

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ  
КВЕРЦЕТИНУ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти V курсу,

групи КФс16(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація

освітньої програми Клінічна фармація

Ганна ФЕДОРОВА

**Керівник:** доц., к.фарм.н., доц. Сергій ШЕБЕКО

**Рецензент:** доц., к.фарм.н., доц.

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

**Харків – 2021 рік**

## АНОТАЦІЯ

Федорова Г. Клініко-фармацевтичний аналіз застосування кверцетину у медичній практиці. – На правах рукопису. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

У роботі проаналізована характеристика препаратів кверцетину та дієтичних добавок, що містять кверцетин. Методами опитування та анкетування були виявлені закономірності придбання препаратів кверцетину населенням а також запропонован алгоритм фармацевтичної опіки покупців препаратів з кверцетину.

Робота містить 57 сторінок, 12 рисунків та 5 таблиць. Список використаних джерел містить 50 найменувань, у тому числі 21 на іноземній мові.

*Ключові слова:* біофлавоноїди, кверцетин, "Квертин", "Корвітин", фармацевтична опіка.

## SUMMARY

Fedorova H. Clinical and pharmaceutical analysis of the use of quercetin in medical practice. – The manuscript. – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The characteristics of quercetin preparations and dietary supplements containing quercetin are analyzed in the work. Methods of survey and questionnaire revealed the patterns of purchase of quercetin drugs by the population and also proposed an algorithm for pharmaceutical care of buyers of quercetin drugs.

The work contains 57 pages, 12 figures and 5 tables. The list of used sources contains 50 names, including 21 in a foreign language.

*Keywords:* bioflavonoids, quercetin, "Quertin", "Corvitin", pharmaceutical care.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	6
<b>РОЗДІЛ 1 КВЕРЦЕТИН ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ</b> .....	8
1.1 Загальна характеристика кверцетину .....	8
1.2 Фармакологічні властивості кверцетину .....	12
1.3 Особливості фармакокінетики кверцетину .....	16
1.4 Клініко-фармакологічна характеристика препаратів кверцетину .....	19
1.5 Перспективи застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19.....	24
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	27
<b>РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ</b> .....	31
3.1 Аналіз асортименту кверцетин-вмісних препаратів та дієтичних добавок в аптечній мережі .....	31
3.2 Аналіз результатів анкетування в аптеці.....	38
3.3 Практичні рекомендації щодо фармацевтичної опіки при застосуванні кверцетину .....	46
3.4 Розробка алгоритмів бесіди при відпуску препаратів та дієтичних добавок кверцетину .....	48
3.5 Застосування препаратів та дієтичних добавок кверцетину для профілактики та лікування SARS-CoV-2 .....	50
3.6 Аналіз та узагальнення результатів роботи .....	52
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	56
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	58

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ТКМ – традиційна китайська медицина

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ІХС – ішемічна хвороба серця

ФЛ – фосфатиділхолінові ліпосоми

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Сьогодні в літературі з'явилися важливі і змістовні огляди, присвячені останнім дослідженням препаратів кверцетину та перспективності їх застосування для профілактики і лікування багатьох захворювань. З узагальнених літературних даних видно наскільки широкий спектр біохімічних і фармакологічних властивостей флавоноїду кверцетину [5, 8, 11].

Відомо, що більшість агліконів флавоноїдів і їх глікозиди мають потужний антиоксидантний ефект. Кверцетин здатний виконувати функції скавенджера супероксидного радикала, синглетного кисню і брати участь в процесах інгібування утворення ліпідних гідропероксидних радикалів [3, 14]. Кверцетин, нейтралізуючи агресивні кисневмісткі і нітрозильні радикали, та обриваючи ланцюга вільнорадикальних реакцій, здатний зупиняти багато патологічних процесів в клітці, забезпечувати надійний захист її гомеостазу і повноцінну життєдіяльність організму в цілому.

Тривалий час використання корисних фармакологічних властивостей кверцетину обмежувалось його низькою біодоступністю, спричиненою поганою розчинністю у біологічних рідинах організму, що перешкоджало швидкому досягненню клітин-мішеней і проникненню через фосфоліпідний бішар мембран всередину клітин до уражених субклітинних структур. Цю проблему було вирішено шляхом застосування фосфатидилхолінових везикул-ліпосом [3-5, 9, 15] у якості транспортного засобу, і створено препарат Ліпофлавіон (ліпосомальна форма кверцетину) та комплекс кверцетину з полівінілпіролідом – ліофілізований порошок, препарат Корвітин (водорозчинна форма кверцетину). Препарати кверцетину (ліпофлавіон та корвітин), а також ліпін, що являє собою так звані «пусті» фосфатидилхолінові ліпосоми, досить успішно використовують в клініці при серцево-судинній патології [12, 17, 25].

**Мета і завдання дослідження.** Метою дослідження стало проведення клініко-фармацевтичного аналізу застосування кверцетину у медичній практиці.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- надати загальну характеристику кверцетину та його застосуванню в медицині;
- проаналізувати асортимент кверцетин-вмісних препаратів та дієтичних добавок в аптечній мережі;
- провести анкетування в аптеці покупців препаратів кверцетину;
- розглянути практичні рекомендації щодо фармацевтичної опіки при застосуванні кверцетину;
- розробити алгоритм бесіди при відпуску препаратів та дієтичних добавок кверцетину.

*Об'єкт дослідження:* препарати та дієтичні добавки кверцетину.

*Предмет дослідження:* застосування кверцетину у медичній практиці, фармацевтична опіка при відпуску препаратів та дієтичних добавок кверцетину.

**Методи дослідження.** Літературний пошук, анкетування відвідувачів аптеки, статистичні.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі проведено клініко-фармацевтичний аналіз застосування кверцетину у медичній практиці. Виконано анкетування відвідувачів аптеки за розробленою анкетною, що дозволило оцінити їх стан здоров'я та якість життя, мету придбання та ефективність препаратів чи дієтичних добавок кверцетину. Визначено перспективи застосування кверцетину для профілактики COVID-19. Розроблено раціональні підходи до фармацевтичної опіки при застосуванні препаратів та дієтичних добавок кверцетину, що покращують якість надання фармацевтичної допомоги для відповідних категорій відвідувачів аптеки.

**Структура та обсяг.** Робота складається зі вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, основна частина) та висновків. Робота викладена на 57 сторінках, має 5 таблиць, 12 рисунків, 50 джерел інформації.

## РОЗДІЛ 1

### КВЕРЦЕТИН ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

#### 1.1 Загальна характеристика кверцетину

Кверцетин класифікується як флавонол – представник одного з 6 класів флавоноїдів. Згідно номенклатурі Міжнародного союзу теоретичної і прикладної хімії (ІЮПАК), формула кверцетину записується як 3,3', 4', 5,7-пентагідроксіфлаванон (ОН-групи в позиціях 3,5,7,3', 4'). Ця формула показує, що кверцетин є аглікон без вуглеводної групи, що й обумовлює його хімічні і фармацевтичні властивості.

Глікозид кверцетину формується шляхом приєднання до нього цукру – глюкози, рамнози або рутінози, – який заміщає в його структурі одну з гідроксильних груп, зазвичай в позиції 3, і подальшого формування глікозидного зв'язку. Останній, відповідно, впливає на розчинність, абсорбцію і інші ефекти кверцетину *in vivo* [10]. Емпіричне правило полягає в тому, що присутність вуглеводної молекули в структурі глікозиду кверцетину сприяє його кращої розчинності в воді в порівнянні з агліконом кверцетину [2]. Хоча терміном «кверцетин» звичайно позначається тільки аглікон, в медичних дослідженнях цей термін часто застосовується і для визначення глікозидної форми кверцетину.

