиця 1

Значення корисності для кожної застосовуваної медичної технології

Термін	Специфічна фармакотерапія ЛАГ	Відсутність специфічного лікування
До лікування	0,504	0,504
Після лікування	0,73	0,504

Ймовірність смерті осіб без ЛАГ (μ_1) моделювали за таблицями смертності населення України [13]. За результатами моделювання її значення становило в середньому 0,01407 (рис. 1).

Надлишкова смертність від ЛАГ була змодельована на основі показників виживаності за раннього виявлення ЛАГ на 3-й, 5-й і 8-й роки, які становлять 81%, 73% і 64% відповідно, проти 31%, 25% і 17% відповідно, для пацієнтів із ЛАГ, які не були діагностовані [14].

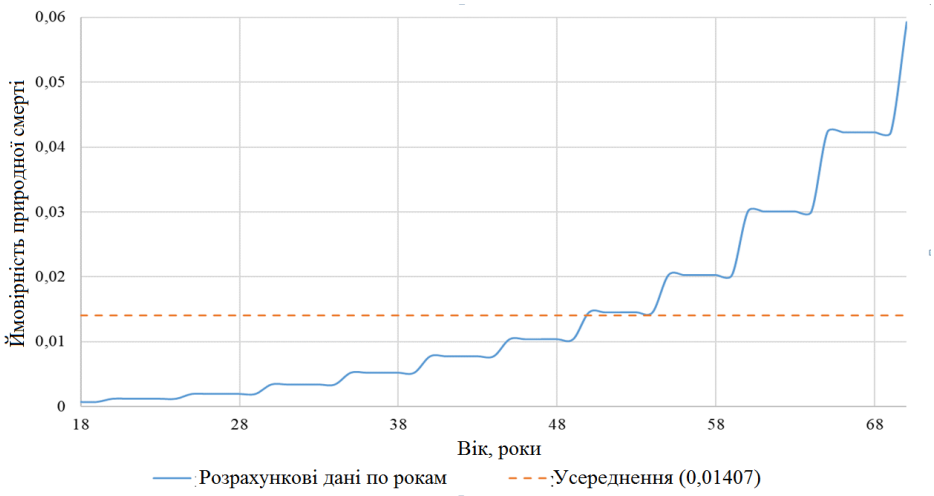


Рис. 1. **Моделювання ймовірності природної смерті по рокам та її усередненого значення**

Для моделювання виживаності було використано функцію загального вигляду:

$$S(t) = e^{-\mu \cdot t}, \quad (1)$$

де μ – середня ймовірність смерті;

t – час.

Результати моделювання дали можливість визначити середню ймовірність смерті за умови раннього виявлення ЛАГ (μ_3), яка становила 0,05 (відносна похибка – 4%) (рис. 2), та за умови пізнього виявлення ЛАГ (μ_2) – 0,24 (відносна похибка – 20%) (рис. 3).

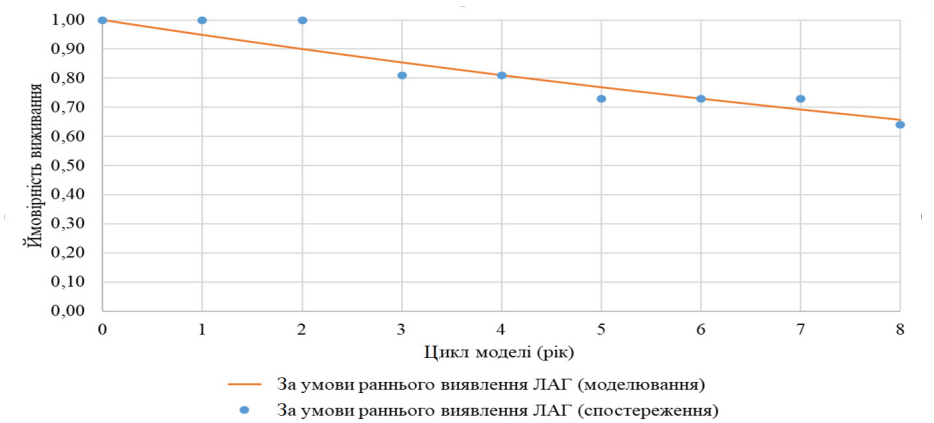


Рис. 2. **Моделювання виживаності пацієнтів за умови раннього виявлення легеневої артеріальної гіпертензії**

Для пацієнтів зі затримкою у діагностуванні ЛАГ моделювання визначило середню тривалість життя на рівні 4,13 років та 2,08 QALY. Користь для здоров'я була значно вищою за відсутності затримки у діагностиці та вчасного надання медикаментозної допомоги, що виражалась як збільшення тривалості життя до 15,68 років, так й пов'язаним із цим збільшенням до 11,45 QALY.

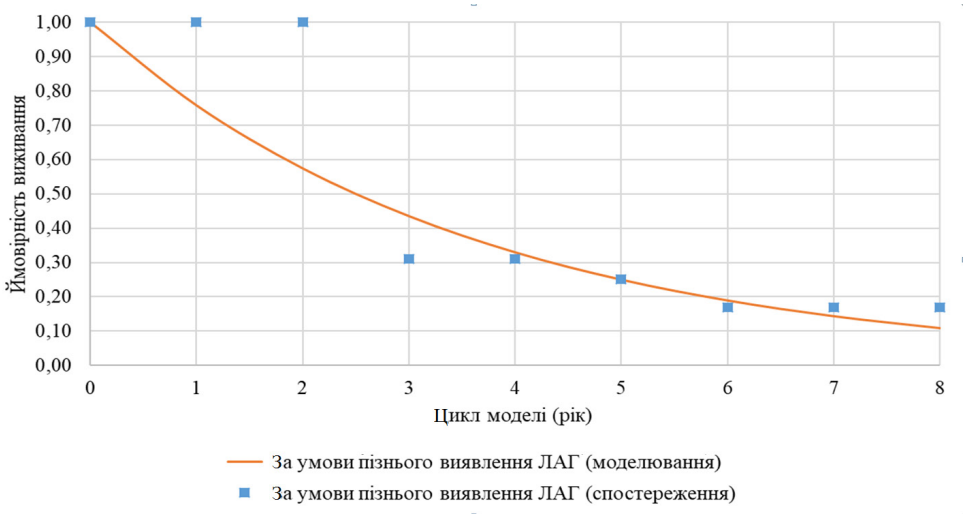


Рис. 3. **Моделювання виживаності пацієнтів за умови пізнього виявлення легеневої артеріальної гіпертензії**

Наступним кроком дослідження було проведення моделювання ефекту від впровадження діагностичного скринінгу на часовому проміжку у 10 років із вхідними параметрами моделі, вказаними в табл. 2.

Таблиця 2

Вхідні параметри до моделювання діагностичного скринінгу

Параметр моделі	Базове значення	Інтервали значень*	
Частка населення, що підлягає скринінгу, *p***	0,005	0	0,005
Рівень охоплення діагностичним скринінгом, *d***	0,1	0	0,1
Швидкість потреби у повторному скринінгу, ω**	0	0	0,1
Показник смертності для здорових осіб без ЛАГ, μ_1	0,01407	0,00704	0,02111
Показник смертності для невиявлених пацієнтів із ЛАГ, μ_2	0,24	0,12	0,36
Показник смертності для виявлених пацієнтів із ЛАГ, μ_3	0,05	0,03	0,08
Поріг готовності платити, λ, грн.***	395 721,6	197 860,800	659 536
Корисність за виявленої ЛАГ, E_d	0,73	0,365	1,095
Корисність за невиявленої ЛАГ, E_{nd}	0,504	0,252	0,756
Витрати на лікування однієї виявленої особи з ЛАГ у рік, C_t, грн.	28 579	14 289	42 868

Примітки: * – для деяких параметрів було обрано інтервали значень у межах від -50% до +50%; ** – припущення; *** – поріг готовності платити становить від 3 до 5 ВВП на душу населення в Україні.

Результати моделювання на основі базових значень параметрів свідчать, що з часом різниця у QALY між двома підходами зростатиме (рис. 4). При цьому було встановлено, що для підтримки рентабельності діагностичного скринінгу за вста-

новлених вище умов гранична можлива вартість проведення діагностики не має перевищувати в середньому 2 596 грн. на одну особу.

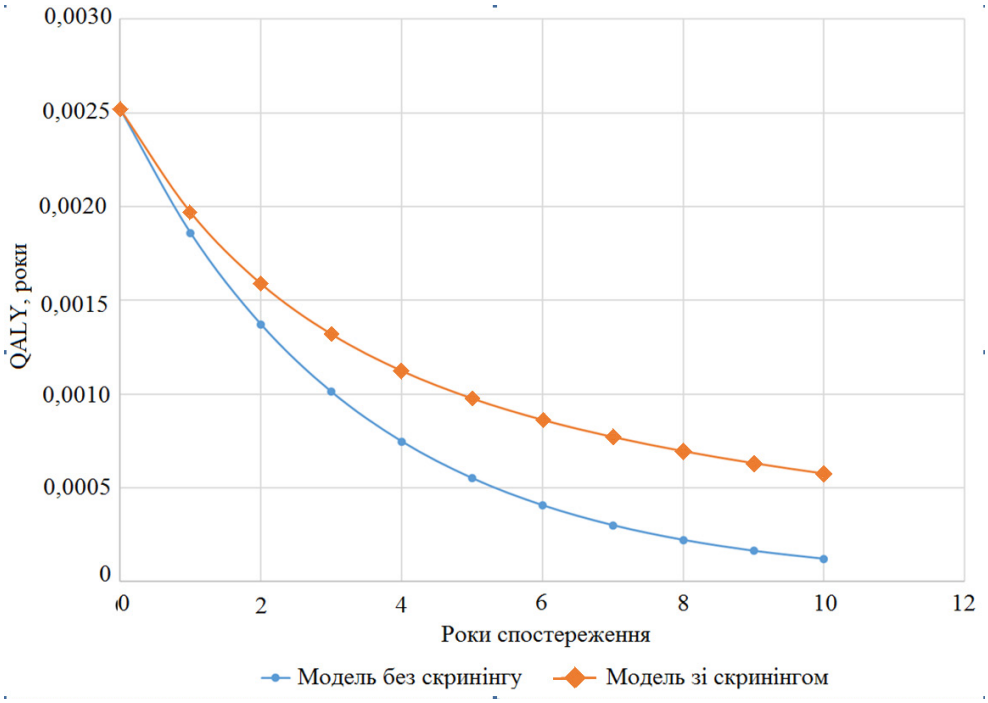


Рис. 4. **Динаміка зміни QALY для осіб із раннім та пізнім виявленням легеневої артеріальної гіпертензії**

Для оцінки стійкості моделі до змін обраних значень параметрів було виконано однофакторний аналіз чутливості. Особливий інтерес для дослідження мали значення параметрів, що відповідають за проведення скринінгу. Аналіз чутливості до варіації параметрів у межах, визначених у табл. 2, показав, що найбільший вплив на отримання додаткових QALY мають частка населення, що підлягає скринінгу, рівень охоплення діагностичним скринінгом та корисність виявлення ЛАГ. Значення додаткових QALY стрімко зменшується зі зменшенням цих параметрів. Слід додати, що збільшення корисності виявлення ЛАГ, наприклад завдяки впровадженню нових методів лікування, веде до пропорційного зростання додаткових QALY (рис. 5).

Однофакторний аналіз чутливості порогової вартості діагностики показав, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу ЛАГ. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення ЛАГ є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу ЛАГ (рис. 6).

Наступним кроком дослідження було здійснення багатофакторного (ймовірнісного) аналізу чутливості з виконанням 1 000 симуляцій. Імовірність того, що стратегія буде оптимальною за заданого порогового значення витрат на діагностику, – це відсоток симуляцій, за якого розрахована гранична вартість діагностики буде менше заданого. Так, результати ймовірнісного моделювання свідчать, що впровадження діа-

гностичного скринінгу ЛАГ буде рентабельною технологією з ймовірністю 0,5, якщо гранична допустима вартість діагностики одного пацієнта буде менша за 4 000 грн. (рис. 7). Безумовно, проведення ймовірнісного аналізу є додатковим інструментом, який допоможе прийняти рішення про доцільність впровадження діагностичного скринінгу за відомого допустимого навантаження на бюджет.

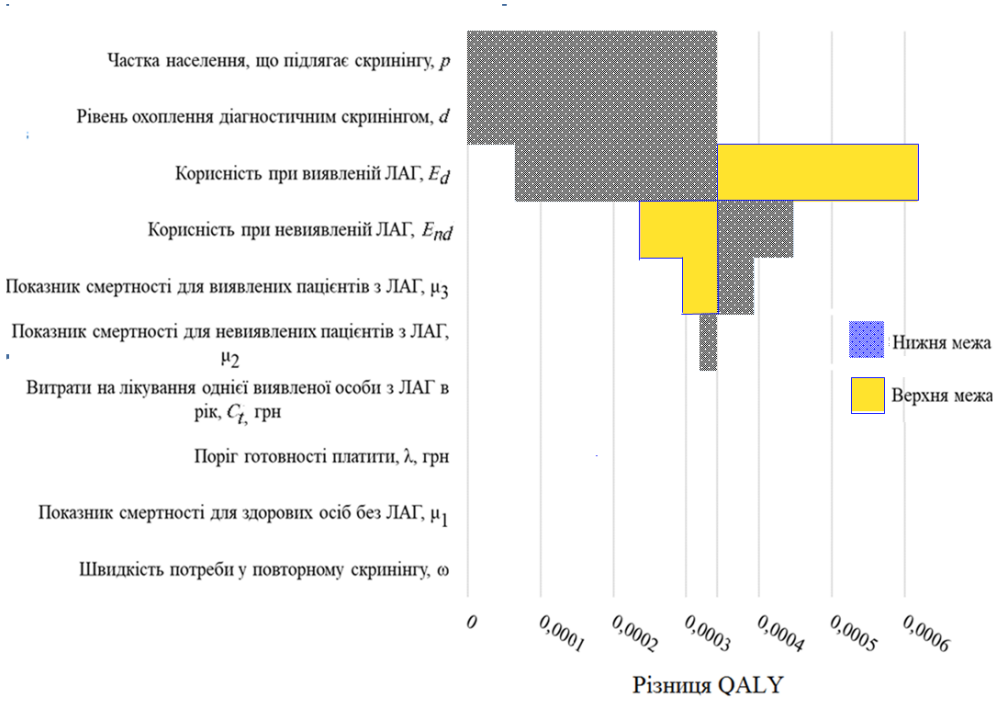


Рис. 5. **Однофакторний аналіз чутливості ΔQALY**

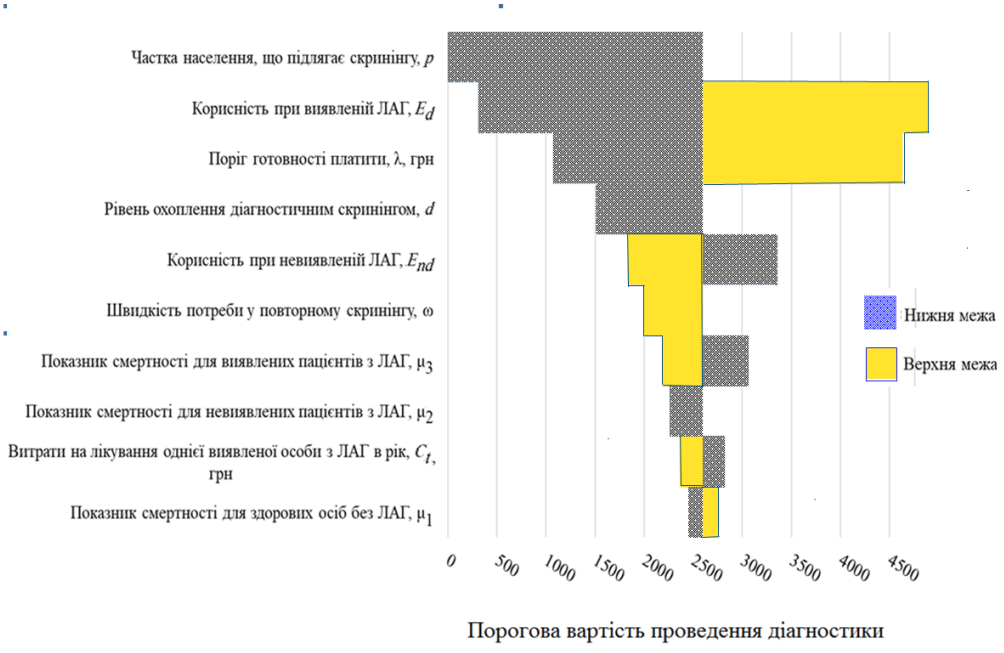


Рис. 6. **Однофакторний аналіз порогової вартості діагностики**

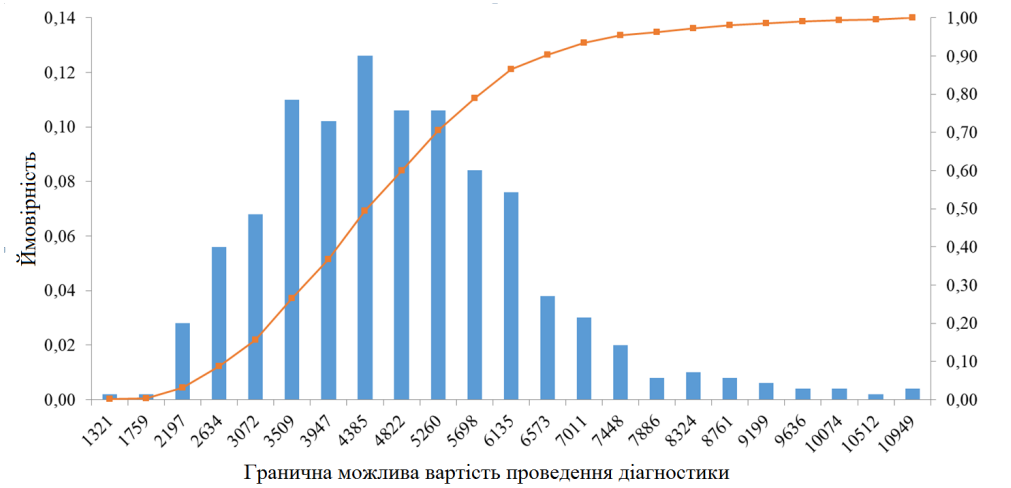


Рис. 7. **Імовірнісний аналіз чутливості рентабельності діагностичного скринінгу легеневої артеріальної гіпертензії**

Результати проведеного аналізу надають відповідну інформацію про потенційну цінність стратегії ранньої діагностики ЛАГ, що ґрунтується на Рекомендаціях ESC/ERS 2019 року [15]. Слід зазначити, що розроблена модель є базовою, без урахування додаткових витрат, які ще не включено в модель базового випадку, залежно від характеру стратегії, характеристик обраного тесту, тобто як витрат, пов'язаних як зі самою стратегією, так із можливими хибнопозитивними і хибнонегативними результатами діагностики. Однак, у разі впровадження діагностики ЛАГ у рамках надання первинної допомоги, додаткові витрати на діагностику можуть бути навіть незначними.

Представлена модель оцінює, що виживаність пацієнтів значно поліпшується за рахунок зменшення затримки діагностики ЛАГ, що свідчить про те, що можна запобігти передчасної смерті недіагностованих пацієнтів. Модель враховує додаткові витрати, спрямовані на надання спеціалізованої допомоги діагностованим пацієнтам із ЛАГ. Сьогодні у світі рекомендовано легеневу ендартеректомію як технологію лікування першої лінії у пацієнтів з операбельною формою ЛАГ [16–18].

Балонна ангіопластика – це новий метод лікування у всьому світі, який, ймовірно, вплине на аналіз економічної ефективності в майбутньому [19]. З огляду на суспільний контекст, це перевищення витрат має урівноважуватися ймовірним зниженням витрат через підвищення продуктивності. Слід зазначити, що вплив тягаря захворювання на осіб, які доглядають за пацієнтами, також не враховувався в дослідженні і може потенційно ще більше говорити про користь діагностики. Крім того, аналіз чутливості свідчить, що такі витрати не є впливовими на рентабельність діагностики. Одержані результати моделювання мають бути підтверджені практикою системи охорони здоров'я, а також у майбутньому їх потрібно буде доповнити перспективними даними, які показують вплив ранньої діагностики на якість життя.

Розроблена модель має певні обмеження. Пожиттєва антикоагулянтна терапія є важливою частиною першої лінії лікування пацієнтів із ЛАГ, якщо захворювання буде діагностовано раніше. Однак велика частина пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії, у яких виключено ЛАГ, також матиме ці витрати, пов'язані зі збільшенням кількості призначених антикоагулянтів, і, таким чином, це, ймовірно, призведе лише до обмеженого збільшення загальних витрат. Також у про-

веденому аналізі підвищення виживаності особливо є результатом скорочення передбачуваної високої смертності до встановлення діагнозу. Хоча багато досліджень повідомляють про смертність пацієнтів із ЛАГ, рівень смертності серед ще недіагностованих пацієнтів із ЛАГ залишається невідомим. Більше того, було продемонстровано, що пацієнти із найбільшою затримкою виявлення асоціюються з гіршим тиском у легеневій артерії та більш високою смертністю [20]. Таким чином, враховуючи відсутність даних, можливо недооцінити позитивний вплив ранньої діагностики на прогресування захворювання і, отже, зменшення смертності. На відміну від цього, було показано, що ступінь затримки не впливає на працездатність та якість життя [20]. Слід зазначити, що рішення використовувати обидва показники смертності без коригування в моделі підтверджується декількома подібними ознаками між когортами дослідження: віком, статтю тощо. Нарешті, передбачалося, що надмірна смертність, пов'язана з ЛАГ, вирівняється через 10 років після встановлення діагнозу, що підтверджується іншими дослідженнями [21]. Обмежений вплив тривалої надлишкової смертності за ЛАГ було підтверджено в проведеному аналізі чутливості.

Висновки

1. На основі результатів виконаного аналізу чутливості було показано, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу ЛАГ. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення ЛАГ є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу ЛАГ.

2. Здійснений аналіз економічної ефективності є першою спробою економічної оцінки зменшення термінів затримки діагностики ЛАГ порівняно з її перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Результати дослідження вказують на сприятливий прогноз для пацієнта впродовж усього життя, без додаткових витрат після попередньої діагностики ЛАГ. Розроблена модель може бути розширена в майбутньому для оцінки економічної ефективності стратегій ранньої діагностики ЛАГ.

Список використаної літератури

1. *Wettstein D. J., Boes S.* Effectiveness of National Pricing Policies for Patent-Protected Pharmaceuticals in the OECD: a systematic literature review// Appl. Health Econ. Health Policy. – 2019. – N 17. – P. 143–162. https://doi.org/10.1007/s40258-018-0437-z

2. *Vogler S., Haasis M. A., Dedet G. et al.* Medicines Reimbursement Policies in Europe. Copenhagen: World Health Organization. – 2018, Accessed 4 Jan 2021.– URL: https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/medicines-reimbursement-policies-in-europe

3. *Garattini L., Curto A., Freemantle N.* Pharmaceutical price schemes in Europe: time for a 'Continental' One? // Pharmacoeconomics. – 2019. – N 34. – P. 423–426. https://doi.org/10.1007/s40273-015-0377-5

4. *Belloni A., Morgan D., Paris V.* Pharmaceutical expenditure and policies: past trends and future challenges. OECD. – URL: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en

5. *Marshall D., Grazziotin L., Regier D. et al.* Addressing Challenges of Economic Evaluation in Precision Medicine Using Dynamic Simulation Modeling // Value in Health – 2020. – N 23. – P. 566–573. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.01.016

6. *Bernardini R., Gencitano G., Balice A. et al.* Personalized medicine: biomarkers and companion diagnostics // Farmeconomia. – 2018. – N 19. – P. 21–26. https://doi.org/10.7175/fe.v19i1.1348

7. *Nestler-Parr S., Korchagina D., Toumi M. et al.* Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group // Value in Health – 2018. – N 21. – P. 493–500. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004

8. *Fischer S., Vogler S., Windisch F. et al.* HTA, reimbursement and pricing of diagnostic tests for CA-ARTI: an international overview of policies. Vienna: Gesundheit Österreich, 2021. – URL: https://www.value-dx.eu/wp-content/uploads/2021/04/VALUE-DX_Report_Task5.5_Deliverable5.2_Final.pdf

9. *Vogler S., Habimana K., Fischer S. et al*. Novel policy options for reimbursement, pricing and procurement of AMR health technologies. Vienna: Gesundheit Österreich, 2021. – URL: https://globalamrhub.org/wp-content/uploads/2021/03/GOe_FP_AMR_Report_final.pdf

10. European Parliament and Council. Regulation on in vitro diagnostic medical devices. 2017/746. 2017. – URL: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/2017-05-05

11. *Даценко І. С.* Розроблення концептуальної фармакоекономічної моделі технології ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 6. – С. 33–39. https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22

12. *Ivarsson B., Hesselstrand R., Radegran G. et al.* Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chronic Respiratory Disease. – 2019. – N 16. https://doi.org/10.1177/1479972318787906

13. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя за 2019 рік. Статистичний збірник. – Режім доступу: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2020/zb_tabl_nar_2019.pdf

14. *Saygin D., Domsic R.* Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: hallenges In Diagnosis, Screening And Treatment // National Library of Medicine. – 2019. – N 11. – P. 323–333. https://doi.org/10.2147/OARRR.S228234

15. *Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respiratory J. – 2019. – P. 1–68. https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019

16. *Pieniak K., Gasecka A., Pietrasik A. et al.* Diagnostic challenges to determine the cause of pulmonary hypertension in a patient with heart failure with preserved ejection fraction and borderline pulmonary artery wedge pressure // Clinical vignette. – 2022. – N 2. – P. 222–223. https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0173

17. *Kim D., Lee K. M., Freiman M. R. et al.* Phosphodiesterase-5 Inhibitor Therapy for Pulmonary Hypertension in the United States. Actual versus Recommended Use // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – N 15. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201710-762OC

18. *Fukuda K., Date H., Doi S. et al.* Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) // Circulation J. – 2019. – N 83. – P. 842–945. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0158

19. *Kim N. H., Delcroix M., Jais X. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respiratory J. – 2019. – N 53. – P. 1–10. https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018

20. *Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. et al.* Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry // European respiratory. – 2018. – N 52. – P. 1–4. https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018

21. *Kallonen J., Glaser N., Bredin F. et al.* Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study // Pulmonary Circulation. – 2020. – N 10. https://doi.org/10.1177/2045894020918520.

References

1. *Wettstein D. J., Boes S.* Effectiveness of National Pricing Policies for Patent-Protected Pharmaceuticals in the OECD: a systematic literature review// Appl. Health Econ. Health Policy. – 2019. – N 17. – P. 143–162. https://doi.org/10.1007/s40258-018-0437-z

2. *Vogler S., Haasis M. A., Dedet G. et al.* Medicines Reimbursement Policies in Europe. Copenhagen: World Health Organization. – 2018, Accessed 4 Jan 2021.– URL: https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/medicines-reimbursement-policies-in-europe

3. *Garattini L., Curto A., Freemantle N.* Pharmaceutical price schemes in Europe: time for a ‘Continental’ One? // Pharmacoeconomics. – 2019. – N 34. – P. 423–426. https://doi.org/10.1007/s40273-015-0377-5

4. *Belloni A., Morgan D., Paris V.* Pharmaceutical expenditure and policies: past trends and future challenges. OECD. – URL: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en

5. *Marshall D., Grazziotin L., Regier D. et al.* Addressing Challenges of Economic Evaluation in Precision Medicine Using Dynamic Simulation Modeling // Value in Health – 2020. – N 23. – P. 566–573. https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.01.016

6. *Bernardini R., Gencitano G., Balice A. et al.* Personalized medicine: biomarkers and companion diagnostics // Farmeconomia. – 2018. – N 19. – P. 21–26. https://doi.org/10.7175/fe.v19i1.1348

7. *Nestler-Parr S., Korchagina D., Toumi M. et al.* Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group // Value in Health – 2018. – N 21. – P. 493–500. https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004

8. *Fischer S., Vogler S., Windisch F. et al.* HTA, reimbursement and pricing of diagnostic tests for CA-ARTI: an international overview of policies. Vienna: Gesundheit Österreich, 2021. – URL: https://www.value-dx.eu/wp-content/uploads/2021/04/VALUE-DX_Report_Task5.5_Deliverable5.2_Final.pdf

9. *Vogler S., Habimana K., Fischer S. et al*. Novel policy options for reimbursement, pricing and procurement of AMR health technologies. Vienna: Gesundheit Österreich, 2021. – URL: https://globalamrhub.org/wp-content/uploads/2021/03/GOe_FP_AMR_Report_final.pdf

10. European Parliament and Council. Regulation on in vitro diagnostic medical devices. 2017/746. 2017. – URL: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/2017-05-05

11. *Datsenko I. S.* Rozroblennia kontseptualnoi farmakoekonomichnoi modeli tekhnolohii rannoi diahnostyky ta farmakoterapii lehenevoi arterialnoi hipertenzii // Farmats. zhurn. – 2022. – T. 77, № 6. – S. 33–39. https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22

12. *Ivarsson B., Hesselstrand R., Radegran G. et al.* Health-related quality of life, treatment adherence and psychosocial support in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Chronic Respiratory Disease. – 2019. – N 16. https://doi.org/10.1177/1479972318787906

13. Tablytsi narodzhuvanosti, smertnosti ta serednoi ochikuvanoi tryvalosti zhyttia za 2019 rik. Statystychnyi zbirnyk. – Rezhim dostupu: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2020/zb_tabl_nar_2019.pdf

14. *Saygin D., Domsic R.* Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: hallenges In Diagnosis, Screening And Treatment // National Library of Medicine. – 2019. – N 11. – P. 323–333. https://doi.org/10.2147/OARRR.S228234

15. *Konstantinides S. V., Meyer G., Becattini C. et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respiratory J. – 2019. – P. 1–68. https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019

16. *Pieniak K., Gasecka A., Pietrasik A. et al.* Diagnostic challenges to determine the cause of pulmonary hypertension in a patient with heart failure with preserved ejection fraction and borderline pulmonary artery wedge pressure // Clinical vignette. – 2022. – N 2. – P. 222–223. https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0173

17. *Kim D., Lee K. M., Freiman M. R. et al.* Phosphodiesterase-5 Inhibitor Therapy for Pulmonary Hypertension in the United States. Actual versus Recommended Use // Annals of the American Thoracic Society. – 2018. – N 15. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201710-762OC

18. *Fukuda K., Date H., Doi S. et al.* Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) // Circulation J. – 2019. – N 83. – P. 842–945. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0158

19. *Kim N. H., Delcroix M., Jais X. et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respiratory J. – 2019. – N 53. – P. 1–10. https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018

20. *Klok F. A., Barco S., Konstantinides S. V. et al.* Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry // European respiratory. – 2018. – N 52. – P. 1–4. https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018

21. *Kallonen J., Glaser N., Bredin F. et al.* Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study // Pulmonary Circulation. – 2020. – N 10. https://doi.org/10.1177/2045894020918520.

Надійшла до редакції 17 січня 2023 р.
Прийнято до друку 2 лютого 2023 р.

І. С. Даценко (https://orcid.org/0000-0002-9855-2644)
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

АНАЛІЗ ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, діагностичний скринінг, фармакоекономіка, економічна ефективність, QALY

А Н О Т А Ц І Я

Упродовж останніх десятиліть політики у сфері охорони здоров'я значну увагу приділяють ранній діагностиці для впровадження цільових та інноваційних методів лікування. Рання діагностика легеневої артеріальної гіпертензії пов'язана з поліпшенням тривалого виживання, тому скринінг груп високого ризику є розумною стратегією для покращення результатів у лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії.

Сьогодні скринінг є важливою частиною профілактичної медицини, значення якого полягає в тому, щоб визначити хворобу на ранній та предсимптомній стадії.

Усі системи охорони здоров'я мають обмежені ресурси та стикаються з альтернативними витратами; це означає, що будь-яка інвестиція в інструмент скринінгу відбуватиметься за рахунок інших медичних послуг на шкоду тим пацієнтам, які пройшли б лікування.

Визнаючи альтернативні витрати, системи охорони здоров'я можуть вимагати, щоб втручання в охорону здоров'я були як клінічно, так і економічно ефективними, щоб розглядати їх для впровадження.

Мета роботи – виконання аналізу економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії.

В основі здійсненого нами аналізу економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії лежить модель «витрати–корисність», що оцінює виживаність пацієнтів, яка значно поліпшується за рахунок зменшення затримки діагностики легеневої артеріальної гіпертензії та свідчить про запобігання передчасної смерті недіагностованих пацієнтів. Аналіз вхідних даних було виконано зі застосуванням системно-оглядового, документального, інформаційного та графічного методів дослідження.

Результат дослідження свідчить, що вибір цільової групи населення та рівень охоплення цієї групи ризику діагностикою є критичним для рентабельності впровадження діагностичного скринінгу легеневої артеріальної гіпертензії. Зменшення цих показників призводить до зниження гранично допустимої вартості діагностичного скринінгу, а отже до зниження його рентабельності в умовах реальної медичної практики. Впровадження нових методів лікування та відповідне збільшення корисності виявлення легеневої артеріальної гіпертензії є найбільш позитивно впливовим на рентабельність програми діагностичного скринінгу легеневої артеріальної гіпертензії.

Виконаний аналіз економічної ефективності є першою спробою економічної оцінки зменшення термінів затримки діагностики легеневої артеріальної гіпертензії порівняно з її перевагами для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому.

I. S. Datsenko (https://orcid.org/0000-0002-9855-2644)
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ANALYSIS OF THE COST-EFFECTIVENESS OF EARLY DIAGNOSIS AND PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: pulmonary arterial hypertension, diagnostic screening, pharmacoeconomics, economic efficiency, QALY

A B S T R A C T

Over the past decades, health policy makers have focused on early diagnosis to introduce targeted and innovative treatments. Early diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with improved long-term survival, so screening high-risk groups is a reasonable strategy to improve outcomes in PAH treatment.

Today, screening is an important part of preventive medicine, with the goal of detecting disease at an early and pre-symptomatic stage.

All healthcare systems have limited resources and face opportunity costs; this means that any investment in a screening tool will come at the expense of other healthcare services, to the detriment of those patients who would otherwise be treated.

By recognizing opportunity costs, health systems can require that health interventions be both clinically and cost-effective to be considered for implementation.

The objective of the paper –to conduct a cost-effectiveness analysis of early diagnosis and pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension.

Our analysis of the cost-effectiveness of early diagnosis and pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension is based on a cost–utility model that estimates patient survival, which is significantly improved by reducing the delay in diagnosis of PAH and indicates the prevention of premature death of undiagnosed patients. The analysis of input data was conducted using systematic review, documentary, informational and graphical research methods.

The results of the study showed that the choice of the target population and the level of diagnostic coverage of this risk group is critical for the cost-effectiveness of the implementation of PAH diagnostic screening. A decrease in these indicators leads to a decrease in the maximum allowable cost of diagnostic screening, and thus to a decrease in its profitability in real medical practice. The introduction of new treatments and the corresponding increase in the utility of PAP detection have the most positive effect on the profitability of the PAP diagnostic screening program.

This cost-effectiveness analysis is the first attempt to evaluate the economic value of reducing the delay in PAH diagnosis compared to its benefits to the health care system and society as a whole.

Електронна адреса для листування з автором: 2840870@gmail.com
(Даценко І. С.)

УДК 547.792’857.4.057.03/.04 DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.06

Х. Д. БАКУМОВСЬКА (https://orcid.org/0000-0002-9653-9304),
А. С. ГОЦУЛЯ (https://orcid.org/0000-0001-9696-221X), д-р фарм. наук
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 7-((6-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4] ТІАДІАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, синтез, властивості

K. D. BAKUMOVSKA (https://orcid.org/0000-0002-9653-9304),
A. S. HOTSULIA (https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 7-((6-ARYL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4] THIADIAZOL-3-YL)METHYL)THEOPHYLLINES

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, synthesis, properties

Поєднання в структурі однієї молекули різних гетероциклічних фрагментів значно посилює вірогідність створення практично значимої речовини [1, 2]. Особливу зацікавленість у цьому плані викликають гетероцикли, які виступають джерелами у створені перспективних біологічно активних сполук [2]. Серед таких можна зазначити теофілін та 1,2,4-триазол [3–10]. Ці гетероциклічні системи достатньо широко представлені в структурі різноманітних лікарських засобів. Наприклад, похідні теофіліну виявляють бронходилятуючу, спазмолітичну, кардіотонічну, нейротропну, протизапальну, гіпоглікемічну та інші види активності. Так само на основі 1,2,4-триазолу одержана значна кількість молекул, на основі яких було створено низку відомих лікарських засобів із протигрибковими, анксіолітичними, гепато- та кардіопротекторними й іншими властивостями.

Слід також зазначити, що підвищена привабливість цих гетероциклів та їх похідних пов’язана також зі значним різноманіттям синтетичних методів їх формування, простотою реалізації цих методів, широкими можливостями щодо введення додаткових фармакофорних фрагментів. Поряд із цим, дослідження конденсованих систем за участі триазолового синтону у поєднанні з теофіліновим фрагментом є недосить повними та потребують додаткового вивчення.

Таким чином, поєднання в структурі однієї молекули фрагментів 1,2,4-триазолу та теофіліну є обґрунтовано актуальним науковим напрямом, який дає змогу одержувати перспективні біологічно активні сполуки.

Метою роботи був синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, дослідження їхніх властивостей та встановлення біологічного потенціалу в ряду синтезованих сполук.

Матеріали та методи досліджень

Синтез цільових продуктів хімічного перетворювання реалізовували за допомогою методів класичного органічного синтезу. Структуру одержаних речовин було підтверджено ІЧ-, ^{1}Н-ЯМР спектроскопією, елементним аналізом. Індивідуальність – методом хромато-мас-спектрометрії.

Температуру плавлення визначали з використанням «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Відсотковий вміст елементів (C, H, N, S)

© Колектив авторів, 2023

встановлено на аналізаторі «Elementar vario EL cube» (Elementar Analysensys teme, Німеччина). Інфрачервону спектроскопію виконано на базі спектрометра Bruker ALPHA FT-IR із використанням модуля ALPHA-T (Brukeroptics, Німеччина). Спектри ^{1}H-ЯМР записано на спектрометрі «Varian-Mercury 400» (Varian, США) із використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту в розчині диметилсульфоксиду-d_6. Хроматограф «Agilent 1260 Infinity HPLC» із спектрометром «Agilent 6120» (Agilent, PaloAlto, США) дав змогу одержати хромато-мас спектри (метод іонізації – електроспрей (ESI)).