За результатами експериментальних досліджень, у водних системах виявлені найбільш важливі для антирадикальної активності структурні елементи молекул флавоноїдів: дві ОН-групи в положеннях С3 і С4; подвійний зв'язок між 2м і 3м атомами вуглецю, бажано спільно з карбонільною групою в положенні С4, необхідної для делокалізації неспареного електрона від В-кільця; ОН-групи в положеннях С3 і С5 спільно з карбонільною групою (рис. 1.1)



Поряд з кверцетином в даний час широко використовується і дигідрокверцетин (Таксіфолін), що відрізняється відсутністю подвійного зв'язку між 2м і 3м атомами вуглецю

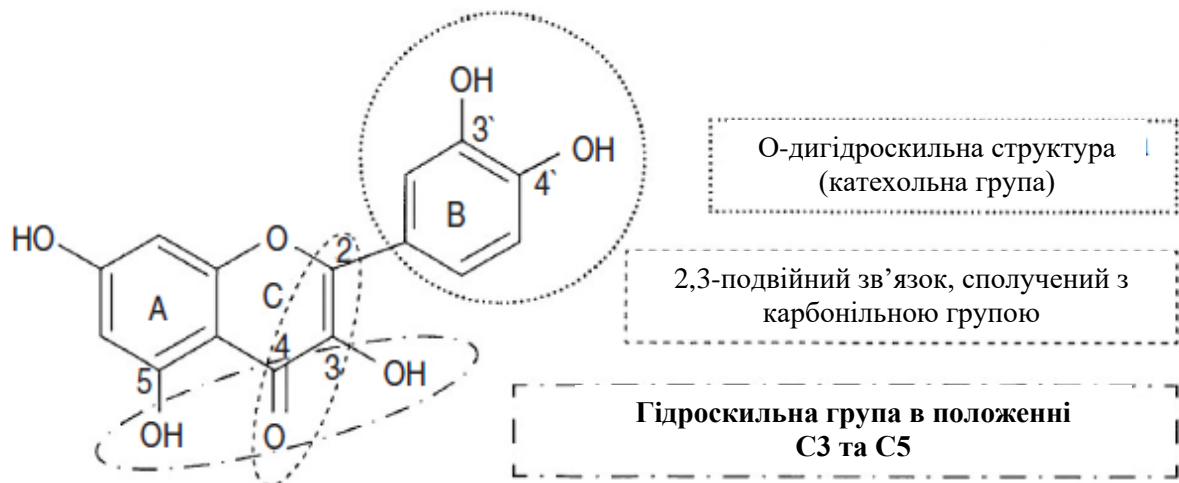


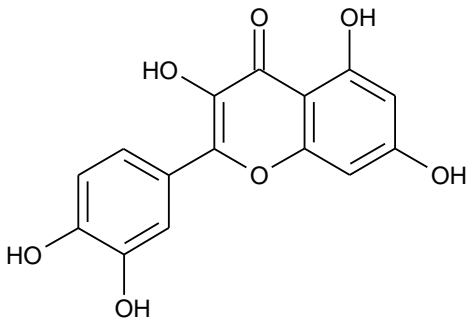
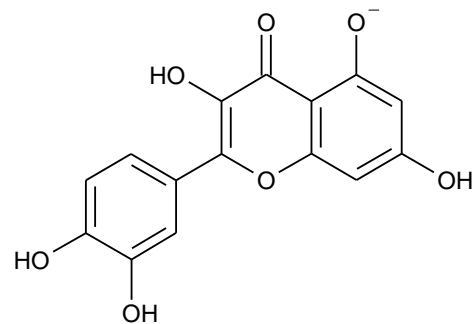
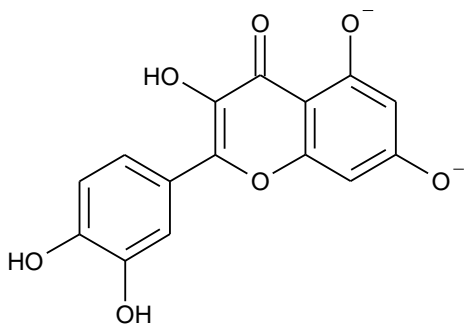
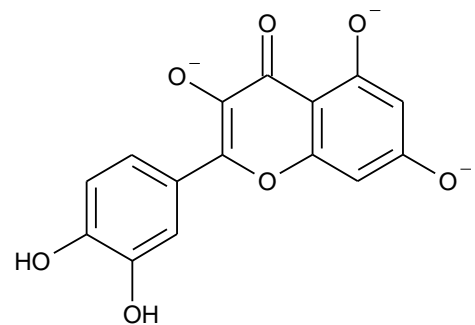
Рис. 1.1 Структура кверцетину. Виділено ділянки молекули, відповідальні за антирадикальну активність флавоноїдів

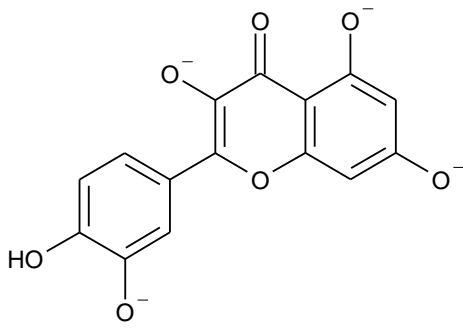
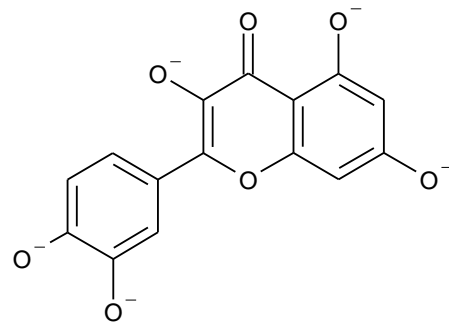
Біофлавоноїд кверцетин володіє потужною антиоксидантною дією, реактивує з сульфгідрильними сполуками і вітаміном С, а також глутатіоном і токоферолами, попереджує перехід адреналіну в токсичний адренохром. Кверцетин перешкоджає пошкодуючій дії вільних радикалів, гальмує процеси перекисного окислення ліпідів кліткових мембран і ліпопротеїдів сироватки крові, покращує внутрішньотканинне дихання. Крім того, цей флавоноїд є природним інгібітором гіалуронідази – ферменту, який підвищує проникність судинної стінки; має капіляропротекторну дію (зменшує проникність і ламкість капілярів); покращує мікроциркуляцію. Вплив флавоноїду на рецепторний апарат тромбоцитів призводить до зниження активності тромбоксанів, зменшує тромбогенний потенціал кров'яних пластинок [15].

Флавоноли кверцетину (насамперед глікозиди) – найбільш розповсюджені представники флавоноїдів, вони присутні в достатньо великій кількості продуктів (ягоди, яблука, виноград, цибуля, чай, томати), а також у насінні, горіхах, окремих зернових культурах, квітах та листі садових і

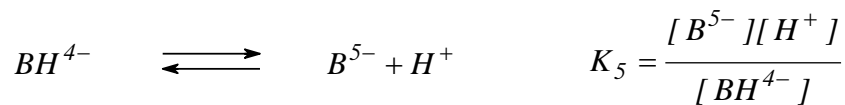
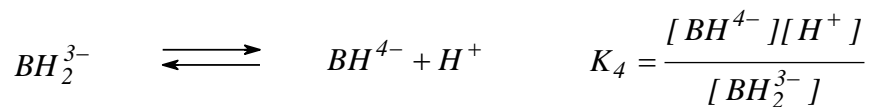
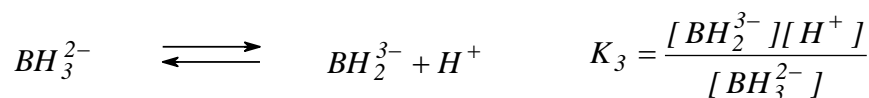
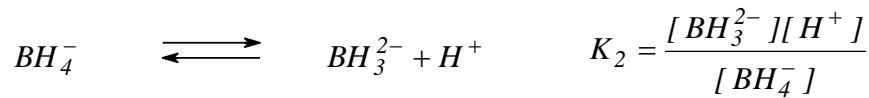
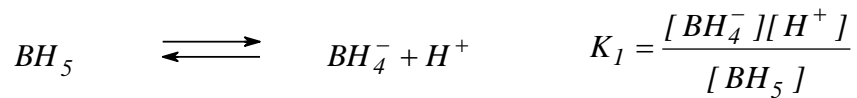
лікарських рослин. Значна частина кверцетину, який вживається з їжею, – це його глікозиди; аглікони кверцетину представлені в раціоні в значно меншому об’ємі. Проте на вміст кверцетину в продуктах значно впливають умови їх вирощування [2, 16].