Застосування *in silico* методів здійснювали за допомогою таких програмних інструментів як AutoDock Vina, Biovia Discovery Studio, HyperChem 7.5, OpenBabel.

Як вихідну речовину було використано теофілін (**1**), який у реакції взаємодії з проп-1-іл хлороацетатом у середовищі диметилформаміду (ДМФА) у присутності натрію гідрогенкарбонату було перетворено в проп-1-іл 2-(теофілін-7-іл)ацетат (**2**). Далі в середовищі етанолу проведено гідразиноліз (рисунок). У подальшому за дії на гідразид (**3**) карбону дисульфіду в лужному середовищі було одержано відповідний карбодитіоат **(4)**, за допомогою якого під час наступного гідразинолізу було сформовано 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофілін (**5**). Наступний етап передбачав використання ароматичних карбонових кислот, що в процесі взаємодії з тіолом (**5**) дало змогу синтезувати теофіліновмісні триазолотіазоли (**6–12**). Реакцію здійснювали в середовищі фосфору оксихлориду. Реакційне середовище нагрівали на водяному огрівнику впродовж 6 год. Після охолодження суміш виливали на кригу. Утворений осад відфільтровували, промивали водою. Одержані таким чином продукти реакції кристалізували зі суміші пропан-2-ол–ДМФА (1:2).

*7-((6-Арил-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (**6–12**)*. До 0,01 моль тіолу (**5**) додають 0,01 моль відповідної карбонової кислоти (бензенова, 2-метоксибензенова, 3-метоксибензенова, 2-бром-5-метоксибензенова, 2-бром-4-флуоробензенова, 2-хлор-4-нітробензенова, 2-бром-5-нітробензенова) та 15 мл $POCl_3$ та нагрівають 3 год за температури 80 ºС. Після охолодження розчин виливають на кригу. Одержану речовину відфільтровують та промивають водою. Для аналізу сполуки кристалізують із концентрованої кислоти етанової. Білі (**6–8**), жовті (**9**, **10**), яскраво-жовті (**11**, **12**) кристалічні речовини. Практично нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

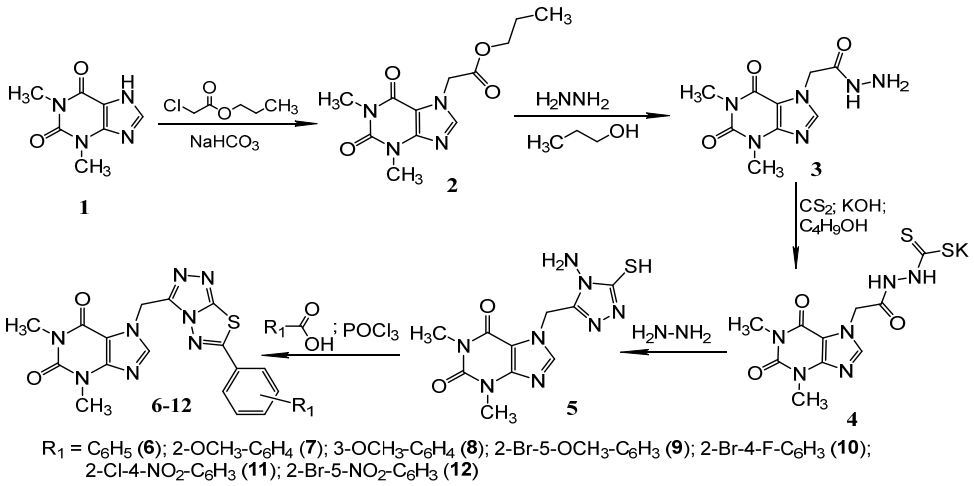


Рис. **Схема синтезу 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил) теофілінів**

Результати дослідження та обговорення

Синтезовані 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил)теофіліни – білі або жовті кристалічні речовини, малорозчинні у 1,4-діоксані та низькомолекулярних одноатомних спиртах, розчинні в ДМФА та ДМСО, практично нерозчинні у воді. Будову одержаних сполук підтверджено елементним аналізом, хромато-мас-спектрометрією, методами ІЧ- та ^{1}Н-ЯМР спектроскопії. Наприклад, в слабопольній частині ^{1}Н-ЯМР спектра сполуки **6** фіксується синглетний сигнал при 8,07 м. ч., який утворюється протоном у 8 положенні теофілінового фрагмента. Ароматична зона спектра представлена двома мультиплетами: перший формується протонами в *орто*-положенні фенільного замісника при 7,95–7,87 м. ч., другий – за участю протонів у *мета*- та *пара*-положеннях фенільного замісника при 7,57–7,44 м. ч. При зміщенні в сильнопольну частину спостерігається двопротонний дублет метиленового фрагмента при 5,15 м. ч. Метильні групи у першому та третьому положеннях ксантинового фрагмента є відповідальними за появу двох синглетних сигналів відповідно при 3,37 м. ч. та при 3,48 м. ч.

В ІЧ-спектрі спостерігаються симетричні та асиметричні валентні коливання С-Н групи фенільного замісника в інтервалі 3 088–3 067 см$^{-1}$, карбонільної групи при 1 640 см$^{-1}$, С=N зв'язку при 1 600 см$^{-1}$ та зв'язків С-S-С групи в інтервалі 667–594 см$^{-1}$.

7-((6-Феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (6). Вихід: 65%; $T_{пл}$ 256–258 ºС. ^{1}Н ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,07 (с, 1Н, Н-8, теофілін), 7,95–7,87 (м, 2Н, Н-2, 6, C_6H_5), 7,57–7,44 (м, 3Н, Н-3, 4, 5, C_6H_5), 5,15 (д, *J* = 2,4, 2Н, CH_2), 3,48 (с, 3Н, C^3H_3), 3,37 (с, 3Н, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 3088 (Ar-CH), 3076 (Ar-CH), 3067 (Ar-CH), 1640 (C=O), 1600 (C=N), 667 (C-S-C), 594 (C-S-C). ESI-MS: m/z = 395 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{14}N_8O_2S$: розраховано (%) – С 51,77; Н 3,58; N 28,41; S 8,13; знайдено (%) – С 51,90; Н 3,57; N 28,48; S 8,11.

7-((6-(2-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил) теофілін (7). Вихід: 74%; $T_{пл}$ 278–280 ºС. ^{1}Н ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,04 (с, 1Н, Н-8, теофілін), 7,94 (дд, *J* = 6,9, 2,3, 1Н, Н-6, 2-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7,49 (т, *J* = 7,8, 1Н, Н-4, 2-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7,19–7,07 (м, 2Н, Н-3, 5, 2-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 5,19 (д, *J* = 2,2, 2Н, CH_2), 4,03 (с, 3Н, 2-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 3,48 (с, 3Н, C^3H_3), 3,39 (с, 3Н, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1645 (C=O), 1610 (C=N). ESI-MS: m/z = 425 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{18}H_{16}N_8O_3S$: розраховано (%) – С 50,94; Н 3,80; N 26,40; S 7,55; знайдено (%) – С 50,80; Н 3,79; N 26,46; S 7,57.

*7-((6-(3-Метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)-метил) теофілін (8).*Вихід: 79%; $T_{пл}$ 267–269 ºС. ^{1}Н ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,04 (с, 1Н, Н-8, теофілін), 7,58 (д, *J* = 7,3, 1Н, Н-6, 3-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7,50–7,42 (м, 2Н, Н-2, 5, 3-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7,09 (дд, *J* = 8,0, 2,2, 1Н, Н-4, 3-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 5,16 (д, *J* = 2,2, 2Н, CH_2), 3,85 (с, 3Н, 3-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 3,48 (с, 3Н, C^3H_3), 3,39 (с, 3Н, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1643 (C=O), 1590 (C=N). ESI-MS: m/z = 425 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{18}H_{16}N_8O_3S$: розраховано (%) – С 50,94; Н 3,80; N 26,40; S 7,55; знайдено (%)– С 50,81; Н 3,81; N 26,45; S 7,53.

7-((6-(2-Бромо-5-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл) метил)теофілін (9). Вихід: 66%; $T_{пл}$ 234–236 ºС. ^{1}Н ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,02 (с, 1Н, Н-8, теофілін), 7,71 (д, *J* = 8,1, 1Н, Н-3, 2-Br-5-OCH_3-$C_6\underline{H}_3$), 7,34 (д, *J* = 7,8, 1Н, Н-6, 2-Br-5-OCH_3-$C_6\underline{H}_3$), 6,89 (дд, *J* = 8,0, 2,8, 1Н, Н-4, 2-Br-5-OCH_3-$C_6\underline{H}_3$), 5,18 (д, *J* = 2,5, 2Н, CH_2), 3,79 (с, 3Н, 2-Br-5-$OC\underline{H}_3$-C_6H_3), 3,47 (с, 3Н, C^3H_3), 3,38 (с, 3Н, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1642 (C=O), 1605 (C=N). ESI-MS: m/z = 504 $[M+H]^+$. Елементний аналіз

для $C_{18}H_{15}BrN_8O_3S$: розраховано (%) – C 42,95; H 3,00; N 22,26; S 6,37; знайдено (%) – C 43,05; H 3,01; N 22,20; S 6,35.

7-((6-(2-Бромо-4-флуорофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (10). Вихід: 75%; $T_{пл}$ 271–273 ºС. ^{1}H ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,06 (с, 1H, H-8, теофілін), 7,78 (д, *J* = 7,8, 1H, H-6, 2-Br-4-F-C_6H_3), 7,46 (дд, *J* = 11,4, 2,2, 1H, H-3, 2-Br-4-F-C_6H_3), 7,12 (дд, *J* = 8,6, 3,4, 1H, H-5, 2-Br-4-F-C_6H_3), 5,17 (д, *J* = 2,2 Hz, 2H, CH_2), 3,48 (с, 3H, C^3H_3), 3,38 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1645 (C=O), 1610 (C=N). ESI-MS: m/z = 492 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}BrFN_8O_2S$: розраховано (%) – C 41,56; H 2,46; N 22,81; S 6,53; знайдено (%) – C 41,45; H 2,47; N 22,74; S 6,55.

7-((6-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)-теофілін (11). Вихід: 76%; $T_{пл}$ 217–219 ºС. ^{1}H ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,39 (д, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-3, 2-Cl-4-NO_2-C_6H_3), 8,32 (д, *J* = 1,9 Hz, 1H, H-8, теофілін), 8,22 (дд, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 1H, H-5, 2-Cl-4-NO_2-C_6H_3), 7,95 (д, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-6, 2-Cl-4-NO_2-C_6H_3), 5,11 (д, *J* = 2,4 Hz, 2H, CH_2), 3,47 (с, 3H, C^3H_3), 3,41 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1645 (C=O), 1590 (C=N). ESI-MS: m/z = 473,5 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}ClN_9O_4S$: розраховано (%) – C 43,09; H 2,55; N 26,60; S 6,77; знайдено (%) – C 42,97; H 2,54; N 26,67; S 6,80.

7-((6-(2-Бромо-5-нітрофеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілін (12). Вихід: 58%; $T_{пл}$ 240–242 ºС. ^{1}H-ЯМР, *δ (м. ч.), J (Гц)*: 8,40 (д, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-6, 2-Br-5-NO_2-C_6H_3), 8,23 (дд, *J* = 8,3, 2,6, 1H, H-4, 2-Br-5-NO_2-C_6H_3), 8,04 – 7,96 (м, 2H, H-4, 2-Br-5-NO_2-C_6H_3; H-8, теофілін), 5,11 (д, *J* = 2,5 Hz, 2H, CH_2), 3,49 (с, 3H, C^3H_3), 3,38 (с, 3H, C^1H_3). ІЧ (*ν*, *см$^{-1}$*): 1643 (C=O), 1595 (C=N). ESI-MS: m/z = 519 $[M+H]^+$. Елементний аналіз для $C_{17}H_{12}BrN_9O_4S$: розраховано (%) – C 39,40; H 2,33; N 24,32; S 6,19; знайдено (%) – C 39,51; H 2,32; N 24,26; S 6,21.

Докінгові дослідження демонструють, що найбільшу вірогідність вплинути на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) виявляє сполука **10** (табл. 1).

Таблиця 1

Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із циклооксигеназою-2

№	$*E_{min}$	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-7,4	7	-4,1	10	-8,1
6	-4,5	8	-7,0	11	-7,5
Целекоксиб	-8,4	9	-7,0	–	–

Примітка: $*E_{min}$ – мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Серед значного різноманіття зв'язків, які утворює ця сполука з активним сайтом протеїну, можна зазначити такі: 1) міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок, який реалізується за участю нітрогрупи та залишку аргініну (далі – ARG)A: 514; 2) карбон–гідроген взаємодія, яка формується за участю NO_2-групи 3-нітрофенільного замісника і піразолового фрагмента при контакті зі залишками гістидину (далі – HIS)A: 90 та тирозину (далі – TYR)A: 356; 3) π-аніонна взаємодія відбувається за участі піримідинового фрагмента та залишку глутамінової кислоти (далі – GLU)A: 525; 4) π-донорна воднева взаємодія відбувається при активній участі тіадіазолового фрагмента та залишку TYRA: 356; 5) π-взаємодія виникає при наближені ксантинового фрагмента до залишків аланіну (далі – ALA)A: 528 та ARGA: 121, триазолотіадіазолового фрагмента до залишків ALAA: 528, валіну (далі – VAL)A: 117, VALA: 350, лейцину (далі – LEU)A: 360, LEUA: 532, 3-нітрофенільного заміс-

ника до залишків LEUA: 353 та VALA: 524. Зазначену тезу щодо перспективності дослідження у майбутньому цієї сполуки також булу підтверджено кількісним значенням спорідненості до активного центру цього ферменту, яке становило – 8,1 ккал/моль (табл. 2). Порівняння з результатами докінгу целекоксибу дало змогу встановити, що природа зв'язків синтезованих лігандів з активним центром ЦОГ-2 у більшості випадків така сама як і у стандартного ліганду. Одночасно, кількість зв'язків, які формуються целекоксибом, більша, ніж у випадку синтезованих речовин.

Аналіз докінгових досліджень дав змогу виявити найбільш перспективну сполуку, яка вірогідно зможе чинити вплив на активність ланостерол 14α-деметилази (табл. 2).

Таблиця 2

Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук із ланостерол 14α-деметилазою

№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-10,1	7	-9,6	10	-9,2
6	-9,6	8	-9,8	11	-10,1
Кетоконазол	-10,1	9	-10,2	–	–

Такою речовиною виявилася сполука **9**, яку відрізняє широкий спектр можливих взаємодій з активним центром ферменту. Наприклад, міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок формується за участю 4-флуоро-фенільного замісника та залишку треоніну (далі – THR)A: 264. π-Донорний водневий зв'язок реалізується за участю тіадіазинового фрагмента та залишку цистеїну (CYS)A: 394. Також необхідно зазначити формування π-σ-взаємодії, яка може виникнути за участю триазолового фрагмента та залишку LEUA: 321. У свою чергу, зазначена взаємодія посилюється різними формами стекінгових стикувань за участю 4-флуорофенільного замісника та залишку THRA: 260, а також імідазольного фрагмента та залишку фенілаланіну (далі – PHE)A: 255. Доповнюють стабільність зв'язування в активній зоні ферменту π-алкільні взаємодії, які утворюються за участю піримідинового фрагмента та залишку ALAA: 256, 4-флуорофенільного замісника та фрагментів ALAA: 400, LEUA: 315 та проліну (PRO)A: 320. Також не можна не зазначити присутність π-S-взаємодії, можливість реалізації якої зумовлена наявністю передусім тіадіазольного фрагмента, що контактує зі залишком PHEA: 387, і також ксантинового фрагмента, який здатний сформувати зазначений тип взаємодії з сульфуровмісним залишком метіоніну (MET)A: 79.

Кількість зв'язків стандартного ліганду (флуконазолу), які формуються з активним сайтом ферменту, знаходиться на рівні синтезованих речовин. Водночас, природа амінокислотних залишків активного центру зазначеного ферменту, які активно долучаються до процесу взаємодії з флуконазолом та синтезованими сполуками, є досить подібною.

Процедура молекулярного докінгу синтезованих лігандів до кінази анапластичної лімфоми дала змогу оцінити можливий вплив на активність цього ферменту. Розрахунки значень мінімальної енергії взаємодії синтезованих сполук із кіназою анапластичної лімфоми демонструють вірогідну можливість формування спорідненості до зазначеного ферменту (табл. 3). E_{min} для найперспективнішої речовини становить -8,9 ккал/моль (**10**). Результати розглянемо на прикладі цієї сполуки. Природа амінокислотних залишків та геометрія утворених зв'язків є подібною до стандартного ліганду. Але кількість взаємодій порівняно менша. Можна зазначити

формування π-алкіл взаємодії, яка відбувається за участю 3-нітрофенільного замісника та тіадіазольного фрагмента у зв'язку з залишками ALAA: 1148, LEUA: 1256 і LEUA: 1122. Додатково 3-нітрофенільний замісник сприяє виникненню π-σ-взаємодії, яка реалізується за участю залишку VALA: 1130. Підсилює зазначені взаємодії метильний замісник теофілінового фрагмента, який утворює карбон–гідроген взаємодію зі залишками ALAA: 1200 та гліцину (GLY)A: 1201.

Таблиця 3

Енергетичні значення міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук з анапластичної лімфоми кіназою

№	E_{min}	№	E_{min}	№	E_{min}
5	-7,6	7	-8,0	10	-8,9
6	-7,6	8	-8,2	11	-8,1
Кризотиніб	-9,4	9	-7,7	–	–

Висновки

1. Досліджено умови та відтворено поетапне одержання 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. Доведено будову та визначено властивості синтезованих сполук.

2. Методом молекулярного докінгу виявлено сполуки для подальшої перевірки біологічного потенціалу.

Список використаної літератури

1. *Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al.* Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14α-demethylase inhibitors // J. Chem. – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. https://doi.org/10.1155/2017/9387102

2. *Othman A. A., Kihel M., Amara S.* 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arabian J. Chem. –2019. – V. 12, Iss. 7. – P. 1660–1675. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003

3. *Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al.* Synthesis, Physicochemical Properties, and Diuretic Activity of 8-Amino-Substituted 7-Ethyltheophyllines // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y

4. *Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al.* Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R_1-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2021. – V. 45, Iss. 3. – P. 504–514. https://doi.org/10.33483/jfpau.939418

5. *Safonov A.* Method of synthesis novel *N*'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 2. – P. 242–252. https://doi.org/10.33483/jfpau.580011

6. *Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N.* Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1*H*-tetrazole moiety // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 1. – P. 70–88. https://doi.org/10.33483/jfpau.574001

7. *Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T.* Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2022. – V. 46, Iss. 2. – P. 308–321. https://doi.org/10.33483/jfpau.971602

8. *Ismail M., Mohamady S., Samir N., Abouzid K.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents // ACS Omega. – 2020. – V. 5. – P. 20170–20176. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829

9. *Fedotov S. O., Hotsulia A. S.* Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol // Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice. – 2021. – V. 14 (3). – P. 268–274. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176

10. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // Asian J. Res. Chem. – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038

References

1. *Can N. Ö., Acar Ç. U., Sağlık B. N. et al.* Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14α-demethylase inhibitors // J. Chem. – 2017. – Article ID 9387102. – 15 p. https://doi.org/10.1155/2017/9387102

2. *Othman A. A., Kihel M., Amara S.* 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents // Arabian J. Chem. –2019. – V. 12, Iss. 7. – P. 1660–1675. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003

3. *Romanenko N. I., Dolhikh O. P., Ivanchenko D. G. et al.* Synthesis, Physicochemical Properties, and Diuretic Activity of 8-Amino-Substituted 7-Ethyltheophyllines // Chemistry of Natural Compounds. – 2021. – V. 57 (1). – P. 133–135. https://doi.org/10.1007/s10600-021-03297-y

4. *Shcherbyna R., Panasenko O., Polonets O. et al.* Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R_1-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2021. – V. 45, Iss. 3. – P. 504–514. https://doi.org/10.33483/jfpau.939418

5. *Safonov A.* Method of synthesis novel *N*'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 2. – P. 242–252. https://doi.org/10.33483/jfpau.580011

6. *Frolova Y., Kaplaushenko A., Nagornaya N.* Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1*H*-tetrazole moiety // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2020. – V. 44, Iss. 1. – P. 70–88. https://doi.org/10.33483/jfpau.574001

7. *Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T.* Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole // J. Faculty of Pharmacy of Ankara University. – 2022. – V. 46, Iss. 2. – P. 308–321. https://doi.org/10.33483/jfpau.971602

8. *Ismail M., Mohamady S., Samir N., Abouzid K.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents // ACS Omega. – 2020. – V. 5. – P. 20170–20176. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829

9. *Fedotov S. O., Hotsulia A. S.* Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol // Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice. – 2021. – V. 14 (3). – P. 268–274. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176

10. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic bridgehead Nitrogen atom system: review on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and its pharmacological screening // Asian J. Res. Chem. – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038

Надійшла до редакції 13 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 20 лютого 2013 р.

Х. Д. Бакумовська (https://orcid.org/0000-0002-9653-9304),
А. С. Гоцуля (https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 7-((6-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]-ТІАДІАЗОЛ-3-ІЛ) МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, синтез, властивості

А Н О Т А Ц І Я

Створення нових біологічно активних сполук є перспективним напрямом сучасної медичної хімії. Важливе місце у зазначеному процесі займають гетероциклічні системи. Серед них необхідно виділити 1,2,4-триазол та ксантин, наявність яких у структурі відомих лікарських засобів зумовлює їхню фармакологічну активність. Поєднання в межах однієї молекули зазначених гетероциклів може призвести до посилення наявного біологічного ефекту або появи нових корисних властивостей.

Метою роботи був синтез нових теофіліновмісних похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей та предиктивне дослідження біологічного потенціалу.

Об'єктами дослідження виступили 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил) теофіліни, які було одержано шляхом конденсації вихідного 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-теофіліну з ароматичними карбоновими кислотами (бензенова, 2-метоксибензенова, 3-метоксибензенова, 2-бром-5-метоксибензенова, 2-бром-4-флуоробензенова, 2-хлор-4-нітробензенова, 2-бром-5-нітробензенова) у середовищі фосфору оксихлориду за нагрівання. Формування структури проміжного 7-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофіліну відбувалося шляхом багато-

стадійної хімічної трансформації 1,3-диметилксантину. Структуру синтезованих речовин доведено елементним аналізом, ^{1}H ЯМР та ІЧ-спектроскопією, а їхню індивідуальність встановлено хромато-мас-спектрометрією.

Доцільність подальших біологічних досліджень попередньо оцінено *in silico* методом, а саме молекулярним докінгом. Як модельні ферменти було використано циклооксигеназу-2, ланостерол 14α-деметилазу та анапластичної лімфоми кіназу. Найімовірнішою активністю, наявність якої є досить вірогідною в ряду синтезованих сполук, є протигрибкова. Особливо перспективно в цьому контексті виглядає 7-((6-(2-бромо-5-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил) теофілін, який за показниками енергії міжмолекулярних взаємодій із ланостерол 14α-деметилазою перевищує кетоконазол.

K. D. Bakumovska (https://orcid.org/0000-0002-9653-9304),
A. S. Hotsulia (https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)
Zaporizhzhia State Medical University

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 7-((6-ARYL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZOL-3-YL) METHYL)THEOPHYLLINES

Key words: 1,2,4-triazole, theophylline, synthesis, properties

A B S T R A C T

The creation of new biologically active compounds is a promising area of modern medicinal chemistry. Heterocyclic systems play an important role in this process.Among them, it is necessary to note 1,2,4-triazole and xanthine, the presence of which in the structure of known medicines determines their pharmacological activity. The combination of these heterocycles within a single molecule can lead to the enhancement of the existing biological effect or the emergence of new useful properties.

The aim of the work has been to synthesize new theophylline-containing 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives, study their physicochemical properties and predictive study of their biological potential.

The research objects have been the 7-((6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazol-3-yl)methyl) theophylline, which were obtained by condensation of the starting 7-((4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)theophylline with aromatic carboxylic acids (benzoic,2-methoxybenzoic, 3-methoxybenzoic, 2-bromo-5-methoxybenzoic,2-bromo-4-fluorobenzoic, 2-chloro-4-nitrobenzoic, 2-bromo-5-nitrobenzoic) in phosphorus oxychloride medium under heating. The structure of the intermediate 7-((4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)theophylline was formed by a multistep chemical transformation of 1,3-dimethylxanthine. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by elemental analysis, ^{1}H NMR and IR spectroscopy, their individuality has been established by chromatography-mass spectrometry.

The feasibility of further biological research has been preliminarily assessed by an *in silico* method, in particular, molecular docking. Cyclooxygenase-2, lanosterol 14α-demethylase and anaplastic lymphoma kinase have been used as model enzymes. The most likely activity, which is quite probable in a number of synthesized compounds, is antifungal. In this context, 7-((6-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophylline looks particularly promising, as it exceeds ketoconazole in terms of the energy of intermolecular interactions with lanosterol 14α-demethylase.

Електронна адреса для листування з авторами: andrey.goculya@gmail.com
(Гоцуля А. С.)

УДК 615.454.1.01;355.72 DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.07

А. М. СОЛОМЕННИЙ [1] (https://orcid.org/0000-0002-9562-8321), канд. фарм. наук, доцент,
А. О. ДРОЗДОВА [2] (https://orcid.org/0000-0001-8301-7497), д-р фарм. наук, проф.
[1] Українська військово-медична академія, м. Київ
[2] Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ КРІОГЕЛЮ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

Ключові слова: кріогель, технологія, лідокаїну гідрохлорид, декаметоксин

A. M. SOLOMENNYI [1] (https://orcid.org/0000-0002-9562-8321),
A. O. DROZDOVA [2] (https://orcid.org/0000-0001-8301-7497)
[1] Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv
[2] Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF RECEIVING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF A CRYOGEL WITH LIDOCAIN HYDROCHLORIDE AND DECAMETOXIN

Key words: cryogel, technology, lidocaine hydrochloride, decamethoxine

Значні досягнення в лікуванні ран пов'язані з упровадженням у медичну практику антисептиків та антибіотиків [1]. Однак поява стійких форм мікроорганізмів [2, 3, 4] значно ускладнює лікування ран та до сих пір залишається актуальною і невирішеною проблемою, що набуває соціально-економічної значимості [1]. Це, у свою чергу, зумовлює пошук клініцистами нових способів лікування ран за рахунок розширення арсеналу засобів антимікробної дії [2, 5]. Сучасні засоби для лікування ран розроблено на основі знань про їх фазове загоєння. Основним принципом лікування ран є створення й підтримання вологого середовища, стабільної температури, абсорбція надлишкового ексудату, мінімізація ризику сенсибілізації, збільшення інтервалів між перев'язками, легке видалення з поверхні рани покриттів [6, 7].

Вищеперераховані властивості характерні для кріогелю – надмакропористого гідрогелю, що утворюється за мінусової температури шляхом полімеризації мономерів або кріогелеутворенням олігомерів без використання токсичних органічних розчинників і з контрольованими текстурними, структурними характеристиками [1, 8, 9].

Ці матеріали забезпечують необхідну площу поверхні, достатню для кріплення і проліферації клітин; поліпшену передачу кисню, речовин і видалення продуктів метаболізму [10, 11]. Перевагою кріотехнології є те, що цей метод дає змогу уникнути необхідності видалення пароутворювача [12].

Отже, **метою** нашого дослідження стало обґрунтування складу кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином на основі виконаних фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних методів дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стали модельні зразки (№№ 1–10) із різним вмістом лідокаїну гідрохлориду, декаметоксину та допоміжних речовин. Застосовували фармакотехнологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні методи дослідження.

© А. М. Соломенний, А. О. Дроздова, 2023

Результати дослідження та обговорення

Попередніми дослідженнями [11] нами було встановлено, що для отримання полімерної плівки завтовшки 3,5 мм і діаметром 98 мм необхідно взяти 30 г полімерної маси. Тривалість часу заморожування зразків становить 8 год за температури -20 °С (час заморожування – 8 год), а розморожування – 44–45 хв за кімнатної температури (20 °С).

Таким чином, на основі здійснених нами математичних розрахунків обґрунтовано концентрацію полівінілового спирту (ПВС) (15%), товщину полімерної плівки (0,35 мм), масу, діаметр полімерної плівки (98 мм), відсоток усадки (2%), час заморожування (8 год за температури -20 °С) і розморожування (44–45 хв за кімнатної температури – 20 °С).

Представленим етапом наших досліджень стало вивчення технологічних і біофармацевтичних факторів створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином.

З метою підтвердження даних, отриманих математичними розрахунками [11], нами одержано зразки, які наведено в табл. 1. Зазначені концентрації лідокаїну гідрохлориду та декаметоксину є орієнтовними та у подальшому потребують обґрунтування залежно від певних фармацевтичних факторів – способу та порядку введення тощо.

У модельних зразках постійними залишилися: час заморожування (8 год), розморожування (45 хв), температура заморожування (-20 °С), маса пропіленгліколю (ПГ) та розчину ПВС (15%). При цьому нами не витримано кількість полімерної маси (розрахунками доведено, що кількість полімерної маси має дорівнювати 30 г [11]).

Необхідно зазначити, що за різної маси полімерного розчину та за постійного діаметра чашки Петрі 100 мм можна отримати полімерну плівку різної товщини. Крім того, на товщину полімерної плівки впливає і вид полімеру. На підставі нашого досвіду необхідно зазначити, що товщина полімерної плівки збільшується по мірі додавання до маси полімерів натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ), карбоксиметилцелюлози (КМЦ), а також і ПГ. Абсорбція рідини за різної товщини плівки відбувається по-різному. Тому під час виконання дослідження буде розраховано відсоток абсорбованої рідини.

Таблиця 1

Склад модельних зразків

Показники	Номер зразка / кількість, г									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ПВС 15%	20,0	20,0	20,0	20,0		10,0	10,0	20,0	20,0	20,0
КМЦ 3%				10,0	10,0	10,0				
Na-КМЦ 3%					10,0		10,0			
ПГ			10,0		10,0	10,0	10,0	7,0	10,0	10,0
Лідокаїну гідрохлорид		0,4		0,4		0,4				0,4
Декаметоксин							0,03		0,03	0,03

Перш за все, нами перевірено сумісність як розчинів полімерів, так і розчинів полімерів із лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, як безпосередньо після виготовлення, так і через інтервал часу (3 та 24 год) за кімнатної температури. Час спостереження 3 год зумовлено тим, що полімерні маси навіть за кімнатної температури завдяки конвекції та температурі повітря втрачають вологу і поступово в полімерній масі йде процес плівкоутворення. А через 24 год утворюються полімерні плівки. Якщо через 24 год не спостерігається утворення полімерної плів-

ки або утворюється плівка, яка за якістю (фізико-механічними характеристиками) не відповідає вимогам, які висуваються до полімерних плівок [13, 14], такі зразки нами будуть відбраковані.

Перевірку сумісності було здійснено за показниками: однорідність, розшарування, зміна кольору, запах, агрегація частинок, осад. За результатами досліджень нами встановлено, що всі зразки є однорідними без ознак розшарування, не спостерігаються будь-які зміни (агрегація частинок, осад, запах).

Всі отримані експериментальні зразки було вміщено на 8 год у холодильник за температури –20 °С. Потім зразки залишали за кімнатної температури на 45 хв для розморожування. Після розморожування зразків полімерні плівки розмірами 1×1 см відважували, вивчали абсорбцію та десорбцію їх протягом 96 год.

Результати експериментальних досліджень наведено на рис. 1 і 2.

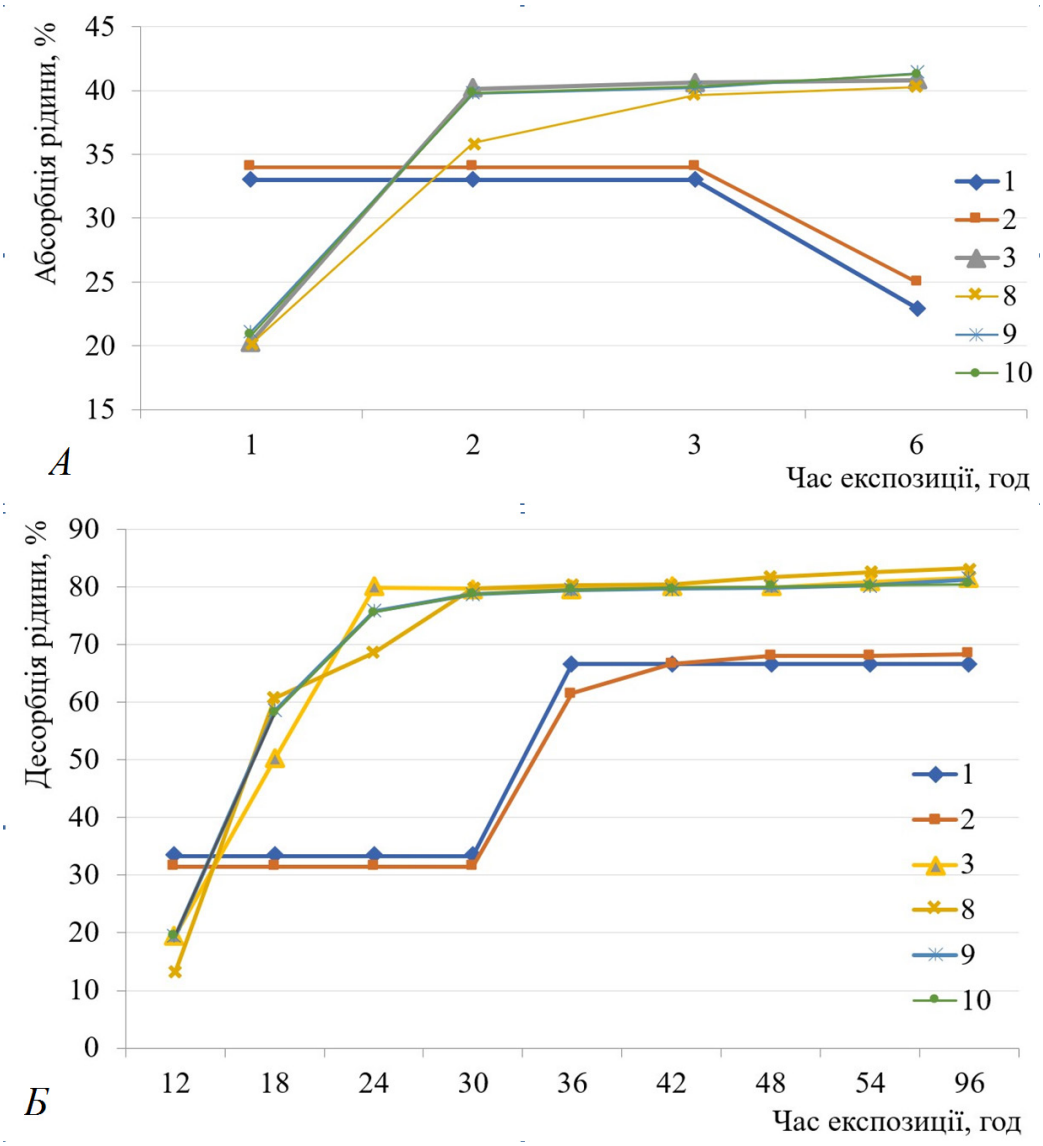


Рис. 1. **Графік абсорбції (*А*) і десорбції (*Б*) зразків №№ 1–3 і №№ 8–10** (номери відповідають номерам модельних зразків у табл. 1)

Порівняльна оцінка кількості абсорбованої рідини зразками 1 (33%) і 2 (34%) практично не відрізняється між собою. Тобто лідокаїну гідрохлорид не впливає на процес абсорбції рідини.

Кількість абсорбованої рідини через 2 год збільшується у зразках 3 від 20,31% (через 1 год) до 40,13% (через 2 год). Це зумовлено наявністю у зразку № 3 ПГ, що надає йому еластичності і пластичності. Крім того, завдяки ПГ полімерна маса збільшується від 20,0 г до 30,0 г, що також сприяє збільшенню абсорбції зразка.

Зразки 3 і 8 відрізняються між собою кількістю ПГ. Однак, концентрація ПГ (33,33% і 25,93% відповідно) не впливає на абсорбційну здатність зразків.

Зразки 3, 9 і 10 відрізняються між собою наявністю/відсутністю активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Показано, що АФІ не впливають на абсорбційну здатність зразків. Значення показників абсорбційної здатності зразків не відрізняються між собою.

Зшиті полімерні кріогелі містять велику кількість пор, які займають основну частину об'єму зразка. Така структура кріогелів дає можливість рідині до швидкої сорбції в напрямку центру матриці за рахунок капілярних сил, що і визначає їх швидке набухання незалежно від розміру матеріалу. Однак кількість рідини, яка поглинається матеріалом, невелика. Рівновага при набуханні спостерігається у межах від 2-х до 5-ти годин. З 5-ї до 12-ї год експозиції відбувається десорбція. Тобто через 12 год експозиції в матеріалі залишається така сама кількість рідини, яку було абсорбовано протягом 1 год.

Через 12 год експозиції починається процес десорбції, який продовжується протягом 96 год. Тобто можна припустити, що впродовж 96 год буде відбуватися вивільнення АФІ. Отже, фармацевтична композиція завдяки основі буде мати пролонговану дію.

Порівняльний аналіз показників абсорбції зразків №№ 1 і 2; 3 і 8; 3, 9 і 10 доводить, що значення показників цих зразків практично не відрізняються. Процеси десорбції зразків аналогічні процесам їх абсорбції.

Вивчення процесу абсорбції та десорбції зразків №№ 4–7 (рис. 2, *А*) показало, що максимальна кількість рідини поглинається зразком 7 упродовж 30 год і протягом 24 год спостерігається абсорбція на рівні 100,35 (зразок № 5).

Зразки 4 і 6 відрізняються між собою кількістю 15%-го розчину ПВС, наявністю ПГ у зразку № 6. Абсорбція рідини зразка № 6 перевищує абсорбцію зразка № 4, що, на наш погляд, пов'язано з наявністю ПГ.

Порівняльні дослідження рис. 1 і 2 підтверджують наше припущення, що наявність у кріогелі ПГ підвищує абсорбцію зразками рідини. Тобто, пролонгація дії в композиції залежить зокрема і від наявності ПГ у складі зразка. Всі зразки за показником абсорбції рідини можна розташувати у такій послідовності: $4 < 6 < 5 < 7$, а десорбції – $7 > 5 > 6 > 4$.