Наявність у молекулі кверцетину – 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідроксихромен-4-ону – чотирьох фенольних і однієї енольної гідроксильних груп, обумовлює його кислотно-лужні властивості. Відповідно, для молекули кверцетину теоретично можливе існування шести протолітичних форм:

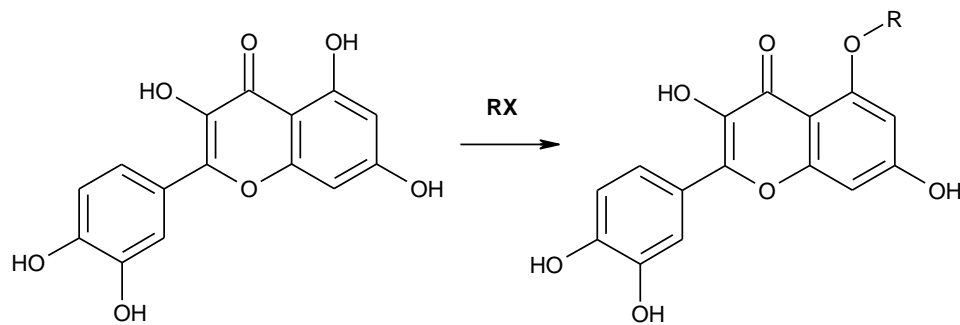
Форма  $[BH_5]$ Форма  $[BH_4^-]$ Форма  $[BH_3^{2-}]$ Форма  $[BH_2^{3-}]$

Форма  $[BH^{4-}]$ Форма  $[B^{5-}]$ 

Протолітичні форми кверцетину перебувають між собою в протолітичній рівновазі:

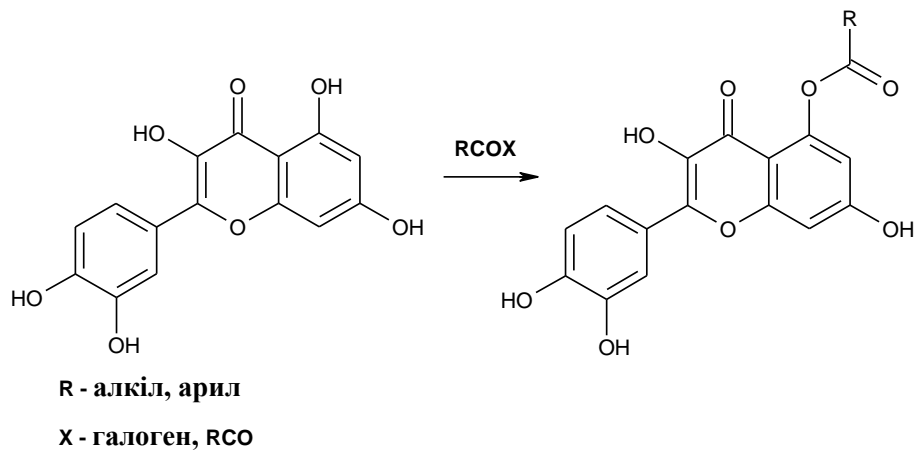


Хімічні властивості кверцетину будуть визначатися властивостями фенольних гідроксильних груп. Основними процесами будуть реакції алкілювання та ацилювання:



**R** - алкіл

**X** - галоген, алкілсульфат та ін.



## 1.2 Фармакологічні властивості кверцетину

Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що лікарські форми кверцетину зменшують реперфузійне порушення колатерального кровообігу в серці, попереджають феномен невідновлення кровообігу в коронарних судинах, поліпшують гемодинаміку, зменшують обсяг некротизованного міокарда та проявляють протиаритмічну дію [6].

У науковій літературі широко освітлені питання антиоксидантної активності флавоноїдів, серед яких кверцетин посідає друге місце за виразністю антиоксидантного ефекту. Особливе значення при цьому має кількість й розташування гідроксильних груп у кільці В хімічної структури флавоноїду. Так, у ряді міріцетин – кверцетин – кемпферол, що містять відповідно три, дві й одну оксигрупу, менш активним є кемпферол, а найбільш активним – міріцетин [3].

Антиоксидантна дія флавоноїдів обумовлена їхньою здатністю «гасити» радикали, що утворюються в результаті ПОЛ. Молекула біофлавоноїду виступає в ролі «сміттяра» вільних радикалів, усуваючи продукти пероксидації, захищає ліпідний шар клітинних мембран від ушкоджень. Блокування флавоноїдами вільнорадикальної ліпопероксидації мембран пов'язано не тільки з їхніми структурними особливостями, але й зі здатністю взаємодіяти з мембранами й проникати через їхній ліпідний шар.

Дана здатність найбільш виражена у кверцетину та деяких його метаболітів, таких як 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота та 2-гідрокси-фенілоцтова кислота. Також антиоксидантний ефект кверцетину обумовлений його здатністю активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (каталаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза та ін.) і підвищувати рівень неферментних антиоксидантів у крові (аскорбінова кислота, токоферол, глутатіон). Кверцетин – один з найбільш потужних антиоксидантів не тільки серед флавоноїдів, але й серед сполук інших груп. За рівнем активності він перевершує аскорбінову кислоту та  $\alpha$ -токоферол [3].

Факт активації ПОЛ, підвищення рівня цитокінів і фібринолітичної активності плазми при розвитку запалення є загальновідомим. На фоні виснаження антиоксидантного захисту це сприяє збільшенню апоптотичної активності клітин. Одним з тригерів патологічного апоптозу є фактор некрозу пухлин, так як він вважається спільним медіатором Т-лімфоцитарної і ендотоксичної цитотоксичності. Кверцетин здатен інгібувати активність фактору некрозу пухлин [6], пригнічувати неконтрольовану проліферацію клітин пухлини та може виступати у ролі регулятора програмованої загибелі клітин [10]. Одночасний вплив кверцетину на рівень прозапальних цитокінів та на апоптотичну активність клітин буде сприяти більш виразній нормалізації гемостазу, протеолізу, оксидантної та антиоксидантної систем та досягненню клініко-лабораторної ремісії [11].

Кверцетин привертає особливу увагу як новий нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) з нетрадиційним механізмом дії, у зв'язку з виявленням його вираженої активності щодо інгібування 5-ЛОГ – ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом метаболізму [8]. Результатом перетворення арахідонової кислоти є утворення ЛТ. Основною біологічною функцією ЛТ є індукція хемотаксису та хемокінезу поліморфноядерних лейкоцитів і підвищення проникності судин, що обумовлює їх виражені запальні

властивості. Тому вплив на метаболізм і ефекти ЛТ може бути одним з шляхів гальмування запального процесу [4].

На відміну від традиційних НПЗП кверцетин не тільки не володіє ульцерогенною дією, навпаки, проявляє гастропротекторний ефект у зв'язку зі здатністю пригнічувати діяльність  $H^+K^+$ -АТФ-ази (знижує синтез соляної кислоти), стимулювати синтез клітинами слизової оболонки шлунку цитопротекторного простагландину  $E_2$  та зменшувати кількість активних форм кисню в тканині шлункової стінки [11].

Розглядаючи питання про блокаду кверцетином ЛОГ, що відповідно до сучасних уявлень є одним з функціональних блоків кальцій-мобілізуючої поліфосфоїнозитидної системи, не можна не згадати про його вплив на інші ланки цього сигнального каскаду. При функціонуванні поліфосфоїнозитидної системи в результаті трансформації фосфатидилінозиту активуються її основні ефекторні ферменти – протеїнкіназа С та кальмодулінзалежна протеїнкіназа. Ці протеїнкінази включають ряд найважливіших ферментів внутрішньоклітинного метаболізму, здійснюючи їх посттрансляційне фосфорилування. У результаті формується багато клітинних реакцій, серед яких утворення й викид різних медіаторів, процеси тромбоутворення, спазм гладкої мускулатури, деякі імунні реакції та ін. Кверцетин блокує вищеперераховані реакції, перериваючи сигнальний каскад поліфосфоїнозитидної системи. Він перешкоджає перетворенню фосфатидилінозиту в інозиттрифосфат, пригнічуючи протеїнкіназу С і кальмодулінзалежну протеїнкіназу й, нарешті, інгібує сам робочий субстрат, що здійснює в результаті протеїнкіназного фосфорилування реалізацію клітинної відповіді. У якості субстрату, що блокується, виступають багато клітинних ферментів, такі як гістидиндекарбоксилаза, гіалуронідаза, карбонілредуктаза, орнітиндекарбоксилаза, транспортні АТФ-ази тощо [14].

Вищезазначені клітинні реакції пригнічуються також завдяки активації аденілатциклазної системи, яку ініціює кверцетин за рахунок прямої блокади фосфодіестерази й накопичення цАМФ і цГМФ в ендотеліоцитах [4].

Одним з патогенетичних механізмів розвитку кардіо-васкулярних захворювань є ендотеліальна дисфункція внаслідок ішемії. При цьому різко знижується вироблення ендотелієм судин оксиду азоту і активуються процеси ПОЛ. Кверцетин, виступаючи в ролі пастки вільних радикалів, перешкоджає різкому зниженню продукції оксиду азоту [3]. З іншого боку, будучи антилейкотриєновим препаратом, кверцетин запобігає ушкодженню ЛТ ендотелію судин ішемізованої області й зменшує постішемичні порушення мікроциркуляції. Морфологічна дія кверцетину на ішемізований ендотелій проявляється збереженням його ультраструктури та ознак нормального функціонування мікропіноцитозних везикул і секреторних гранул у цитоплазмі, мікровиростів на зовнішній мембрані ендотеліоциту [5].

Продукти, що містять кверцетин у великій кількості, рекомендовані для профілактики ускладнень ІХС [10]. Біофлавоноїди розширюють коронарні артерії, підвищуючи рівень цАМФ в ендотеліальних клітинах, а також інгібують агрегацію тромбоцитів [12].