Із рис. 1 випливає, що криві 3, 8, 9 і 10 практично співпадають. Це відноситься як до процесу абсорбції, так і десорбції. Активна фаза абсорбції спостерігається до 2 год і до 6 год йде рівномірне поглинання рідини. Із 12 год починається стадія десорбції – криві лінії рівномірні. З огляду на те, що зразок № 10 відрізняється від зразків №№ 3, 8 і 9 наявністю АФІ, нами для подальших досліджень обрано склад зразка № 10.

Якщо порівнювати сорбційну активність зразків на рис. 1 і 2, можна стверджувати, що зразки 3, 8, 9 і 10 поглинають рідину рівномірно впродовж тривалого часу. Враховуючи стабільну абсорбційну активність, для подальших досліджень обрано зразок № 10.

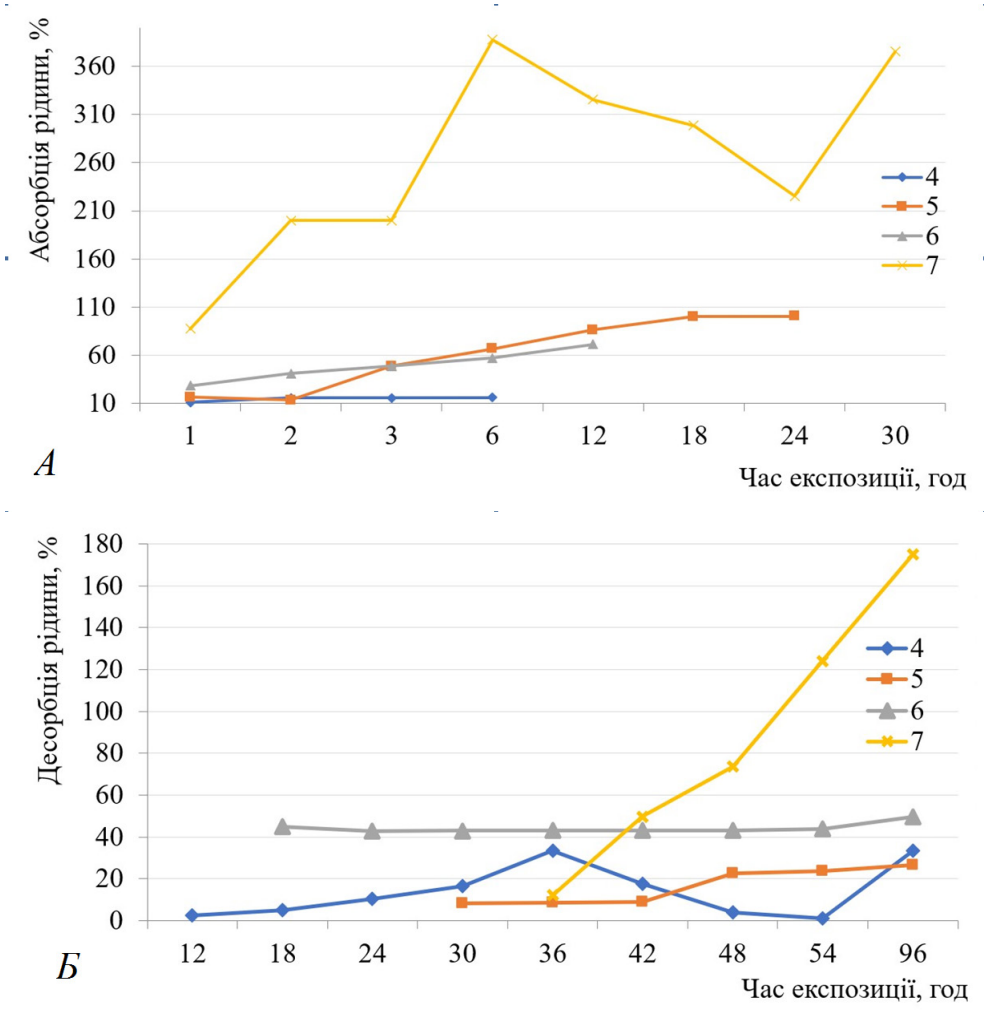


Рис. 2. **Графік абсорбції (*А*) і десорбції (*Б*) зразків №№ 4–7**
(номери відповідають номерам зразків у табл. 1)

Повторне заморожування кріогелю. Згідно з даними літератури [15] особливостями кріогелів є підвищення їхньої жорсткості в результаті багаторазового заморожування і розморожування.

Нами було здійснено повторне заморожування зразка № 10 і вивчено його сорбційну здатність. Після розморожування зразок (протягом 47–48 хв) повторно заморожували протягом 8 год. Результати дослідження наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Показники полімерної плівки після заморожування (n = 5, P – 95%)

Показники	Заморожування при -20 °С протягом, год		Без заморожування
	8	8	
	однократне заморожування	повторне заморожування	
Діаметр, мм	94,01 ± 3,07	93,23 ± 3,64	89,11 ± 2,31
Товщина, мм	1,90 ± 0,01	1,86 ± 0,02	1,42 ± 0,02
Маса, г	13,65 ± 1,21	13,12 ±1,91	9,0 ± 1,09

У табл. 2 наведено дані після повторного заморожування порівняно з даними після однократного заморожування і без заморожування. Встановлено, що у разі повторного заморожування зменшується діаметр зразка, зменшується товщина та маса полімерної плівки. Тобто відбувається ущільнення системи, що, в свою чергу, буде впливати на фізико-механічні показники плівки – зменшується еластичність, збільшується жорсткість. Однак збільшення жорсткості у цих зразків не призводить до крихкості.

Перед повторним заморожуванням полімерній плівці можна надати необхідну геометричну форму. Такі плівки можна використовувати, наприклад, в ендопротезуванні.

Результати дослідження наведено на рис. 3.

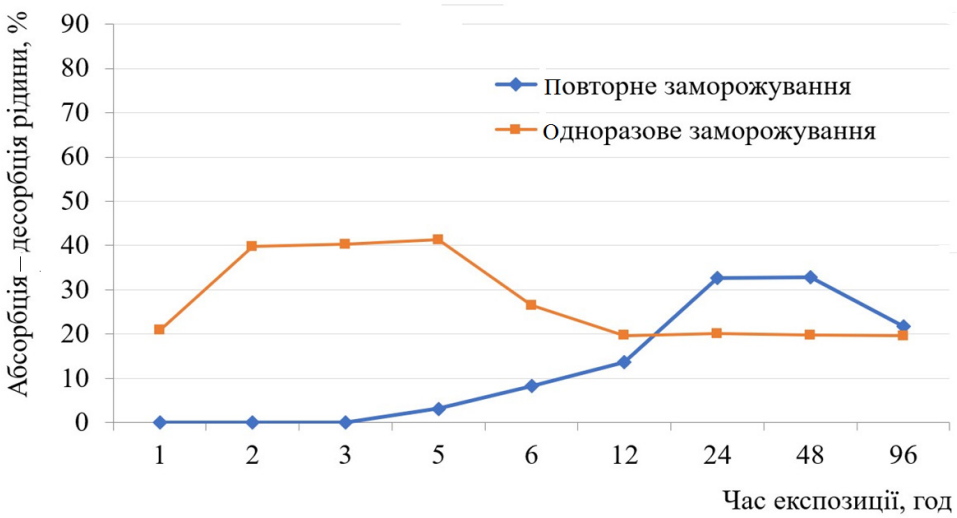


Рис. 3. **Графік абсорбції–десорбції зразка № 10**
(номер відповідає номеру зразка в табл. 1)

Кріогенний вплив на полімерну масу, яка складається з системи «Вода–ПВС», дає змогу в широких межах змінювати властивості системи. Залежно від сфери застосування кріогелю можна врегулювати кратність кріогенного впливу на цю систему.

Висновки

1. У ході експериментальних досліджень вивчено технологічні і біофармацевтичні фактори створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином.

2. Перевірку сумісності було здійснено за показниками: однорідність, розшарування, зміна кольору, запах, агрегація частинок, осад. Встановлено сумісність інгредієнтів у всіх досліджуваних зразків (№№ 1–10), зразки однорідні без ознак розшарування, не спостерігалось агрегації частинок, осаду, запаху.

3. Дослідження свідчить, що АФІ не впливають на абсорбційну здатність досліджуваних зразків.

4. Порівняльні дослідження підтверджують припущення, що наявність у кріогелі ПГ підвищує абсорбцію зразками рідини. Тобто, пролонгація дії в композиції залежить зокрема і від наявності ПГ у складі зразка, що підтверджено дослідженнями абсорбції.

5. На підставі комплексних фармакотехнологічних досліджень для подальшого розроблення препарату обрано зразок № 10 (лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; ПВС 15%-й – 20,0; ПГ – 10,0).

Список використаної літератури

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

2. *Кондратюк В. М.* Оцінка резистентності до антимікробних препаратів штамів *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*, що контамінують бойові поранення кінцівок // Травма. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 68–73. URL: https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5220

3. *Kovalchuk V., Kondratiuk V., Gann P. Mc et al.* The epidemiology and antibiotic resistance in *A. baumannii* isolates from military health care facilities // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 248–252. https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-02

4. *Salmanov A., Vozianov S., Kryzhevsky V. et al.* Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine // The Journal Hospital Infection. – 2019. – V. 102, Iss. 4. – P. 431–437. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.008

5. *Vlasenko I. O., Davtyan 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

6. Сітчасті пов'язки. URL: https://ranam.net/catalog/ranevye_povyazki_1/setchatye_povyazki_s_parafinom/

7. *Martin P., Nunan R.* Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing // British Journal of Dermatology. – 2015. – N 73. – P. 370–378. https://doi.org/10.11/bjd.13954

8. *Давтян Л. Л., Рева Д. В.* Обгрунтування способу введення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду до складу основи лікарських плівок // Фармац. журн. – 2016. – № 5. – С. 43–49. URL: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/74/143

9. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Застосування полімерів у технології лікарських плівок // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 369–376. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22(4)__57

10. *Phelps E. A., García A. J.* Engineering more than a cell: vascularization strategies in tissue engineering // Current Opinion in Biotechnology. – 2010. – V. 21, N 5. – P. 704–709. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.06.005

11. *Solomennyi A. M.* Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel // Pharmacophore. – 2021. – V. 12, N 5. – P. 98–105. https://doi.org/10.51847/tlEfQhySJf

12. *Dainiak M. B., Kumar A., Galaev I. Y., Mattiasson B.* Detachment of affinity-captured bioparticles by deformation macroporous hydrogel // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – V. 103, N 4. – P. 849–854. https://doi.org/10.1073/pnas.0508432103

13. *Давтян Л. Л., Воронкіна А. С.* Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 79–82. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2018_11_1_16

14. *Козіко В. О., Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Оптимізація технологічного процесу лікарських плівок по показнику в'язкість // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2007. – Вип. 16., Кн. 1. – С. 606–611.

15. *Ремез О. С.* Кріожелювання і отримання кріогелів та кріонаноксидів – огляд останніх досягнень та перспективи // Поверхня. – 2016. – Вип. 8 (23). – С. 158–178. URL: http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/148523

References

1. *Tarasenko V. O., Davtian L. L., Volokh D. S. ta in.* Vysvitlennia okremykh aspektiv zasobiv dlia likuvannia ran i ranovoi infektsii: istoryko-evoliutsiinyi pidkhid // Fitoterapiia. Chasopys. – 2020. – № 2. – S. 43–47. https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-43

2. *Kondratiuk V. M.* Otsinka rezystentnosti do antymikrobnykh preparativ shtamiv Acinetobacter baumannii ta Pseudomonas aeruginosa, shcho kontaminuiut boiovi poranennia kintsivok // Travma. – 2017. – T. 18, № 1. – S. 68–73. URL: https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5220

3. *Kovalchuk V., Kondratiuk V., Gann P. Mc et al.* The epidemiology and antibiotic resistance in *A. baumannii* isolates from military health care facilities // Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. – 2018. – T. 22, № 2. – S. 248–252. https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(2)-02

4. *Salmanov A., Vozianov S., Kryzhevsky V. et al.* Prevalence of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance in acute care hospitals in Kyiv, Ukraine // The Journal Hospital Infection. – 2019. – V. 102, Iss. 4. – P. 431–437. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.03.008

5. *Vlasenko I. O., Davtyan 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

6. Sitchasti poviazky. URL: https://ranam.net/catalog/ranevye_povyazki_1/setchatye_povyazki_s_parafinom/.

7. *Martin P., Nunan R.* Cellular and Molecular Mechanisms of Repair in Acute and Chronic Wound Healing // British Journal of Dermatology. – 2015. – N 73. – P. 370–378. https://doi.org/10.11/bjd.13954

8. *Davtian L. L., Reva D. V.* Obgruntuvannia sposobu vvedennia dekametoksynu ta lidokainu hidrokhlorydu do skladu osnovy likarskykh plivok // Farmats. zhurn. – 2016. – № 5. – S. 43–49. URL: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/74/143

9. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Zastosuvannia polimeriv u tekhnolohii likarskykh plivok // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – 2013. – Vyp. 22, Kn. 4. – S. 369–376. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2013_22(4)__57.

10. *Phelps E. A., García A. J.* Engineering more than a cell: vascularization strategies in tissue engineering // Current Opinion in Biotechnology. – 2010. – V. 21, N 5. – P. 704–709. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.06.005

11. *Solomennyi A. M.* Mathematical substantiation of the technology of creating a pharmaceutical composition in the form of cryogel // Pharmacophore. – 2021. – V. 12, N 5. – P. 98–105. https://doi.org/10.51847/tlEfQhySJf

12. *Dainiak M. B., Kumar A., Galaev I. Y., Mattiasson B.* Detachment of affinity-captured bioparticles by deformation macroporous hydrogel // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – V. 103, N 4. – P. 849–854. https://doi.org/10.1073/pnas.0508432103

13. *Davtian L. L., Voronkina A. S.* Optymizatsiia sposobu vvedennia diiuchykh rechovyn do osnovy likarskykh plivok zalezhno vid deiakykh pereminnykh faktoriv // Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. – 2018. – T. 11, № 1. – S. 79–82. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2018_11_1_16.

14. *Koziko V. O., Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Optymizatsiia tekhnolohichnoho protsesu likarskykh plivok po pokaznyku viazkist // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – 2007. – Vyp. 16., Kn. 1. – S. 606–611.

15. *Remez O. S.* Kriozheliuvannia i otrymannia krioheliv ta krionanoksydiv – ohliad ostannikh dosiahnen ta perspektyvy // Poverkhnia. – 2016. – Vyp. 8 (23). – S. 158–178. URL: http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/148523

Надійшла до редакції 10 січня 2023 р.
Прийнято до друку 2 лютого 2023 р.

А. М. Соломенний [1] (https://orcid.org/0000-0002-9562-8321),
А. О. Дроздова [2] (https://orcid.org/0000-0001-8301-7497)
[1] Українська військово-медична академія, м. Київ
[2] Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ТЕОРЕТИКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ КРІОГЕЛЮ З ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДОМ ТА ДЕКАМЕТОКСИНОМ

Ключові слова: кріогель, технологія, лідокаїну гідрохлорид, декаметоксин

А Н О Т А Ц І Я

Сучасні засоби для лікування ран розроблено на основі знань про їх фазове загоєння. Основним принципом лікування ран є створення й підтримання вологого середовища, стабільної температури, абсорбція надлишкового ексудату, мінімізація ризику сенсибілізації, збільшення інтервалів між перев'язками, легке видалення з поверхні рани покриттів. Впровадження цього принципу покладено в основу нашого дослідження зі створення кріогелю – надмакропористого гідрогелю, що утворюється за мінусової температури шляхом полімеризації мономерів або кріогелеутворенням олігомерів без використання токсичних органічних розчинників і з контрольованими текстурними, структурними характеристиками.

Всебічне вивчення кріогелів має як теоретичний, так і практичний інтерес, оскільки вони можуть слугувати новим перспективним матеріалом у фармації для отримання нових лікарських засобів.

Метою нашого дослідження стало обґрунтування складу кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином на основі виконаних фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних методів дослідження. Як об'єкти дослідження було обрано модельні зразки (№№ 1–10) із різним вмістом лідокаїну гідрохлориду, декаметоксину та допоміжних речовин. Застосовували фармакотехнологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні методи дослідження.

У ході дослідження вивчено технологічні і біофармацевтичні фактори створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином. За результатами виконаних досліджень нами встановлено, що всі досліджувані зразки (№№ 1–10) є однорідними без ознак розшарування, не спостерігаються будь-які зміни (агрегація частинок, осад, запах). Зразки №№ 3, 9 і 10 відрізняються між собою наявністю/відсутністю АФІ. Показано, що АФІ не впливають на абсорбційну здатність досліджуваних зразків. Порівняльні дослідження стверджують наше припущення, що наявність у кріогелі пропіленгліколю підвищує абсорбцію рідини зразками. Тобто, пролонгація дії в композиції залежить зокрема і від наявності пропіленгліколю у складі зразка. Отже встановлено, що фармацевтична композиція завдяки основі буде мати пролонговану дію. Для подальших досліджень нами було обрано зразок № 10 (лідокаїну гідрохлорид – 0,4; декаметоксин – 0,03; ПВС 15%-й – 20,0; ПГ – 10,0).

A. M. Solomennyi [1] (https://orcid.org/0000-0002-9562-8321),
A. O. Drozdova [2] (https://orcid.org/0000-0001-8301-7497)
[1] *Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*
[2] *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF RECEIVING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE FORM OF A CRYOGEL WITH LIDOCAIN HYDROCHLORIDE AND DECAMETOXIN

Key words: cryogel, technology, lidocaine hydrochloride, decamethoxine

A B S T R A C T

Modern medicines for the treatment of wounds are developed on the basis of knowledge about their phase healing. The main principle of wound treatment is the creation and maintenance of a moist environment, stable temperature, absorption of excess exudate, minimization of the risk of sensitization, increased intervals between dressings, easy removal of coatings from the surface of the wound. The implementation of this principle is the basis of our research on the creation of a cryogel – a supermacroporous hydrogel that is formed at subzero temperatures by polymerization of monomers or cryogel formation of oligomers without the use of toxic organic solvents and with controlled textural and structural characteristics. A comprehensive study of cryogels has like theoretical as practical interest, because they can serve as a perspecting new material in pharmacy for obtaining new medicines.

The purpose of our research was to substantiate the composition of the cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine based on the conducted pharmacotechnological, physicochemical and biopharmaceutical research methods. Model samples (№№ 1–10) with different contents of lidocaine hydrochloride, decamethoxine, and auxiliary substances were selected as research objects. Pharmacotechnological, physicochemical and biopharmaceutical research methods were used.

The technological and biopharmaceutical factors of development pharmaceutical composition in the form of a cryogel with lidocaine hydrochloride and decamethoxine were studied. Based on the results of the research, we found that samples (№№ 1–10) are homogeneous without signs of delamination, no changes are observed (aggregation of particles, sediment, odor). Samples №№ 3, 9 and 10 differ in the presence/absence of API. It was shown that APIs do not affect the absorption capacity of the studied samples. Comparative studies confirm our assumption that the presence of PG in the cryogel increases the absorption of liquid by the samples. The prolongation of the action in the composition depends on the presence of PG in the sample of composition. The prolonged effect of pharmaceutical composition was established. For further research, sample № 10 (lidocaine hydrochloride – 0.4; decamethoxine – 0.03; PVA 15% – 20.0; PG – 10.0) was chosen.

Електронна адреса для листування з авторами: solomennyy@ukr.net
(Соломенний А. М.)

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

DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.08

А. В. ГУДЗЕНКО [1] (https://orcid.org/0000-0001-6015-2266), д-р фарм. наук,
О. П. КОЛЯДИЧ [2] (https://orcid.org/0000-0002-5859-7183), канд. фарм. наук,
Т. М. КУРАПОВА [3] (https://orcid.org/0000-0001-5671-991X), канд. біол. наук,
П. І. СЕРЕДА [1] (https://orcid.org/0000-0001-5771-0490), д-р мед. наук, проф.,
І. О. ГУРТОВЕНКО [1] (https://orcid.org/0000-0003-2442-3406), канд. фарм. наук,
Т. К. ШУРАЄВА [1] (https://orcid.org/0000-0003-4162-9385), канд. фарм. наук,
Л. А. БУТКО [1] (https://orcid.org/0000-0003-4899-7877), канд. фарм. наук

[1] ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ
[2] ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
[3] ПВНЗ «Київський міжнародний університет», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК КВІТОК НАГІДОК ЛІКАРСЬКИХ (*CALENDULA OFFICINALIS* L.) МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКЦІЄЮ

Ключові слова: маркерні сполуки, метод газової хроматографії з мас-детекцією, леткі речовини, квітки нагідок лікарських

A.V. GUDZENKO [1] (https://orcid.org/0000-0001-6015-2266),
O. P. KOLIADYCH [2] (https://orcid.org/0000-0002-5859-7183),
T. M. KURAPOVA [3] (https://orcid.org/0000-0001-5671-991X),
P. I. SEREDA [1] (https://orcid.org/0000-0001-5771-0490),
I. O. HURTOVENKO [1] (https://orcid.org/0000-0003-2442-3406),
T. K. SHURAIEVA [1] (https://orcid.org/0000-0003-4162-9385),
L. A. BUTKO [1] (https://orcid.org/0000-0003-4899-7877)

[1] PHEE «Kyiv Medical University», Kyiv
[2] SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
[3] PHEE «Kyiv International University», Kyiv

STUDY OF VOLATILE COMPOUNDS OF *CALENDULA OFFICINALIS* L. FLOWERS BY THE METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY WITH MAS DETECTION

Key words: marker compounds, gas chromatography method with mass detection, volatile compounds, flowers of *Calendula officinalis* L.

Упродовж останніх років у світовій фітотерапії спостерігається тенденція до більш поширеного використання багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження (БЛЗРП). Зокрема, на фармацевтичному ринку України зареєстровано та добре зарекомендували себе більше 200 полікомпонентних фітозасобів [1, 2]. Але існуючі на сьогодні методики аналізу вищезазначених фітозасобів здебільшого не відповідають сучасним фармакопейним вимогам, вони не є специфічними та не дають можливості ідентифікації та визначення кількісного вмісту окремих компонентів суміші.

Одним із перспективних напрямів подальшого удосконалення процедури стандартизації багатокомпонентних фітозасобів є використання так званих маркерних сполук, або маркерів – речовин, присутність яких характерна лише для окремої лікарської сировини [3, 4]. Впровадження методик якісного та кількісного аналізу, заснованих на використанні маркерів, має не лише велике практичне значення, але й суттєву наукову доцільність.

© Колектив авторів, 2023

Однією з найпоширеніших складових, що застосовують для виготовлення БЛЗРП, є квітки нагідок лікарських, що успішно використовують у медичній практиці як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді складових частин БЛЗРП [1, 2].

Фармакологічна активність квіток нагідок лікарських зумовлена наявністю в їх складі комплексу біологічно активних речовин, зокрема ефірних олій [5–7], із вмістом яких пов'язані такі фармакологічні властивості рослини як бактерицидна, антиоксидантна тощо [5–7]. Враховуючи наведене, вважаємо за доцільне здійснити пошук маркерів для стандартизації рослини в сумішах за ефірними оліями.

Виходячи з цього, **метою** нашої роботи було дослідження компонентів ефірної олії квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були квітки нагідок у пачках по 50 г (ЗАТ «Ліктрави», серія 80310).

Дослідження летких компонентів здійснювали за допомогою методу газової хроматографії з мас-детекцією [8, 9]. Підготовку досліджуваних зразків до хроматографування виконано за методикою [10].

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

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

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

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

Результати дослідження та обговорення

Хроматограму досліджуваного екстракту квіток нагідок лікарських наведено на рисунку. Якісний склад і кількісний вміст ідентифікованих сполук досліджуваного об'єкту подано в таблиці.

Згідно з даними, поданими в таблиці, в результаті досліджень, із використанням бібліотечних спектрів, в екстракті квіток нагідок лікарських було виявлено 59 летких компонентів, із яких ідентифіковано 50 – моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, сесквітерпеноїди, сесквітерпенові спирти тощо.

Найбільшу концентрацію серед ідентифікованих летких сполук квіток нагідок лікарських має сесквітерпеновий спирт – α-кадинол, вміст якого становить 417,2 мг/кг сировини або 21,18% вмісту всіх летких сполук об'єкту дослідження. Дещо менший вміст – сесквітерпен δ-кадинен, вміст якого становить 284,2 мг/кг сировини (14,42% від усіх летких сполук квіток нагідок лікарських).

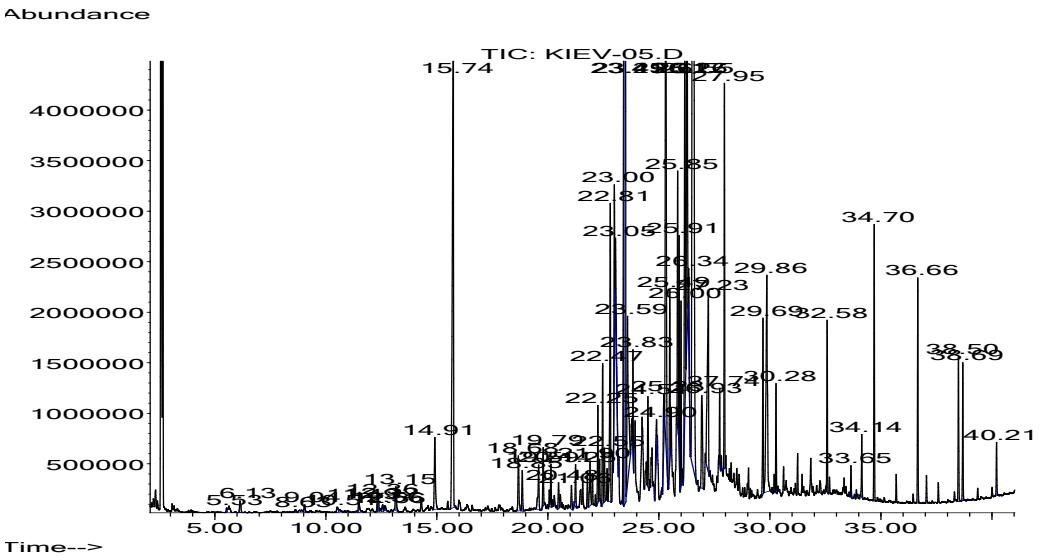


Рис. **Хроматограма летких сполук квіток нагідок лікарських**

Також до мажоритарних речовин леткої фракції квіток нагідок лікарських належать такі леткі сполуки як α-мууролол та епі-α-кадинол, вміст яких становить 92,4 мг/кг та 75,7 мг/кг сировини, відповідно, або 4,70% та 3,84% від усіх летких сполук квіток нагідок лікарських.

Слід також зазначити, що сумарний вміст усіх чотирьох мажоритарних летких сполук квіток нагідок лікарських становить 44,14% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

Таблиця

Хімічний склад летких речовин квіток нагідок лікарських

№ з/п	Час утримування	Компонент	Вміст, мг/кг сировини	Вміст, % від загальної суми летких речовин
1	5,53	Фурфурол	0,7	0,04
2	6,13	Декан	3,2	0,16
3	8,62	6-Метил-5-гептен-2-он	0,7	0,04
4	9,04	Ундекан	1,9	0,10
5	10,51	Транс-сабиненгідрат	1,9	0,10
6	11,48	Ліналоол	3,4	0,17
7	12,32	Додекан	2,0	0,10
8	12,36	Фенілацетальдегид	3,3	0,17
9	12,56	α-Туйон	1,7	0,09
10	12,66	Цис-сабіненгідрат	1,5	0,08
11	13,15	2,5-Диметилциклогексанол	6,5	0,33
12	14,91	Терпінен-4-ол	19,5	1,00
14	18,67	α-Іланген	12,6	0,64
15	18,84	Тетрадекан	7,6	0,40
16	19,58	α-Копаєн	11,3	0,57
17	19,78	Анетол	10,1	0,51
18	20,13	β-Кубебен	7,4	0,38
19	20,48	Соланон (6,8-нонадієн-2-он)	4,9	0,25
20	21,06	β-Кариофіллен	4,8	0,26

Продовження таблиці

№ з/п	Час утримування	Компонент	Вміст, мг/кг сировини	Вміст, % від загальної суми летких речовин
21	21,24	Пентадекан	7,5	0,40
22	21,9	Гумулен	10,5	0,53
23	22,25	β-Кубебен (ізо-)	16,3	0,83
24	22,46	α-Аморфен	22,8	1,16
25	22,54	Геранілацетон	8,6	0,44
26	22,81	Леден	56,9	2,89
27	22,99	α-Мууролен	26,0	1,32
28	23,04	*	17,6	0,89
29	23,41	γ-Кадинен	60,7	3,08
30	23,49	δ-Кадинен	284,2	14,42
31	23,58	*	53,5	2,72
32	23,83	α-Кадинен	12,9	0,65
33	24,5	α-Калакорен	16,6	0,84
34	24,89	Гептадекан	8,0	0,41
35	25,22	*	10,4	0,53
36	25,3	*	131,4	6,67
37	25,48	Ледол	26,5	1,35
38	25,84	Кадина-1,4-дієн	37,9	1,92
39	25,91	Оплопенон	29,0	1,47
40	25,99	Кубенол	26,5	1,35
41	26,17	епі-α-Кадинол	75,7	3,84
42	26,26	α-Мууролол	92,4	4,70
43	26,34	*	11,3	0,57
44	26,54	α-Кадинол	417,2	21,18
45	26,93	*	27,0	1,37
46	27,23	Тетрадекановая кислота	54,1	2,75
47	27,73	Нонадекан	9,3	0,47
48	27,95	Гексагидрофарнезилацетон	52,7	2,68
49	29,68	*	27,4	1,40
50	29,86	Пальмітинова кислота	73,8	3,75
51	30,27	Хенейкозан	15,6	0,79
52	32,57	Трикозан	22,8	1,16
53	33,64	Тетракозан	4,5	0,23
54	34,13	*	9,2	0,47
55	34,69	Пентакозан	39,2	1.99
56	36,66	Гептакозан	32,2	1,63
57	38,49	Нонакозан	21,7	1,10
58	38,69	Сквален	19,3	0,98
59	40,21	*	8,3	0,42

Примітка: * – компонент не ідентифіковано.

Висновки

1. Із використанням методу газо-рідинної хроматографії з мас-детекцією було проаналізовано сировину квіток нагідок лікарських. У результаті виконаного аналізу було знайдено 59 летких сполук, із яких ідентифіковано 50 – моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, сесквітерпеноїди, сесквітерпенові спирти тощо.

2. Мажоритарними леткими компонентами квіток нагідок лікарських є такі речовини: α-кадинол, δ-кадинен, α-мууролол та епі-α-кадинол, вміст яких становить 417,2 мг/кг, 284,2 мг/кг, 92,4 мг/кг та 75,7 мг/кг сировини відповідно.

3. Сумарний вміст усіх чотирьох мажоритарних летких сполук квіток нагідок лікарських становить 44,14% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

Список використаної літератури

1. Довідник лікарських засобів, зареєстрованих в Україні станом на 01. 01. 2022 р. – Режим доступу: www.Pharma-center.kiev.ua

2. Довідник «Компендіум-2019 – лікарські препарати» / За ред. *В. Н. Коваленко*. – К.: Моріон, 2019. – 2480 с.

3. *Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В.* Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5 (30). – С. 99–106.

4. *Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В.* Використання речовин-маркерів – сучасний підхід до стандартизації багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження // Фармац. журн. – 2011. – № 5. – С. 87–91.

5. *Ashwlayan V. D., Kumar A., Verma M. et al.* Therapeutic potential of calendula officinalis // Pharm. Pharmacol. Int. J. – 2018. – V. 6, N 2. – P. 149–155. https://doi.org/10.15406/ppij.2018.06.00171

6. *Arora D., Rani A., Sharma A.* A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus Calendula // Pharmacognosy Rev. – 2013. – V. 7, N 14. – P. 179–187. https://doi.org/10.4103/0973-7847.120520

7. *Karthikeya P., Sanjay C. J., Nagabhushana D. et al.* A review of Calendula officinalis – Magic in Science // J. Clin. Diagnostic Res. – 2022. – V. 16, N 2. – P. 23–27. https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52195.16024

8. *Matulyte I., Marksa M., Ivanauskas L. et al.* GC-MS Analysis of the Composition of the Extracts and Essential Oil from Myristica fragrans Seeds Using Magnesium Aluminometasilicate as Excipient // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 606. https://doi.org/10.3390/molecules24061062

9. *Joshi R. K.* GC–MS Analysis of the Essential Oil of *Ocimum gratissimum* L. Growing Desolately in South India // Acta Chromatographica. – 2017. – V. 29. – P. 111–119. https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.1.10

10. *Черногород Л. Б., Виноградов Б. А.* Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержащие фрагранол // Растительные ресурсы. – 2006. – Т. 42, Вып. 2. – С. 61–68.

References

1. Dovidnyk likarskykh zasobiv, zareiestrovanykh v Ukraini stanom na 01. 01. 2022 r. – Rezhym dostupu: www.Pharma-center.kiev.ua

2. Dovidnyk «Kompendium-2019 – likarski preparaty» / Za red. *V. N. Kovalenko.* – K.: Morion, 2019. – 2480 s.

3. *Hudzenko A. V., Tsurkan O. O., Kovalchuk T. V.* Realizatsiia suchasnykh pidkhodiv do standartyzatsii polikomponentnykh fitopreparativ // Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia. – 2012. – № 5 (30). – S. 99–106.

4. *Hudzenko A. V., Tsurkan O. O., Kovalchuk T. V.* Vykorystannia rechovyn-markeriv – suchasnyi pidkhid do standartyzatsii bahatokomponentnykh likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia // Farmats. zhurn. – 2011. – № 5. – S. 87–91.

5. *Ashwlayan V. D., Kumar A., Verma M. et al.* Therapeutic potential of calendula officinalis // Pharm. Pharmacol. Int. J. – 2018. – V. 6, N 2. – P. 149–155. https://doi.org/10.15406/ppij.2018.06.00171

6. *Arora D., Rani A., Sharma A.* A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus Calendula // Pharmacognosy Rev. – 2013. – V. 7, N 14. – P. 179–187. https://doi.org/10.4103/0973-7847.120520

7. *Karthikeya P., Sanjay C. J., Nagabhushana D. et al.* A review of Calendula officinalis – Magic in Science // J. Clin. Diagnostic Res. – 2022. – V. 16, N 2. – P. 23–27. https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52195.16024

8. *Matulyte I., Marksa M., Ivanauskas L. et al.* GC-MS Analysis of the Composition of the Extracts and Essential Oil from Myristica fragrans Seeds Using Magnesium Aluminometasilicate as Excipient // Molecules. – 2019. – V. 24. – P. 606. https://doi.org/10.3390/molecules24061062

9. *Joshi R. K.* GC–MS Analysis of the Essential Oil of *Ocimum gratissimum* L. Growing Desolately in South India // Acta Chromatographica. – 2017. – V. 29. – P. 111–119. https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.1.10

10. *CHernogorod L. B., Vinogradov B. A.* Efirnye masla nekotoryh vidov roda *Achillea* L., soderzhashchie fragranol // Rastitel'nye resursy. – 2006. – T. 42, Vyp. 2. – S. 61–68.

Надійшла до редакції 7 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 20 лютого 2023 р.

А. В. Гудзенко [1] (https://orcid.org/0000-0001-6015-2266),
О. П. Колядич [2] (https://orcid.org/0000-0002-5859-7183),
Т. М. Курапова [3] (https://orcid.org/0000-0001-5671-991X),
П. І. Середа [1] (https://orcid.org/0000-0001-5771-0490),
І. О. Гуртовенко [1] (https://orcid.org/0000-0003-2442-3406),
Т. К. Шураєва [1] (https://orcid.org/0000-0003-4162-9385),
Л. А. Бутко [1] (https://orcid.org/0000-0003-4899-7877)
[1] ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ
[2] ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ
[3] ПВНЗ «Київський міжнародний університет», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕТКИХ СПОЛУК КВІТОК НАГІДОК ЛІКАРСЬКИХ (*CALENDULA OFFICINALIS* L.) МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ З МАС-ДЕТЕКЦІЄЮ

Ключові слова: маркерні сполуки, метод газової хроматографії з мас-детекцією, леткі речовини, квітки нагідок лікарських

А Н О Т А Ц І Я

Перспективним напрямом удосконалення процедури стандартизації багатокомпонентних фітозасобів є використання так званих маркерних сполук або маркерів – речовин, присутність яких характерна лише для окремої лікарської сировини. Впровадження методик якісного та кількісного аналізу, заснованих на використанні маркерів, має не лише велике практичне значення, але й суттєву наукову доцільність.

Однією з найпоширеніших складових, що застосовують для виготовлення комплексних фітопрепаратів, є квітки нагідок лікарських, що успішно використовують у медичній практиці як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді складових частин багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження.

Фармакологічна активність квіток нагідок лікарських зумовлена наявністю в їх складі комплексу біологічно активних речовин, зокрема ефірних олій, із вмістом яких пов'язані такі фармакологічні властивості рослини як бактерицидна, антиоксидантна тощо. І тому вважали за доцільне здійснити пошук маркерів для стандартизації рослини в сумішах саме серед компонентів ефірних олій.

Метою роботи було дослідження компонентів ефірної олії квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією

Об'єктом дослідження виступали квітки нагідок в пачках по 50 г (ЗАТ «Ліктрави», серія 80310).

Дослідження летких компонентів здійснювали за допомогою методу газової хроматографії з мас-детекцією. Хроматографічне вивчення досліджуваних екстрактів робили на газовому хроматографі Agilent 6890, обладнаному мас-спектрометричним детектором (модель 5973). Ідентифікацію досліджуваних компонентів виконували за мас-спектрами та часом утримування компонентів.

У результаті досліджень, з використанням бібліотечних спектрів, в екстракті квіток нагідок лікарських було виявлено 59 летких компонентів, із яких ідентифіковано 50 – моноциклічні та біциклічні монотерпеноїди, сесквітерпеноїди, сесквітерпенові спирти тощо.

Мажоритарними леткими компонентами трави нагідок лікарських є такі речовини: α-кадинол, δ-кадинен, α-мууролол та епі-α-кадинол, вміст яких становить 417,2 мг/кг, 284,2 мг/кг, 92,4 мг/кг та 75,7 мг/кг сировини відповідно.

Сумарний вміст усіх чотирьох мажоритарних летких сполук квіток нагідок лікарських становить 44,14% від загальної кількості летких сполук, знайдених в об'єкті дослідження.