В основі антиагрегаційної дії кверцетину лежать такі механізми як інгібування синтезу ЛТ, пригнічення надходження кальцію до тромбоцитів, блокування фосфоліпази D. Зниження агрегації тромбоцитів пояснюється пригніченням активності численних компонентів метаболітного шляху тромбоцитарного глікопротеїну VI за допомогою інгібування внутрішньоклітинних ферментів, що беруть участь у таких процесах, як протеїнкіназне фосфорилування й мобілізація кальцію [8].

Кверцетин інгібує активність протеїнкінази C та фосфотидилінозитол-3-кінази, що є особливо важливим для контролю оборотної агрегації тромбоцитів, індукованої низькими концентраціями агоністів агрегації [9]. До того ж антиагрегаційний ефект, можливо, обумовлений інгібуванням утворення тромбоксану A<sub>2</sub> у тромбоцитах і паралельно блокадою його рецепторів [13]. В активації агрегації тромбоцитів також беруть участь активні форми кисню, і «поглинання» кверцетином вільних радикалів є одним з можливих механізмів антиагрегаційного ефекту [11].

Крім того, що кверцетин практично не токсичний [6], він сам може проявляти антитоксичний ефект, наприклад, кверцетин захищає тканини від негативної дії ацетальдегіду, що утворюється, в результаті розщеплення алкоголю. Кверцетин також стимулює діяльність детоксикуючих ферментних систем організму [15].

### 1.3 Особливості фармакокінетики кверцетину

Кверцетин має добре вивчені фармакокінетичні властивості як на лабораторних тваринах, так і на людях [2, 5, 16]. Дані дослідження показали, що біодоступність кверцетину в незмінній формі при пероральному прийомі невисока [7]. За деякими даними не перевищує навіть 1% від введеної перорально дози [11]. Всмоктування відбувається переважно у тонкому кишечнику. Після всмоктування він піддається інтенсивному метаболізму з утворенням понад 20 активних метаболітів під впливом кишкової мікрофлори та у клітинах печінки [3].

Фармакокінетика і метаболізм флавоноїдів інтенсивно вивчалися протягом останніх 15 років. Флавоноїди, в тому числі кверцетин, містяться в рослинах в основному у вигляді глікозидів, а не аглюкону. Всмоктування глікозидів відбувається в тонкому кишечнику.

При пероральному введенні різні флавоноїди характеризуються різним ступенем всмоктування (від 0 до 60%). Період напіввиведення для флавоноїдів становить від 2 до 28 год. Показано, що в разі кверцетину саме глікозидна форма характеризується найбільшим ступенем всмоктування з тонкого кишечника. Всмоктування кверцетину може відбуватися двома різними шляхами. З одного боку, можливі його деглікозилювання і подальше всмоктування шляхом дифузії, з іншого – є дані про зв'язуванні глікозиду кверцетину з переносником глюкози, що полегшує його транспорт через мембрану епітеліоцитів кишечника [1].



Дані по параметрам фармакокінетики кверцетину при пероральному та внутрішньовенному введенні в чому суперечливі. Так, період напіврозпаду кверцетину при внутрішньовенному введенні становить 2,4 і 0,7 ч. Обсяг розподілу в стаціонарному стані при внутрішньовенному введенні становить 92 і 6,2 л.

Після всмоктування в тонкому кишечнику кверцетин через порталну систему транспортується в печінку, де відбувається перша фаза метаболізму. Під час другої фази флавоноїди піддаються глюкуронідного і сульфатної кон'югації з утворенням глюкуронідів і ефірів сірчаної кислоти, а в ряді випадків і О-метильовання. Кверцетин і його метаболіти поширюються по різних тканин організму. Показано, що основним плазмовим метаболітом кверцетину є кверцетин-3-глюкуронід. У плазмі кверцетин стійко зв'язується з альбуміном.

Численні дослідження вказують на те, що бромелаин – протеолітичного ферменту, що міститься в ананасі та інших тропічних рослинах, – підсилює абсорбцію кверцетину. Ефекти бромелаина багато в чому схожі з такими кверцетину. Так, бромелаин, як і кверцетин, володіє антигістамінним і протизапальним ефектами. Зазначені факти зумовлюють суттєвий синергізм у дії кверцетину і бромелаина, який знайшов своє клінічне застосування.

Кверцетин та його метаболіти екскретуються переважно з жовчу та сечею у вигляді кон'югатів (глюкуронідів, сульфатів, метильованих похідних) протягом наступних 48 годин [8]. У фекаліях виявляється до 53 % метаболітів кверцетину, що вказує на переварювання кверцетину мікроорганізмами кишечника. Низька біодоступність незміненої форми кверцетину й високий вміст метаболітів, на думку авторів, вказує на екстенсивний метаболізм у кишечнику й/або ефект первинного проходження через печінку [10].

Проте, екскреція кверцетину та його метаболітів із сечею й фекаліями не є основними шляхами виведення даної речовини як у людини, так і у тварин [14]. Основним кінцевим метаболітом кверцетину є диоксид вуглецю,

що утворюється з кверцетину або його проміжних метаболітів у кишечнику, де відбувається його усмоктування в системний кровообіг і потім виведення через легені [12].

Експерименти, спрямовані на вивчення розподілу кверцетину в органах і тканинах організму, показали, що у тварин найбільш високі концентрації кверцетину і його метаболітів реєструються в легенях, міокарді, печінці й нирках [8].

Таким чином, у самому загальному вигляді можна охарактеризувати флавоноїд кверцетин як потужний антиоксидант, інгібітор синтезу ЛТ, комплексний блокатор проведення й реалізації сигналу в кальцій-мобілізуєчій поліфосфоїнозитидній системі й активатор аденілатциклазного каскаду. Дані механізми є визначальними для більшості фармакологічних ефектів кверцетину, деякі з яких відкриті нещодавно і у даний момент інтенсивно вивчаються. Вищевказані фармакологічні ефекти кверцетину мають велике значення при лікуванні захворювань міокарду ішемічного та запального характеру і дозволяють припустити доцільність включення препаратів на його основі до схем лікування хворих даної групи.

Дослідження з кверцетину показали, що фактори, які найбільш впливають на біодоступність та абсорбцію кверцетину – це структура простого чи складного вуглеводню (цукру), який додається до нього, і його розчинність, яка також може змінюватися в залежності від включення в раціон спиртів і жиру [14]. Багато досліджень на тваринах також показали, що на біодоступність кверцетину впливають деякі дієтичні фактори. Вже відомо, що глікозиди кверцетину володіють більш високою біодоступністю в поєднанні з деякими полі- та моносахаридами. Доведено, що кверцетин краще за все всмоктується в комбінації з пектином і нерозчинними олігосахаридами, можливо, через зміни кількісного та якісного складу кишкової мікрофлори, що сприяє його кращій всмоктуваності [3].

Крім того, дієта з високим вмістом простих цукрів (велика кількість ягід, овочів і фруктів у раціоні) впродовж 6 тижнів сприяє збільшенню рівня

кверцетину в плазмі в два рази, а дієта з їх низьким вмістом призводить до зниження його рівня в плазмі на 30 % [3]. Інші контрольовані дослідження щодо комбінації кверцетину з простими цукрами (здорові добровольці, впродовж 2 місяців) продемонстрували зростання рівня кверцетину в плазмі на 32-51 % [15]

#### 1.4 Клініко-фармакологічна характеристика препаратів кверцетину

Існує декілька препаратів, до складу яких входить флавоноїд кверцетин.

*Кверцетин гранули 0,04 г / 1 г по 1 г у пакуванні*

Склад і форма випуску:

- 1 г препарату містить кверцетину (в перерахунку на 100% суху речовину) – 0,04 г;
- допоміжні речовини: пектин яблучний, глюкози моногідрат, цукор.

Кардіопротекторна властивість кверцетину обумовлена підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантній дії і поліпшенню кровообігу. Репаративна властивість препарату полягає в прискореному загоєнні ран. Препарат може впливати на процеси ремоделювання кісткової тканини, проявляє стійку імуномодулюючу активність. Експериментально визначені також діуретичні, спазмолітичні, антисклеротичні властивості препарату. Кверцетин здатний нормалізувати артеріальний тиск і стимулювати вивільнення інсуліну, пригнічувати синтез тромбоксану, уповільнювати агрегацію тромбоцитів. Препарат також зв'язується з рецепторами естрогенів. Завдяки естрогеноподібним властивостям (вплив на пролінгідроксилазу, пригнічення фактора некрозу пухлини і синтез інтерлейкінів) препарат проявляє проостеокластний ефект.

Показання:

У складі комплексного лікування: Для запобігання ерозивно-виразковим ураженням верхніх відділів травного тракту, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних засобів; гнійно-запальних захворювань м'яких тканин клімактеричного, вертебрально-больового синдрому; нейрорефлекторних проявів остеохондрозу хребта; хронічного гломерулонефриту; нейроциркуляторна дистонія; ішемічної хвороби серця, стенокардії напруги II-III функціонального класу.

#### *Таблетки жувальні Квертин*

Володіючи недостатньою розчинністю, кверцетин вимагає модифікації його фізико-хімічних властивостей, в зв'язку з цим актуальним є створення нових лікарських препаратів на його основі з достатньою високою біодоступністю. Технологіями ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» був розроблений новий лікарський препарат, що містить кверцетин – «Квертин», таблетки для розжовування по 40 мг, до складу якого введені два модулятора розчинності кверцетину. Передбачається, що дана модифікація розчинності кверцетину забезпечить найбільш високу біодоступність активної речовини з лікарської форми і, відповідно, найбільш виражений фармакодинамічний ефект.

Склад і форма випуску:

- Таблетки жувальні. Таблетки овальної форми жовтого з зеленуватим відтінком кольору з вкрапленнями, з фаскою. Таблетки мають специфічний смак і запах.

Квертин має властивості модуляторів активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (Фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), що впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез в клітках оксиду азоту, протеїназ тощо.

Показання:

Ті ж самі.

#### *Корвітин® (Corvitin®)*

Склад і форма випуску:

- ліофілізат для розчину для ін'єкцій 0,5 г флакон, № 5
- комплекс кверцетину з повідоном 0,5 г;
- допоміжні речовини: натрію гідроксид.

В останні роки в терапії серцево-судинних захворювань велика увага приділяється препаратам з мультимодальних дією. До таких препаратів відноситься Корвітин – розчинна форма біофлавоноїду кверцетину. Корвітин – водорозчинний порошок для приготування ін'єкцій на основі синтетичного модулятора розчинності полівінілпіролідону [14-16].

На фармацевтичному ринку України Корвітин відразу ж заявив про себе як кардіопротектор нового покоління [1]. Були проведені дослідження, спрямовані на вивчення ефективності Корвітину при лікуванні гострого інфаркту міокарда з наявністю синдрому серцевої недостатності. Препарат поліпшував електрофізіологічні властивості міокарда, позитивно впливав на тонус і регуляторні здатності вегетативної нервової системи, на величину зони некрозу та процеси ремоделювання порожнини лівого шлуночка. Введення Корвітину до початку терапії фібринолітичним агентом дозволяло перебороти тромборезистентність і підвищити частоту реканалізації коронарної артерії, що спричинила інфаркт [6, 14]. Корвітин має антиоксидантну, імуномодулюючу, мембраностабілізуючу, кардіопротекторну, антигіпоксичну і протизапальну дію, посилює репаративні процеси.

В результаті проведених доклінічних досліджень встановлено, що Корвітин має досить низькі показники всіх видів токсичності, не володіє алергенною чи подразнюючою дією при внутрішньовенному введенні. Також було встановлено, що для Корвітину характерний потужний антиоксидантний ефект, гальмування активності мембранних ферментів, особливо ліпооксигенази, активація або збереження рівня оксиду азоту в пошкоджених тканинах і крові, а також протекція мембранозв'язаних ферментів, що коригують іонний, а саме, кальцієвий гомеостаз в клітинах.

Для Корвітину характерно церебропротекторна і нейропротекторна дія, обумовлена зниженням глутаматної ексайтотоксичності, внутрішньоклітинної гіперкальціємії і регуляцією синтезу оксиду азоту [17]. Антиатерогенний ефект Корвітин здійснюється за рахунок зниження активності перекисного окислення ліпідів і пригнічення ліпопероксидації [18]. Корвітин здійснює інтенсивне гальмування катаболічних ферментів, які порушують структуру фосфоліпідів клітинних мембран при ішемії і реперфузії: кінази (протеїнкіназа С, протеїнтірозінкінази, фосфоліпаза, ліпоксигенази, циклооксигеназа), РНК і ДНК-полімерази, лактат-дегідрогенази і цілого ряду інших, що визначає його мембрано-стабілізуючу дію [19]. Ця ж дія Корвітину проявляється і в здатності інактивувати вільні радикали, пригнічувати утворення супероксидрадикалів, підвищувати ефективність антиоксидантного захисту [20].

Корвітин володіє вазодилатуючим ефектом за рахунок зниження концентрації арахідонової кислоти і лейкотрієну С<sub>4</sub>, які мають потужну вазоконстрикторну дію, погіршують коронарний кровотік [9]. Корвітин також гальмує агрегацію тромбоцитів, утворення тромбоксану В<sub>4</sub>, що визначає його антитромботичну дію [11]. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про терапевтичну ефективність Корвітину при інфаркті міокарда і в гострий період ішемічного інсульту [2, 13].

Широкий спектр фармакологічних властивостей препарату «Корвітин» і, в першу чергу, його антиоксидантна, протизапальна, мембраностабілізуюча дія, яка зумовлена інгібуючим впливом на важливі ферментні системи клітини, стали ініціював фактором подальшого вивчення препарату [22].

### *Ліпофлавіон*

На основі застосування фосфатиділхолінових ліпосом (ФЛ) був створений препарат «Ліпофлавіон». Застосування ФЛ, як транспортного засобу, дало можливість вводити препарат безпосередньо в кров і завдяки проникненню через фосфоліпідний бішар мембрани швидко доставляти його до клітин-мішеней.

В експериментальних роботах [15] було виявлено, що Ліпофлавон в дозі 0,1 мг / кг при параневральному введенні позитивно впливає на процеси регенерації нервових волокон при травматичному пошкодженні нерва. Збільшується кількість нервових волокон і активність регенерації.

Терапевтичний ефект Ліпофлакону пояснюють тим, що ліпосомальна форма, як продукт нанотехнологічних розробок, має високу тропність до клітинних мембран, а кверцетин, як антиоксидант, захищає нервові клітини від окисного стресу, активує ендogenous антиоксидантні системи захисту, знижує розвиток запального процесу і підвищує ріст нейритів. Це сприяє процесам регенерації нервових волокон і може запобігти розвитку дегенеративних процесів на пізніх етапах відновлення. Ліпосомальна форма кверцетину прискорює проростання і мієлінізацію нервових волокон. Навіть при коротких термінах введення (10 днів) Ліпофлавон має виражений нейропротекторний ефект [11, 15, 25].

Клінічні дослідження препарату «Ліпофлавон» показали, що він має здатність відновлювати скоротливу активність міокарда і гладких м'язів судин, порушується під дією пероксинітриа. Це дозволило використовувати його для корекції порушень гемодинаміки при реперфузійних пошкодженнях міокарда. Вивчення клітинних механізмів дії Ліпофлакону показало, що мембранопротекторний ефект препарату обумовлений як антиоксидантну дію кверцетину і ФЛ, так і його прямим впливом на іонну проникність плазматичної мембрани міокардіальних клітин. Таким чином, Ліпофлавон має здатність відновлювати структуру клітинних мембран, яка робить його використання більш ефективним.

Застосування препарату в комплексній терапії при гострому інфаркті міокарда без патологічного зубця Q і нестабільної стенокардії призводить до більш швидкої позитивної динаміки активності МВ-фракції КФК і рівня СРБ в сироватці крові, перешкоджає підвищенню рівня прозапальних цитокінів інтерлейкіну-8, сприяє електричній стабільності міокарда. При лікуванні стабільної стенокардії сприяє зменшенню тяжкості нападів стенокардії,

зниження агрегації тромбоцитів, поліпшення реологічних показників крові (зниження в'язкості крові та агрегації еритроцитів) і мікроциркуляції. Також при поліхіміотерапії раку молочної залози антрациклінами сприяє позитивній динаміці рівня кардіоспецифічних тропонінів, регресії екстрасистолічної аритмії і стабілізації вагосимпатичного балансу. Кумулятивні властивості у препарату відсутні.

### 1.5 Перспективи застосування препаратів кверцетину в лікуванні COVID-19

У сучасних умовах лікування хворих на COVID-19 різної тяжкості відбувається із застосуванням значного арсеналу лікарських засобів з урахуванням особливостей розвитку хвороби, її перебігу в часі, пов'язаного зі швидкістю вірусного кліренсу. Підібраний великий арсенал хіміотерапевтичних засобів, незважаючи на відсутність чітко визначених протоколів, характеризується певним рівнем ефективності при неоднозначності процесу перебігу патології, включаючи катастрофічно тяжкі стани.

Відомо, що одночасно з підбраною методологією терапії понад 85% хворих, інфікованих SARS-CoV-2, у період епідемії COVID-19 в Китаї отримували засоби традиційної китайської медицини (ТКМ) [36]. На сьогодні клінічні дані свідчать про сприятливий терапевтичний ефект ТКМ поряд із відомими хіміотерапевтичними засобами й антивірусними препаратами в динаміці лікування цих хворих.

Результати раніше проведених експериментальних досліджень дозволяють зрозуміти механізми, що лежать в основі терапевтичного ефекту ТКМ. Досліди щодо фармакотерапевтичних властивостей засобів ТКМ, дієтичних добавок рослинного походження й окремих виділених природних сполук підтвердили їх антивірусну, у тому числі антикоронавірусну активність [31-33].