A. V. Gudzenko [1] (https://orcid.org/0000-0001-6015-2266),
O. P. Koliadych [2] (https://orcid.org/0000-0002-5859-7183),
T. M. Kurapova [3] (https://orcid.org/0000-0001-5671-991X),
P. I. Sereda [1] (https://orcid.org/0000-0001-5771-0490),
I. O. Hurtovenko [1] (https://orcid.org/0000-0003-2442-3406),
T. K. Shuraieva [1] (https://orcid.org/0000-0003-4162-9385),
L. A. Butko [1] (https://orcid.org/0000-0003-4899-7877)
[1] PHEE «Kyiv Medical University», Kyiv
[2] SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
[3] PHEE «Kyiv International University», Kyiv

STUDY OF VOLATILE COMPOUNDS OF *CALENDULA OFFICINALIS* L. FLOWERS BY THE METHOD OF GAS CHROMATOGRAPHY WITH MAS DETECTION

Key words: marker compounds, gas chromatography method with mass detection, volatile compounds, flowers of *Calendula officinalis* L.

A B S T R A C T

A promising direction for improving the procedure of standardization of multicomponent phytoremedies is the use of so-called marker compounds, or markers – substances whose presence is characteristic only for individual medicinal raw materials. The introduction of methods of qualitative and quantitative analysis based on the use of markers is not only of great practical importance, but also of significant scientific expediency.

One of the most common components used to make complex herbal collections are the flowers of medicinal plants, which are successfully used in medical practice both in the form of mono preparations and in the form of components of over-the-counter medicinal product of herbal origin.

The pharmacological activity of the flowers of marigolds is due to the presence in their composition of a complex of biologically active substances, in particular essential oils, the content of which is associated with such pharmacological properties of the plant as bactericidal, antioxidant, etc. That is why it was considered expedient to search on markers for plant standardization in mixtures among essential oil components.

The aim of the work was to study the components of the essential oil of calendula flowers (*Calendula officinalis* L.) by the method of gas chromatography with mass detection

The object of the study was marigold flowers in packs of 50 g (CJSC «Liktravy», series 80310).

The study of volatile components was carried out using the method of gas chromatography with mass detection. Chromatographic study of the studied extracts was carried out on an Agilent 6890 gas chromatograph equipped with a mass spectrometric detector (model 5973). The identification of the studied components was carried out by mass spectra and the retention time of the components.

As a result of the conducted research, using library spectra, 59 volatile components were identified in the extract of the flowers of *Calendula officinalis* L., 50 were recognized: monocyclic and bicyclic monoterpenoids, sesquiterpenoids, sesquiterpene alcohols, etc.

The major volatile components of flowers of *Calendula officinalis* L. are the following substances: α-cadinol, δ-cadinene, α-muurolol and epi-α-cadinol, the content of which is equal to 417.2 mg/kg, 284.2 mg/kg, 92.4 mg/kg and 75.7 mg/kg of raw material, respectively.

The total content of all four major volatile compounds of the flowers of *Calendula officinalis* L. is 44.14% of the total amount of volatile compounds found in the object of research.

Електронна адреса для листування з авторами: ganvi75gmail.com
(Гудзенко А. В.)

УДК 615.03:615.322:615.451.1:582.284:612.015.11:616.345-006.04]-092.9
DOI: 10.32352/0367-3057.1.23.09

І. І. ГЕРАСИМЕЦЬ (http://orcid.org/0000-0002-9726-5931), канд. фарм. наук, доцент,
Л. С. ФІРА (http://orcid.org/0000-0002-5325-0973), д-р біол. наук, проф.,
І. І. МЕДВІДЬ (http://orcid.org/0000-0003-4703-4438), канд.мед.наук
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ МАЙТАКЕ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ІЗ ДМГ-ІНДУКОВАНИМ КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ ТОВСТОЇ КИШКИ

Ключові слова: гриби майтаке, диметилгідразин, колоректальний рак, окиснювальний стрес, густий екстракт

I. I. HERASYMETS (http://orcid.org/0000-0002-9726-5931),
L. S. FIRA (http://orcid.org/0000-0002-5325-0973),
I. I. MEDVID (http://orcid.org/0000-0003-4703-4438)
Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

EFFECT OF MAITAKE MUSHROOMS THICK EXTRACT ON THE STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS WITH DMH-INDUCED COLON CARCINOGENESIS

Key words: maitake mushrooms, dimethylhydrazine, colorectal cancer, oxidative stress, dry extract

Онкозахворювання є однією з основних причин смертності у світі, а колоректальний рак одним із найпоширеніших діагностованих видів раку [1, 2].

У сучасній клінічній онкології провідним методом запобігання розвитку онкопроцесу є використання лікарських засобів (ЛЗ) з онкопротекторною дією. Онкопротектори – це природні системи онкопротекції організму людини, а також натуральні, природні речовини та препарати, що запобігають утворенню в організмі ракових клітин та подальшому їх розвитку у пухлини [3].

До природної системи онкопротекції належить, в першу чергу, система білої крові (або білі кров'яні тільця – лейкоцити), яка активно розпізнає і знищує видозмінені й пошкоджені клітини, включаючи ракові. Тобто основне її завдання – виявляти та знешкоджувати патогенні клітини, які й спричинюють різні онкологічні захворювання. Після виконання своєї функції ці клітини знищуються разом із продуктами їх життєдіяльності [4]. На жаль, на сьогодні таким високим власним захистом в організмі може похвалитися не кожна людина, бо за певних умов ця система може давати збій і не повністю виконувати свою природну роль. Саме тому актуальною є допомога природним механізмам організму для виконання ними своєї онкопротекторної діяльності. Ця допомога може бути ефективно реалізована за допомогою низки натуральних препаратів-онкопротекторів, що в сучасній традиційній та нетрадиційній медицині надають онкологічний захист організму і допомагають впоратися з уже наявною хворобою [3, 5, 6].

© Колектив авторів, 2023

Джерела літератури свідчать, що гриби майтаке можуть застосовувати для профілактики онкологічних захворювань завдяки багатому вмісту біологічно активних речовин, а особливо наявності бета-гліканів, які є природними антиоксидантами, чинять антиатеросклеротичну та протиракову дію [7, 8, 9]

Метою нашої роботи було вивчення показників окиснювальних процесів та антиоксидантної системи у щурів із хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки на фоні застосування густого екстракту з грибів майтаке.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження слугував густий екстракт із грибів майтаке (ГЕГМ), виготовлений та наданий для досліджень кафедрою хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету та стандартизований за стероїдними сполуками відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Досліди здійснювали на білих безпородних щурах-самцях масою 190–210 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Усі дослідження виконували відповідно до належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [10]. Дослідження схвалено Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (Витяг з протоколу № 70 від 01. 08. 2022 р.).

Дизайн експериментального дослідження включав три групи: 1-ша – тварини, яким щотижня (протягом 30 тижнів) підшкірно вводили фізіологічний розчин (контроль, К); 2-га – тварини, уражені 1,2-диметилгідразину гідрохлоридом (1,2-ДМГ), контрольна патологія (КП); 3-тя – щури, уражені 1,2-диметилгідразином гідрохлоридом, яким вводили густий екстракт грибів майтаке. ГЕГМ вводили внутрішньошлунково щоденно в дозі 150 мг/кг маси тіла тварини, яка попередніми нашими дослідженнями була встановлена як умовно терапевтична для цього екстракту [11], упродовж 30 тижнів експерименту. 1,2-ДМГ вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку у дозі 7,2 мг/кг 1 раз на тиждень упродовж 30 тижнів відповідно до маси тіла щура [12].

Гомогенат печінки та сироватку крові досліджували щомісяця після евтаназії тварин. Активність окиснювальних процесів в сироватці крові та гомогенатах печінки тварин оцінювали за вмістом продуктів окисної модифікації протеїнів (ОМП) нейтрального та лужного характеру. Стан антиоксидантної системи оцінювали за супероксиддисмутазною (СОД) та каталазною (КАТ) активністю, вмістом церулоплазміну (ЦП) та відновленого глутатіону (GSH) [13].

Для підтвердження отриманих результатів ми виконали гістологічне дослідження змін у товстій кишці щурів під впливом 1,2-ДМГ та після застосування екстракту з грибів майтаке. Результати наших експериментів виявили схожу тенденцію з дослідженнями інших вчених [12].

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., 2018). Для статистичної обробки результатів використовували параметричні та непараметричні методи оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували середнє арифметичне вибірки (M) та похибку середнього арифметичного (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними значеннями визначали за критерієм Манна–Уітні. Різницю між значеннями вважали ймовірною при $p < 0,05$ [14].

Результати дослідження та обговорення

Кисневозалежне окиснення протеїнів є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації протеїнів за всіх патологічних станах мають перебувати під безперервним лабораторним контролем [15].

Про розвиток окиснювального стресу після введення 1,2-ДМГ свідчить зростання вмісту продуктів окисної модифікації протеїнів у сироватці крові та печінці тварин. Це можна пояснити надлишком вільних радикалів та активних форм оксигену, які утворились через негативний вплив токсиканта.

Під час дослідження показників ОМП встановлено, що у сироватці крові та печінці щурів із модельованим канцерогенезом відбувалось вірогідне ($p < 0,05$) підвищення вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДНФГ) нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм), починаючи вже з 2-го місяця введення токсиканта (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Вміст 2,4-ДНФГ нейтрального характеру (мкмоль/г протеїну) у сироватці крові та печінці щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке

($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин					
	К		КП		КП+ГЕГМ	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
1 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,025 ± 0,002	0,059 ± 0,003	0,026 ± 0,002	0,054 ± 0,004
2 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,035 ± 0,003*	0,065 ± 0,002*	0,031 ± 0,002	0,068 ± 0,005
3 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,043 ± 0,003*	0,079 ± 0,003*	0,036 ± 0,002	0,073 ± 0,003
4 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,056 ± 0,005*	0,102 ± 0,003*	0,042 ± 0,004**	0,084 ± 0,003**
5 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,075 ± 0,004*	0,120 ± 0,006*	0,044 ± 0,003**	0,090 ± 0,004**
6 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,083 ± 0,003*	0,135 ± 0,005*	0,046 ± 0,003**	0,103 ± 0,005**
7 місяць	0,023 ± 0,003	0,052 ± 0,003	0,092 ± 0,006*	0,153 ± 0,005*	0,050 ± 0,004**	0,110 ± 0,005**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Експериментально доведено, що у тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки на 3-му місяці дослідження в сироватці крові та гомогенаті печінки вміст $ОМП_{370}$ підвищився в 1,9 та 1,5 раза ($p < 0,05$) відповідно проти контрольних тварин. На 5-й та 7-й місяць моделювання аденокарциноми товстої кишки цей показник зріс у сироватці крові у 3,3 та 4,0 раза ($p < 0,05$), у гомогенаті печінки – у 2,3 та 2,9 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 1).

Подібна динаміка зміни вмісту 2,4-ДНФГ основного характеру ($ОМП_{430}$) виявлена в сироватці крові та гомогенаті печінки уражених тварин упродовж усього експерименту (табл. 2). Вже на 2-й місяць дослідження відмічали вірогідне підвищення в 1,5 та 1,3 раза в сироватці крові та печінці щурів із ДМГ-патологією порівняно з контрольними тваринами. На 7-му місяці експерименту вміст $ОМП_{430}$ у сироватці крові збільшився в 7,1 раза, в гомогенаті печінки – у 4,0 раза ($p < 0,05$) щодо контролю.

Ми виявили, що застосування ГЕГМ забезпечує вірогідне ($p < 0,05$) зниження вмісту $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$ як у сироватці крові, так і в гомогенаті печінки тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки. Вміст $ОМП_{370}$ на 7-й місяць

дослідження був нижчим на 45,7% та 28,1% відповідно; вміст $ОМП_{430}$ був нижчим на 45,8% та 41,7% відповідно порівняно з тваринами, яким не вводили ГЕГМ.

Таблиця 2

Вміст 2,4-ДНФГ основного характеру (мкмоль/г протеїну) у сироватці крові та печінці щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке

($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин					
	К		КП		КП + ГЕГМ	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
1 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,018 ± 0,001	0,040 ± 0,003	0,018 ± 0,001	0,039 ± 0,003
2 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,023 ± 0,002*	0,045 ± 0,003*	0,022 ± 0,002	0,039 ± 0,003
3 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,033 ± 0,003*	0,056 ± 0,003*	0,027 ± 0,002	0,044 ± 0,003**
4 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,047 ± 0,003*	0,075 ± 0,003*	0,036 ± 0,004**	0,052 ± 0,005**
5 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,060 ± 0,003*	0,094 ± 0,004*	0,041 ± 0,003**	0,061 ± 0,004**
6 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,093 ± 0,004*	0,122 ± 0,003*	0,050 ± 0,004**	0,075 ± 0,004**
7 місяць	0,015 ± 0,001	0,036 ± 0,003	0,107 ± 0,006*	0,144 ± 0,004*	0,058 ± 0,003**	0,084 ± 0,003**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Захист організму від деструктивної дії активних форм оксигену забезпечує антиоксидантна система (АОС). Про зміни в АОС організму щурів після введення токсиканта свідчить значне зниження СОД активності в сироватці крові та печінці тварин відносно контролю, що може бути спричинене підвищенням концентрації пероксиду гідрогену та накопиченням сполук, які впливають на ступінь відновлення ензиму.

Таблиця 3

Супероксиддисмутазна активність у сироватці крові та печінці (мкат/г протеїну) щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке ($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин					
	К		КП		КП + ГЕГМ	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
1 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	58,72 ± 1,80	47,46 ± 1,98	61,13 ± 1,86	46,23 ± 1,81
2 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	56,47 ± 1,46	45,04 ± 1,78	57,79 ± 1,11	43,00 ± 1,59
3 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	53,06 ± 1,68*	40,03 ± 1,30*	56,61 ± 1,47	41,09 ± 1,99
4 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	47,46 ± 1,88*	35,75 ± 1,70*	53,88 ± 1,14**	39,17 ± 1,22
5 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	41,66 ± 2,12*	32,56 ± 1,73*	50,89 ± 1,21**	37,10 ± 1,16**
6 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	38,22 ± 2,29*	27,99 ± 1,74*	47,83 ± 2,54**	36,08 ± 1,80**
7 місяць	60,81 ± 2,04	45,96 ± 1,36	31,86 ± 2,15*	24,56 ± 1,82*	46,64 ± 2,09**	34,61 ± 1,56**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Введення в уражений організм густого екстракту з грибів майтаке призвело до вірогідного підвищення СОД активності у сироватці крові на 4-й місяць експерименту на

13,5% відносно контрольної патології, вірогідне підвищення активності ензиму у гомогенаті печінки на 13,9% відносно уражених щурів відбулось на 5-й місяць експерименту.

Аналізуючи зміни КАТ активності, ми виявили, що у сироватці крові щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки цей показник вірогідно знизився в 1,2 раза на 3-й місяць експерименту і продовжував знижуватися протягом наступних місяців дослідження. На 7-му місяці КАТ активність була в 2,2 раза нижчою у щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки відносно групи контролю. Каталазна активність у печінці щурів під впливом ДМГ знизилась на 20%, 36% та 53% на 3-й, 5-й та 7-й місяці дослідження відповідно щодо контрольних тварин (табл. 4).

Таблиця 4

Каталазна активність у сироватці крові (мкат/л) та печінці (мкат/кг) щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке ($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин					
	К		КП		КП + ГЕГМ	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
1 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	3,46 ± 0,14	5,87 ± 0,15	3,66 ± 0,21	5,89 ± 0,17
2 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	3,22 ± 0,24	5,66 ± 0,18	3,57 ± 0,22	5,73 ± 0,13
3 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	3,07 ± 0,12*	4,75 ± 0,15*	3,46 ± 0,14	5,25 ± 0,15
4 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	2,68 ± 0,14*	4,07 ± 0,18*	3,18 ± 0,14**	5,10 ± 0,17**
5 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	2,23 ± 0,13*	3,80 ± 0,16*	3,06 ± 0,20**	4,84 ± 0,18**
6 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	1,99 ± 0,14*	3,15 ± 0,17*	2,98 ± 0,13**	4,68 ± 0,11**
7 місяць	3,79 ± 0,13	5,93 ± 0,19	1,74 ± 0,11*	2,77 ± 0,14*	2,78 ± 0,20**	4,40 ± 0,18**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Після корекції ГЕГМ спостерігали позитивну динаміку щодо каталазної активності, яка на 4-й місяць експерименту була вірогідно вища на 18,7% у сироватці крові та на 25,3% у печінці тварин відносно контрольної патології.

На 7-й місяць дослідження відмічали вірогідне підвищення активності ензиму на 59,8% у сироватці крові та на 58,8% у печінці щурів відносно тварин із ДМГ-індукованим канцерогенезом.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення вмісту ЦП у сироватці крові щурів, уражених ДМГ та після корекції ГЕГМ. ЦП має виражену оксидативну активність, він обмежує вивільнення запасів заліза, активує окиснення аскорбінової кислоти, норадреналіну, серотоніну та сульфгідрильних сполук, інактивує активні форми кисню, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів у мембрані клітин, може модулювати функцію ендотеліальної синтази оксиду азоту, регулюючи NO-залежне розслаблення судин [16].

У динаміці розвитку аденокарциноми товстої кишки у щурів спостерігали підвищення активності ЦП. Очевидно, це може бути пов'язано зі зміною його катаболізму в ураженому організмі. Як видно з даних таблиці 5, вміст ЦП у сироватці крові тварин після ураження канцерогеном вірогідно підвищувався ($p \leq 0,05$) починаючи з 3-го місяця експерименту порівняно з групою контрольних тварин. Застосування ГЕГМ в дозі 150 мг/кг маси тіла тварин проявило позитивний вплив на вміст цього протеїну, вірогідно знижуючи його на 4-й місяць дослідження.

Відновлений глутатіон (GSH) належить до ендогенних водорозчинних антиоксидантів, є кофактором та субстратом ензимної антиоксидантної системи, чинить пряму знешкоджувальну дію на вільні радикали. GSH є одним із найпоширеніших непротеїнових тіолів, який бере участь у системі антиоксидантного захисту [17]. Експериментально доведено, що вміст GSH у сироватці крові та печінці щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом поступово знижувався, починаючи з другого місяця дослідження порівняно з групою контролю (табл. 6).

Таблиця 5

Вміст ЦП (мг/л) у сироватці крові щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке
($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин		
	К	КП	КП + ГЕГМ
1 місяць	3,46 ± 0,16	3,35 ± 0,17	3,51 ± 0,15
2 місяць	3,46 ± 0,16	4,10 ± 0,42	3,92 ± 0,17
3 місяць	3,46 ± 0,16	4,59 ± 0,31*	4,08 ± 0,24
4 місяць	3,46 ± 0,16	5,50 ± 0,20*	4,35 ± 0,29**
5 місяць	3,46 ± 0,16	6,04 ± 0,21*	4,73 ± 0,20**
6 місяць	3,46 ± 0,16	7,14 ± 0,20*	5,25 ± 0,25**
7 місяць	3,46 ± 0,16	7,90 ± 0,22*	5,13 ± 0,25**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Таблиця 6

Вміст GSH (ммоль/г протеїну) у сироватці крові та печінці щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки та після застосування екстракту з грибів майтаке ($M \pm m$; $n = 120$)

Період ураження	Показник/Група тварин					
	К		КП		КП + ГЕГМ	
	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка	Сироватка	Печінка
1 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	1,30 ± 0,06	2,01 ± 0,08	1,32 ± 0,06	1,88 ± 0,08
2 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	1,20 ± 0,04*	1,89 ± 0,09	1,27 ± 0,04	1,83 ± 0,08
3 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	1,06 ± 0,04*	1,61 ± 0,08*	1,22 ± 0,05**	1,75 ± 0,09
4 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	0,91 ± 0,05*	1,42 ± 0,05*	1,11 ± 0,04**	1,69 ± 0,07**
5 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	0,74 ± 0,05*	1,28 ± 0,05*	1,03 ± 0,03**	1,60 ± 0,07**
6 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	0,60 ± 0,04*	1,09 ± 0,07*	0,96 ± 0,05**	1,52 ± 0,07**
7 місяць	1,33 ± 0,04	1,94 ± 0,04	0,52 ± 0,05*	0,95 ± 0,07*	0,88 ± 0,12**	1,42 ± 0,08**

Примітка: * – вірогідні зміни між показником контрольних та уражених диметилгідразином тварин; ** – вірогідні зміни між показником уражених диметилгідразином та лікованих екстрактом тварин; $p < 0,05$.