У цьому питанні великий науковий інтерес становляють флавоноїди, які у ряді досліджень проявили інгібувальну дію стосовно вірусних протеаз різних типів коронавірусів. У деяких експериментальних дослідженнях доведено інгібувальний вплив флавоноїдів, включаючи кверцетин, щодо 3С-подібної протеази (3CLpro) та папаїноподібної протеази (PLpro), які беруть участь у процесі протеолізу, і, отже, є важливими для інфікування та репродукції SARS-CoV-2 [29, 30]. У зв'язку із широким спектром фармакодинаміки та низькою токсичністю препарати кверцетину давно привертають увагу дослідників. Найважливішими властивостями цих препаратів є потужні антиоксидантні, імуномодулювальні та протизапальні властивості [29, 30, 32, 36].

У дослідженнях *in vitro* кверцетин продемонстрував ефективність проти широкого спектра вірусів, зокрема щодо зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини та інших ретровірусів, вірусу герпесу 1-го типу, вірусу поліомієліту I типу, вірусу парагрипу III типу, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу гепатиту С тощо. Так, результати експериментальних досліджень свідчать про активність кверцетину проти вірусу Зіка [34] та щодо ентеровірусу-71 [29].

Результати експериментальних досліджень також демонструють значний противірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2 [25]. Встановлено, що кверцетин інгібує трипсиноподібні серинові протеїнази в мікромольних концентраціях за рахунок зв'язування двома сусідніми фенольними гідроксильними групами з амінокислотними залишками каталітичного центру протеази, у тому числі з каталітично важливим залишком глютамінової кислоти, що є характерною ознакою протеаз більшості вірусів.

Враховуючи приналежність SARS-CoV-2 до родини коронавірусів, що викликають різні захворювання дихальної системи, активність кверцетину була протестована щодо інших вірусів цієї родини. Так, встановлено, що кверцетин блокує надходження у клітину іншого коронавірусу, що спричиняє

гостру респіраторну вірусну інфекцію [29]. Результати дослідження Т.Т.Н. Nguyen та співавторів (2012) також підтвердили протівірусну активність кверцетину щодо SARS-CoV.

*Висновки до розділу 1:*

1. Кверцетин класифікується як флавонол – представник одного з 6 класів флавоноїдів. Флавоноли кверцетину (насамперед глікозиди) – найбільш розповсюджені представники флавоноїдів, вони присутні в достатньо великій кількості продуктів (ягоди, яблука, виноград, цибуля, чай, томати), а також у насінні, горіхах, окремих зернових культурах, квітах та листі садових і лікарських рослин.
2. Кверцетин практично не токсичний, він сам може проявляти антитоксичний ефект, наприклад, кверцетин захищає тканини від негативної дії ацетальдегіду, що утворюється, в результаті розщеплення алкоголю. Кверцетин також стимулює діяльність детоксуючих ферментних систем організму.
3. Результати експериментальних досліджень також демонструють значний протівірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі був проведений аналіз обсягу світового, українського і регіонального ринків препаратів з Кверцетіном, а також аналіз структури ринку біопрепаратів. Аналіз ринку проводився на підставі даних відкритих маркетингових досліджень. В ході аналізу було визначено загальний обсяг ринку біопрепаратів, а також обсяг окремих сегментів ринку (роздрібні продажі, госпітальний сектор) у вартісному і натуральному вираженні.

Аналіз асортименту препаратів з Кверцетіном на вітчизняному ринку проводився по фармако-терапевтичними підгрупах, по виду ЛЗ, по країні походження і за тривалістю перебування ЛЗ на ринку. Оцінка асортименту включала визначення широти асортименту і повноти (насиченості) асортименту.

На другому етапі було проведено фармако-епідеміологічне дослідження моделей поведінки і характеристик кінцевих (пацієнти) і проміжних (лікарі і фармацевтичні працівники) споживачів препаратів з Кверцетіном. Дослідження проводилося шляхом анкетування з використанням спеціально розроблених авторських анкет. Мета анкетування отримання максимально об'єктивного уявлення про думки співробітників або відвідувачів аптек про можливості використання лікарських препаратів, їх безпеки та ефективності, а так само про якість надання консультативної допомоги співробітником аптеки. Для цього нами були проведені загальні і рандомізовані опитування відвідувачів даної аптеки. Головною вимогою до даних опитувань стає анонімність.

У кожному з анкет були включені 2 блоки питань. Загальні питання були спрямовані на виявлення соціально-демографічних характеристик респондента (стать, вік, сімейний стан) і, при опитуванні фахівців, - професійного статусу (спеціальність / кваліфікація, стаж роботи). Блок

спеціальних питань був спрямований на виявлення типової поведінки респондента (частота придбання / призначення препаратів з Квеветином; умови покупки / призначення; фактори, що визначають і обмежують вибір препарату), а також уявлень респондента по досліджуваній групі препаратів (асортимент використовуваних / рекомендованих препаратів, особливості їх прийому). Бланк анкеті споживача представлений у таблиці нижче:

Таблиця 2.1

**Бланк опитувальної анкети №1 покупців препаратів Квеветину**

Питання	Варіанти відповідей
Стать	
чоловік	
жінка	
Вік	
До 30 років	
Від 31 до 40 років	
Від 41 до 50 років	
Старше 51 років	
Яка мета придбання препарату	
Для профілактики	
Для лікування	
Перед покупкою препарату Ви консультуєтесь з лікарем?	
Так	
Ні	
Ваше ставлення до свого здоров'я	
Не стежу за здоров'ям	
Самостійно підтримую своє здоров'я	
Звертаюся до фахівця в разі захворювання	
Чим Ви керуєтесь при виборі препаратів?	

Радою лікаря	
Рекламою	
Радою фармацевта	
Власним досвідом	
Радами друзів або знайомих	
Яка характеристика лікарських препаратів є вирішальною для Вас?	
Низька ціна	
Зручність використання	
Відсутність серйозних побічних ефектів	
Чи наявні у вас якісь хронічні захворювання?	
Цукровий діабет	
Захворювання печінки	
Жовчного міхура	
Аутоімунні (зокрема ревматоїдний артрит)	
Дерматологічні захворювання	
Інше	
Чи надавав Вам співробітник аптеки консультативну допомогу при виборі лікарського препарату?	
Так, за своєю ініціативою	
Так, після мого прохання	
Ні, мені не потрібна консультація	
Ні, моє запитання було проігноровано	
Чи проінформовані ви про умови раціонального використання, побічні ефекти та особливостями прийому дієтичних обмежень?	
Так	
Ні	

Чи хворіли ви SARS-CoV-2(COVID-19) за під час періоду прийому Кверцетину?	
Так	
Ні	

## Статистична обробка даних

У кожній групі для оцінки показників склалися варіаційні ряди з подальшою їх обробкою програмою Microsoft Excel, при цьому визначалася середня арифметична вибірки  $M$ , середньоквадратичне відхилення  $\sigma$ , помилка репрезентативності  $t = \sigma / n$ , де  $n$  – число об'єктів при вибірці. Оцінка достовірності результатів проводилася із застосуванням критерію Стьюдента. Відповідальність за достовірність відмінностей досліджуваних параметрів брали  $p < 0,05$ .

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

3.1 Аналіз асортименту кверцетин-вмісних препаратів та дієтичних добавок в аптечній мережі

Для маркетингових досліджень була використана концепція, заснована на поетапному аналізі асортименту препаратів, які мають адаптогенну та загальнотонізуючу активність, за наступними ознаками: АТС-класифікація (анатомо-терапевтично-хімічна класифікація), лікарські форми, країна-виробник [7]. Промисловістю випускаються різноманітні лікарські форми адаптогенів: спиртові настоянки й екстракти, таблетки, капсули, порошки тощо. В залежності від походження розрізняють адаптогени:

- рослинного походження: родіола рожева, женьшень, елеутерокок, аралія, астрагал, золототисячник, лимонник, обліпиха, імбир тощо;
- корисні копалини рослинного походження: гумінові речовини;
- мінерального походження: мумійо;
- тваринного походження (в тому числі препарати продуктів життєдіяльності тварин): панти північного оленя (цигапан, пантокрин), продукти життєдіяльності бджіл (апілак тощо);
- синтетичні (трекрезан, бендазол тощо).

За спектром фармакологічної дії адаптогени та загальнотонізуючі засоби розподіляються на дві групи (згідно з АТС-класифікацією) [43]. Перша – широкого спектра дії. Препарати цієї групи викликають в організмі стан неспецифічної підвищеної стійкості:

- вітаміни (A11);
- мінеральні добавки (A12);
- тонізуючі засоби (A13);

- різні препарати (N07XX10).