Введення ГЕГМ тваринам за умов ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки призвело до вірогідного підвищення вмісту GSH у сироватці крові на 3-й місяць введення токсиканта, в печінці щурів на 4-й місяць експерименту. До кінця дослідження

вміст GSH у сироватці крові та печінці уражених щурів, яким вводили екстракт грибів майтаке, підвищився на 69,2% та 49,5% відповідно щодо контрольної патології.

Динаміка змін активності досліджуваних ензимів та вмісту продуктів ОМП у сироватці крові та гомогенаті печінки уражених щурів, яким вводили ГЕГМ протягом 7 місяців, вказує на вірогідне підвищення активності ензимів антиоксидантного захисту та зниження вмісту продуктів ОМП у всіх досліджуваних тканинах тварин з онкопроцесом. Це свідчить про поліпшення стану захисно-компенсаторних сил щурів із модельованим колоректальним раком під впливом досліджуваного екстракту.

Висновки

1. Одержані результати дослідження дають змогу стверджувати, що ураження щурів 1,2-ДМГ призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення та компенсаторного зниження активності досліджуваних ензимів із наступною депресією антиоксидантного захисту. Про це свідчить підвищення вмісту продуктів $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ та ЦП, зниження СОД та КАТ активності, зниження вмісту GSH у сироватці крові та печінці тварин із модельованим онкопроцесом.

2. Введений ГЕГМ для корекції модельованої патології проявив пригнічувальну дію на розвиток оксидативного стресу та ефективно вплинув на нормалізацію досліджуваних показників, спричинив поступову стимуляцію системи антиоксидантного захисту та зниження вмісту продуктів ОМП в організмі за умов експериментального канцерогенезу. Це, ймовірно, є наслідком антиоксидантної та онкопротекторної дії досліджуваного фармакологічного препарату за рахунок основного корисного компоненту майтаке – бета-гліканів, які за своєю хімічною структурою є полісахаридами. Одержані результати можуть слугувати основою для подальших досліджень ГЕГМ.

Список використаної літератури

1. *Prabha S., Pramita W., Tabassum A. K. et al.* Colorectal cancer management: strategies in drug delivery // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2022. – V. 19, Iss. 6. – P. 653–670. https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2084531

2. *Talbot A., Connor S. G., Austin K. et al.* The impact of the 2022 Ukraine/Russian conflict on cancer clinical trials // J. Int. Med. Res. – 2022. – V. 50 (12). – P. 1–10. https://doi.org/10.1177/03000605221143284

3. *Umme H., Yogish K. H., Yasmin B. M. et al.* Colorectal cancer: A comprehensive review based on the novel drug delivery systems approach and its management // J. Drug Deliv. Sci. Technol. – 2021. – V. 63. – P. 102532. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102532

4. *Коноваленко В. Ф., Геращенко О. О., Коноваленко С. В.* Сучасні підходи до діагностики і лікування хворих на рак молочної залози // Онкологія. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 1–9.

5. *Lei X., Lei Y., Li J-K. et al.* Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy // Cancer Lett. – 2020. – V. 470. – P. 126–133. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009

6. *Arfin S., Jha N. K., Jha S. K. et al.* Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism // Antioxidants. – 2021. – V. 10, N 5. – P. 642. https://doi.org/10.3390/antiox10050642

7. *Li Q., Zhang F., Chen G. et al.* Purification, characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from Grifola frondosa // Int. J. Biol. Macromol. – 2018. – V. 111. – P. 1293–1303.

8. *Xiang Q., Zhang W., Li Q. et al.* Investigation of the uptake and transport of polysaccharide from Se-enriched Grifola frondosa in Caco-2 cells model // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – V. 158. – P. 1330–1341.

9. *Herasymets I., Fira L., Medvid I.* Application of the thick extract from maitake mushrooms for correction of metabolic disorders under the paracetamol hepatitis in rats // Pol. Med. J. – 2021. – XLIX (293). – P. 346–351.

10. *Gross D., Tolba R.* Ethics in Animal-Based Research // Eur. Surg. Res. – 2015. – V. 55, N 1–2. – P. 43–57.

11. *Herasymets I. I., Fira L. S., Medvid I. I.* Study of the conditionally therapeutic dose of thick extract from Maitake mushrooms // Colloquium-journal. – 2020. – V. 13, N 65. – P. 5–9.

12. *Лісничук Н. Є., Боднар П. Я.* Оцінка біохімічних показників та стану системи згортання крові у щурів за умов хронічної пухлинної інтоксикації // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 83–88.

13. *Vlizlo V. V., Fedoruk R. S.* Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. Reference book. – Lviv: Spolom, 2012. – 764 p.

14. *Jannot A. S., Agoritsas T., Gayet-Ageron A. et al.* Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research // J. Clin. Epidemiol. – 2013. – V. 66, N 3. – P. 296–301.

15. *Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І.* Активність процесів вільнорадикального окиснення у щурів із парацетамоловим гепатитом та корекцією густим екстрактом із грибів шиїтаке // Фармац. журн. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 81–90. https://doi.org/ 10.32352/0367-3057.3.21.09

16. *Dubick M. A., Barr J. L., Keen C. L. et al.* Ceruloplasmin and hypoferremia: studies in burn and non-burn trauma patients // Antioxidants. – 2015. – V. 4. – P. 153–169. https://doi.org/10.3390/antiox4010153

17. *Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D. et al.* Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // Redox Biology. – 2015. – V. 6. – P. 183–197.

References

1. *Prabha S., Pramita W., Tabassum A. K. et al.* Colorectal cancer management: strategies in drug delivery // Expert Opinion on Drug Delivery. – 2022. – V. 19, Iss. 6. – P. 653–670. https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2084531

2. *Talbot A., Connor S. G., Austin K. et al.* The impact of the 2022 Ukraine/Russian conflict on cancer clinical trials // J. Int. Med. Res. – 2022. – V. 50 (12). – P. 1–10. https://doi.org/10.1177/03000605221143284

3. *Umme H., Yogish K. H., Yasmin B. M. et al.* Colorectal cancer: A comprehensive review based on the novel drug delivery systems approach and its management // J. Drug Deliv. Sci. Technol. – 2021. – V. 63. – P. 102532. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102532

4. *Konovalenko V. F., Herashchenko O. O., Konovalenko S. V.* Suchasni pidkhody do diahnostyky i likuvannia khvorykh na rak molochnoi zalozy // Onkolohiia. – 2021. – T. 23, № 1. – S. 1–9.

5. *Lei X., Lei Y., Li J-K. et al.* Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy // Cancer Lett. – 2020. – V. 470. – P. 126–133. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009

6. *Arfin S., Jha N. K., Jha S. K. et al.* Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism // Antioxidants. – 2021. – V. 10, N 5. – P. 642. https://doi.org/10.3390/antiox10050642

7. *Li Q., Zhang F., Chen G. et al.* Purification, characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from Grifola frondosa // Int. J. Biol. Macromol. – 2018. – V. 111. – P. 1293–1303.

8. *Xiang Q., Zhang W., Li Q. et al.* Investigation of the uptake and transport of polysaccharide from Se-enriched Grifola frondosa in Caco-2 cells model // Int. J. Biol. Macromol. – 2020. – V. 158. – P. 1330–1341.

9. *Herasymets I., Fira L., Medvid I.* Application of the thick extract from maitake mushrooms for correction of metabolic disorders under the paracetamol hepatitis in rats // Pol. Med. J. – 2021. – XLIX (293). – P. 346–351.

10. *Gross D., Tolba R.* Ethics in Animal-Based Research // Eur. Surg. Res. – 2015. – V. 55, N 1–2. – P. 43–57.

11. *Herasymets I. I., Fira L. S., Medvid I. I.* Study of the conditionally therapeutic dose of thick extract from Maitake mushrooms // Colloquium-journal. – 2020. – V. 13, N 65. – P. 5–9.

12. *Lisnychuk N. Ye., Bodnar P. Ya.* Otsinka biokhimichnykh pokaznykiv ta stanu systemy zghortannia krovi u shchuriv za umov khronichnoi pukhlynnoi intoksykatsii // Medychna ta klinichna khimiia. – 2019. – T. 21, № 4. – S. 83–88.

13. *Vlizlo V. V., Fedoruk R. S.* Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary. Reference book. – Lviv: Spolom, 2012. – 764 p.

14. *Jannot A. S., Agoritsas T., Gayet-Ageron A. et al.* Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research // J. Clin. Epidemiol. – 2013. – V. 66, N 3. – P. 296–301.

15. *Herasymets I. I., Fira L. S., Medvid I. I.* Aktyvnist protsesiv vilnoradykalnoho okysnennia u shchuriv iz paratsetamolovym hepatytom ta korektsiieiu hustym ekstraktom iz hrybiv shyitake // Farmats. zhurn. – 2021. – T. 6, № 3. – S. 81–90. https://doi.org/ 10.32352/0367-3057.3.21.09

16. *Dubick M. A., Barr J. L., Keen C. L. et al.* Ceruloplasmin and hypoferremia: studies in burn and non-burn trauma patients // Antioxidants. – 2015. – V. 4. – P. 153–169. https://doi.org/10.3390/antiox4010153

17. *Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D. et al.* Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // Redox Biology. – 2015. – V. 6. – P. 183–197.

Надійшла до редакції 7 лютого 2023 р.
Прийнято до друку 17 лютого 2023 р.

І. І. Герасимець (http://orcid.org/0000-0002-9726-5931),
Л. С. Фіра (http://orcid.org/0000-0002-5325-0973),
І. І. Медвідь (http://orcid.org/0000-0003-4703-4438)
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ГРИБІВ МАЙТАКЕ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ІЗ ДМГ-ІНДУКОВАНИМ КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ ТОВСТОЇ КИШКИ

Ключові слова: гриби майтаке, диметилгідразин, колоректальний рак, окиснювальний стрес, густий екстракт

А Н О Т А Ц І Я

Колоректальний рак є небезпечним онкологічним захворюванням, що потребує серйозного комплексного лікування. Цей вид онкопатології виникає через атипове розростання епітелію слизового шару, який вистилає стінки кишечника. Для раку товстої кишки характерним є повільний розвиток, тому профілактика та своєчасна діагностика є пріоритетними.

Основною перевагою використання в клінічній практиці онкопротекторів на основі природної сировини є їхня низька токсичність і можливість тривалого застосування без виражених побічних ефектів. Саме тому розроблення та вивчення таких препаратів є актуальними.

Метою нашого дослідження було вивчення показників окиснювальних процесів та антиоксидантної системи у щурів із хімічно індукованим канцерогенезом товстої кишки на фоні застосування густого екстракту з грибів майтаке.

Дослідження здійснювали на 120 білих щурах-самцях масою 190–210 г. Аденокарциному товстої кишки моделювали введенням 1,2-диметилгідразину (ДМГ) гідрохлориду протягом 30 тижнів (1 раз на тиждень). Густий екстракт із грибів майтаке вводили внутрішньошлунково щодня в дозі 150 мг/кг маси тіла тварини. Щомісячно відбирали кров та печінку на дослідження. Активність окиснювальних процесів та антиоксидантної системи вивчали за вмістом продуктів окисної модифікації протеїнів нейтрального та основного характеру, супероксиддисмутазною та каталазною активністю, вмістом відновленого глутатіону та церулоплазміну.

Встановлено, що індукований введенням 1,2-диметилгідразину канцерогенез товстої кишки у щурів супроводжується підвищенням активності процесів вільнорадикального окиснення. Про це свідчить зниження супероксиддисмутазної, каталазної активності, значне зниження вмісту відновленого глутатіону, підвищення вмісту церулоплазміну та продуктів окисної модифікації білків у сироватці крові та печінці тварин. Експериментально доведено ефективність густого екстракту з грибів маїтаке та його позитивний вплив на активність досліджуваних ензимів та вміст продуктів ОМП у досліджуваних тканинах.

Застосування густого екстракту з грибів маїтаке в умовах ДМГ-індукованого канцерогенезу товстої кишки у щурів призвело до нормалізації показників антиоксидантного захисту та значного зниження показників окиснювальної модифікації протеїнів, що свідчить про пригнічення окиснювального стресу у тварин з онкопроцесом.

I. I. Herasymets (http://orcid.org/0000-0002-9726-5931),
L. S. Fira (http://orcid.org/0000-0002-5325-0973),
I. I. Medvid (http://orcid.org/0000-0003-4703-4438)
Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

EFFECT OF MAITAKE MUSHROOMS THICK EXTRACT ON THE STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS WITH DMH-INDUCED COLON CARCINOGENESIS

Key words: maitake mushrooms, dimethylhydrazine, colorectal cancer, oxidative stress, dry extract

A B S T R A C T

Colorectal cancer is a dangerous oncological disease that requires serious complex treatment. This type of oncopathology occurs due to atypical growth of the epithelium of the mucous layer that lines the intestinal walls. Colon cancer is characterized by slow development, so prevention and timely diagnosis are a priority.

The main advantage of using oncoprotectors based on natural raw materials in clinical practice is their low toxicity and the possibility of long-term use without significant side effects. That is why the development and study of such drugs are relevant.

The aim of the research was to study indicators of oxidative processes and antioxidant systems in rats with chemically induced colon carcinogenesis against the background of maitake mushrooms thick extract use.

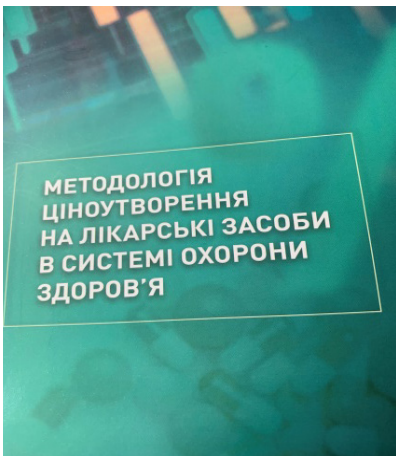
The study was performed on 120 white male rats weighing 190–210 g. Adenocarcinoma of the colon was modeled by administering 1,2-dimethylhydrazine (DMH) hydrochloride for 30 weeks (1 time per week). A thick extract from maitake mushrooms was administered intragastrically daily at a dose of 150 mg/kg of animal

body weight. Blood and liver samples were taken for research monthly. The state of the pro- and antioxidant systems was studied by the content of oxidative modification of proteins products neutral and alkaline character, superoxide dismutase and catalase activity, contents of reduced glutathione and ceruloplasmin.

It was found that DMH-induced colon carcinogenesis in rats is accompanied by an increase in the activity of free radical oxidation processes. It is evidenced by a decrease in superoxide dismutase activity, catalase activity, a significant reduction in the content of reduced glutathione, an increase in the content of ceruloplasmin and products of oxidative modification of proteins in the blood serum and liver of animals. The effectiveness of maitake mushrooms thick extract and its positive influence on the activity of the studied enzymes and the content of OMP products in investigated tissues was experimentally proved.

The use of maitake mushrooms thick extract under conditions of DMH-induced colon carcinogenesis in rats led to the normalization of antioxidant protection indicators and a significant decrease in the indicators of oxidative modification of proteins, which testifies to the suppression of oxidative stress in animals with an oncological process.

Електронна адреса для листування з авторами: irunaherasymets@gmail.com
(Герасимець І. І.)



Рецензія
на монографію «Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я»
Автори: Назаркіна В. М., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Бабенко М. М.

У процесі реформування охорони здоров'я, зміни в системі публічних закупівель та підходів до фінансування медичної допомоги важливо дослідити соціально-економічні аспекти ціноутворення на лікарські засоби (ЛЗ) у світовій практиці порівняно з нашою державою. В Україні впроваджують в охорону здоров'я оцінку медичних технологій (ОМТ) і виникла необхідність дослідження фармацевтичного ціноутворення на ЛЗ у цих умовах. Метою цієї монографії є створення соціально ефективної методології ціноутворення на ліки на засадах ОМТ, проведення аналізу тенденцій у формуванні системи цін, що склалися в Україні та за кордоном, а також систематизація теоретичних і практичних питань ціноутворення на ЛЗ.

Монографія містить 10 глав з основних аспектів ціноутворення на ЛЗ, список літератури (194 найменування) і 4 додатки. Монографія є продовженням наукових праць колективу науковців на чолі з професором Немченко А. С., яка вперше в Україні в 1999 році висвітлила проблеми ціноутворення на ЛЗ.

У першому розділі «Забезпечення доступу і доступності основних лікарських засобів як глобальна проблема» автори розглядають доступність основних лікарських засобів в умовах формування Національної лікарської політики в Україні, вивчаючи досвід країн Східної Європи й Центральної Азії.

Наукові підходи до ціноутворення на ЛЗ в Україні, основні аспекти законодавства ЄС щодо ціноутворення та реімбурсації, підвищення доступності ЛЗ на основі міжнародного досвіду висвітлено у 2 і 3 главах монографії. Особливу увагу приділено сучасній моделі ціноутворення на лікарські засоби в Україні (глава 4), референтному ціноутворенню на ЛЗ (глава 5). Методичні підходи до формування роздрібних цін на лікарські засоби індивідуального й серійного виготовлення в аптеках детально розглянуто в 6 главі, особливості ціноутворення на генерики та інноваційні ЛЗ – у главі 7.

Публічні закупівлі як ефективний інструмент забезпечення цінової доступності лікарських засобів та особливості медичних закупівель відповідно до належної практики закупівель (глава 8) посідають важливе місце у підвищенні цінової доступності медичної і фармацевтичної допомоги за умов впровадження оцінки медичних технологій (глави 9 і 10).

У додатках наведено базисні умови поставок, аналіз нормативно-правової бази у сфері ціноутворення на ЛЗ, перелік агенцій з ОМТ та контрольний список CHEERS 2022.

Матеріали, які подано в монографії, мають велике науково-практичне значення і рекомендуються для широкого кола фахівців охорони здоров'я, науковців, а також здобувачів вищої освіти на 1–3 рівнях у галузі знань «Охорона здоров'я».

Рецензент
професор кафедри фармації
Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
д-р фарм. наук, професор Віктор Трохимчук

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

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

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

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

Видання Farmatsevtychnyi 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).

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 78, 2023. 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 О.П. Щербина.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 23.02.2023 р. Підписано до друку 27.02.2023 р.
Формат 70x108 $^{1}/_{16}$.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 8,22. Обл. вид. арк. 7,25.
Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 100. Зам. № 301098
Друк ТОВ «Видавництво Ліра-К». 03142, м. Київ, вул. В. Стуса, 22/1,
тел.: (050) 462-95-48, (067) 820-84-77, сайт: lira-k.com.ua,
редакція: zv_lira@ukr.net. Свідоцтво № 3981, серія ДК.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.
Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).
E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

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