Аналіз існуючих препаратів адаптогенної дії на фармацевтичному ринку України показав, що номенклатура рідких лікарських форм складає 69 % від загальної маси препаратів даної групи. В меншій кількості присутні тверді (28 %) та ін'єкційні (3 %) лікарські форми. Слід зазначити, що серед зареєстрованих лікарських засобів зустрічаються препарати у формі фітозборів, які також проявляють загальнотонізуючу й адаптогенну властивості.

Результати аналізу співвідношення видів рідких лікарських форм у досліджуваній фармакологічній групі представлені на рисунку 3.1 нижче:

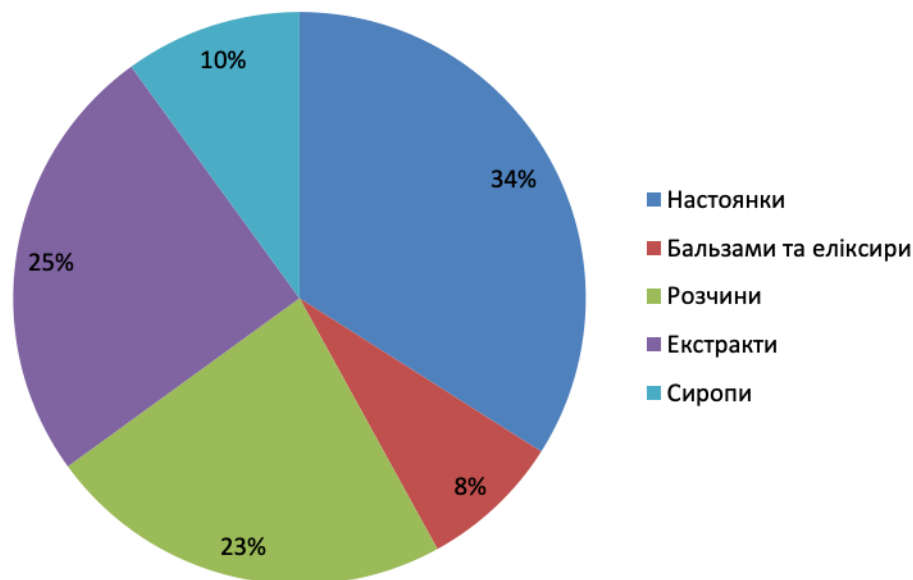


Рис. 3.1 Співвідношення рідких лікарських засобів із адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.

Як видно з отриманих даних, лідируючу позицію серед номенклатури рідких лікарських форм досліджуваної фармакологічної групи займають настоянки. Необхідно відмітити, що настоянки містять спирт, що, в свою чергу, зменшує кількість пацієнтів, яким потрібні лікарські засоби цієї терапевтичної групи. Тому цей факт ще раз доводить, що вітчизняний фармацевтичний ринок потребує збільшення різноманітності лікарських форм, які зможуть задовольнити потреби більшої кількості хворих.



Також нами був проведений порівняльний аналіз співвідношення форм твердих лікарських засобів даної групи з групи препаратів. Результати цього дослідження представлені на рисунку 3.2:

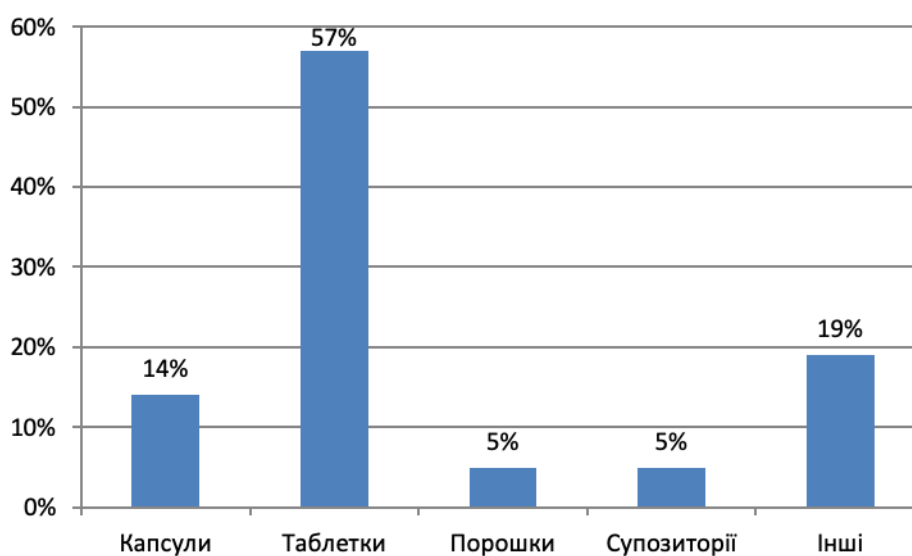


Рис. 3.2 Тверді лікарські форми препаратів із адаптогенною та загальнотонізуючою активністю

Отримані дані свідчать про переважаючу більшість таблеток серед представлених твердих лікарських форм. Але слід зазначити, що серед них відсутні жувальні таблетки. Проведений нами аналіз фармацевтичного ринку України показав, що асортимент препаратів із адаптогенною та загальнотонізуючою активністю широкий і різноманітний. Здебільшого препарати фармакологічної групи, яка вивчається, рослинного походження та випускаються вітчизняною промисловістю в рідкій формі (настоянки, екстракти тощо). Вони займають великий сегмент ринку і мають стабільний попит. Слід зазначити, що ці лікарські форми не завжди зручні в застосуванні та існує вірогідність помилки в дозуванні.

Препарати Кверцетину відносяться до адаптогенів рослинного походження, але на фармацевтичному ринку представлені доволі малою кількістю. Наявна лінійка вітчизняних препаратів із кверцетином, представлена в таблиці 3.1 нижче:

### Асортимент лікарських препаратів кверцетину

Найменування препарату	Форма випуску	Виробник
Кверцетин, гран.	40 мг/г, пак. 1 г № 1, 2 г № 1	Борщагівський ХФЗ, Україна
Корвітин®, ліоф. д/приг. р-ну д/ін.	500 мг, флак. № 5	Борщагівський ХФЗ, Україна
Квертин, таб. д/жув.	40 мг, бліс. № 10x3; конт. № 90	Борщагівський ХФЗ, Україна
Ліпофлавон (Lipoflavon)	ліофілізат для емульсії для ін'єкцій пляшка, № 1	Біолек, Україна

Як ми бачимо на фармацевтичному ринку України представлені лише чотири препарати із Кверцетином, три з яких випускає Борщагівський ХФЗ, один препарат – Біолек.

Виробничі потужності фармацевтичних підприємств України дозволяють задовольнити потребу населення в недорогих і достатньо якісних ліках, але, на жаль, вітчизняні препарати істотно програють імпортним за низкою споживчих властивостей зручність застосування, розмаїття форм випуску та дозування, оформлення, упакування. Проте, зважаючи на важку економічну ситуацію, невисока ціна вітчизняних препаратів є визначальною для широких верств населення.

Стосовно дієтичних добавок ситуація дещо інша, існує доволі великий перелік дієтичних добавок, які містять Кверцетин (табл. 3.2):

**Асортимент дієтичних добавок, що містять кверцетин**

Найменування препарату	Форма випуску	Виробник / Середня вартість (грн.)
1	2	3
Catalo Naturals, Defense Lung Formula with Quercetin & Green Tea Extract	60 вегетаріанських капсул	Catalo naturals (США) / 1308,64
Source Naturals, Активований кверцетин	200 таблеток	Source Naturals (США) / 1218,20
Eclectic Institute, Кверцетин, комплекс флавоноїдів	Порошок з цілісних харчових продуктів, 3,2 унції (90 г)	Eclectic Institute (США) / 345,34
Dr. Mercola, Кверцетин і птеростільбен з удосконаленою рецептурою	60 капсул	Dr. Mercola (США) / 987,88
Country Life, кверцетин з вітаміном D3	90 вегетаріанських капсул	Country Life (США) / 435,92
Bluebonnet Nutrition, Super Quercetin	60 рослинних капсул	Bluebonnet Nutrition (США) / 743,31
Source Naturals, Кверцетин NutraDrops	4 рідких унції (118,28 мл)	Source Naturals (США) / 458,02
Source Naturals, активований кверцетин	200 капсул / 100 капсул	Source Naturals (США) / 1218,20 / 621,46
Nature's Life, Кверцетин, 400 мг	100 рослинних капсул	Nature's Life (США) / 494,08
Eclectic Institute, Nettle Quercetin, 350 mg	90 Non-GMO вегетаріанських капсул	Eclectic Institute (Німеччина) / 565,62

1	2	3
Paradise Herbs, Earth's Blend, Quercetin, Superfood Immune Formula	90 вегетаріанських капсул	Paradise Herbs (США) / 417,83
Solaray, Мега-кверцетин	60 рослинних капсул	Solaray (США) / 411,44
Natrol, комплекс з кверцетином	50 капсул	Natrol (Австрія) / 290,52
Solgar, Комплекс кверцетину з Ester-C Plus	100 рослинних капсул	Solgar (Ізраїль) / 606,34
Jarrow Formulas, Кверцитин, 500 мг	200 вегетаріанських капсул	Jarrow Formulas (Німеччина) / 1170,50
Life Extension, оптимізований кверцитин, 250 мг	60 вегетаріанських капсул	Life Extension (США) / 479,83
Life Extension, біокверцитин	30 вегетаріанських капсул	Life Extension (США) / 261,73
Solaray, Кверцетин, 500 мг	90 рослинних капсул	Solaray (Австрія) / 416,15
Now Foods, кверцетин з бромелайном	240 / 120 рослинних капсул	Now Foods (США) / 1035,98 / 552,31
MRM, Nutrition, кверцетин	60 веганських капсул	MRM (США) / 348,68
Natural Factors, С Extra + Quercetin	60 Easy Swallow Capsules	Natural Factors (Австрія) / 181,46
Natural Factors, кверцетин, в міцелярної формі LipoMicel	4 рідких унції (118,28 мл)	Natural Factors (Австрія) / 639,78

1	2	3
Natural Factors, Біоактивний квертицин EMIQ, 50 мг	60 капсул в рослинній оболонці	Natural Factors (Австрія) / 938,04

Якщо проаналізувати цю таблицю можна розподілити дієтичні добавки із Кверцетином за розподілом стосовно лікарської форми (рис. 3.3):

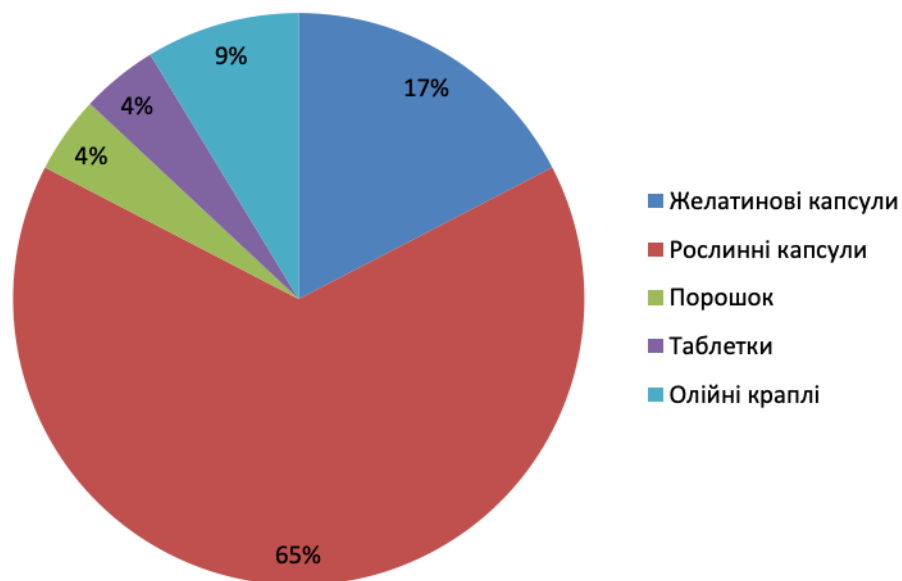


Рис. 3.3 Розподіл дієтичних добавок із кверцетином за лікарською формулою

Як ми бачимо більшість становлять рослинні капсули – 65 % усіх препаратів, на другому місті желатинові капсули – 17 %, олійні краплі становлять 9% з усіх дієтичних добавок, останніми представлені таблетовані форми препарату та порошки для приготування розчинів – по 4 % кожний.

Якщо ж розглянути препарати за країною виробником, то ми бачимо що в асортименті дієтичних добавок з Кверцетином зовсім відсутні вітчизняні препарати, лідером на ринку дієтичних добавок виявилися США, на другому місці Австрія, Німеччина та Ізраїль мають найменшу кількість (рис. 3.4).

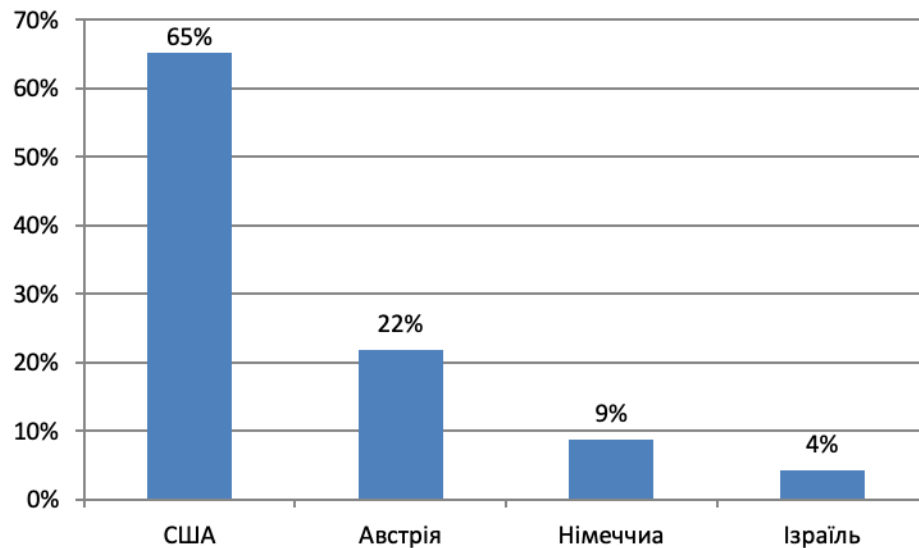


Рис. 3.4 Розподіл дієтичних добавок із Кверцетином за країною-виробником

### 3.2 Аналіз результатів анкетування в аптеці

Для оцінки споживчої цінності препаратів кверцетину, нами було проведено анкетування покупців у аптеках нашого міста. Бланк опитувальної анкети заповнювався зі слів покупця аналіз проводили за допомогою методів статистики. Слід зазначити, що ми оцінювали покупку лише лікарських препаратів кверцетину, оскільки продаж дієтичних добавок у переважній кількості іде через мережу Інтернет, та є доволі важкою для оцінювання. Дані були отримані при аналізі 54 анкет, результати представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

#### Анкетування споживача препаратів кверцетину

Питання	Варіанти відповідей	
	Абсолютні значення	Відносні показники
1	2	3
Стать		
чоловік	19	35%
жінка	35	65%

1	2	3
Вік		
До 30 років	7	13%
Від 31 до 40 років	11	20%
Від 41 до 50 років	15	28%
Старше 51 років	21	39%
Яка мета придбання препарату		
Для профілактики	21	39%
Для лікування	33	61%
Перед покупкою препарату Ви консультуєтесь з лікарем?		
Так	31	57%
Ні	23	43%
Ваше ставлення до свого здоров'я		
Не стежу за здоров'ям	9	17%
Самостійно підтримую своє здоров'я	24	44%
Звертаюся до фахівця в разі захворювання	21	39%
Чим Ви керуєтесь при виборі препаратів?		
Радою лікаря	11	20%
Рекламою	16	30%
Радою фармацевта	8	15%
Власним досвідом	12	22%
Радами друзів або знайомих	7	13%
Яка характеристика лікарських препаратів є вирішальною для Вас?		
Низька ціна	19	35%
Зручність використання	10	19%
Відсутність серйозних побічних ефектів	25	46%

1	2	3
Чи наявні у вас якісь хронічні захворювання?		
Цукровий діабет	11	20%
Захворювання печінки	9	17%
Жовчного міхура	8	15%
Аутоімунні (зокрема ревматоїдний артрит)	4	7%
Дерматологічні захворювання	7	13%
Інше	15	28%
Чи надавав Вам співробітник аптеки консультативну допомогу при виборі лікарського препарату?		
Так, за своєю ініціативою	16	30%
Так, після мого прохання	24	44%
Ні, мені не потрібна консультація	12	22%
Ні, моє запитання було проігноровано	2	4%
Чи проінформовані ви про умови раціонального використання, побічні ефекти та особливостями прийому дієтичних обмежень?		
Так	18	33%
Ні	36	67%
Чи хворіли ви на SARS-CoV-2(COVID-19) за під час періоду прийому Кверцетину?		
Так	0	0%
Ні	54	100%

Після аналізу соціального портрету споживача препаратів кверцетину, ми маємо наступну картину (рис. 3.5А). Так переважна більшість покупців – це жінки 65% всіх опитаних, чоловіки склали 35%. Розподіл за вікової категорією наступний (рис 3.5Б) – найбільшу частку складають люди старше 51 року – 39 % всіх опитаних, вікова категорія від 41 до 50 – 28 % покупців.



Людей у віці 21-30 років виявилось 20%, та найменшу кількість становила група людей до 30 років.

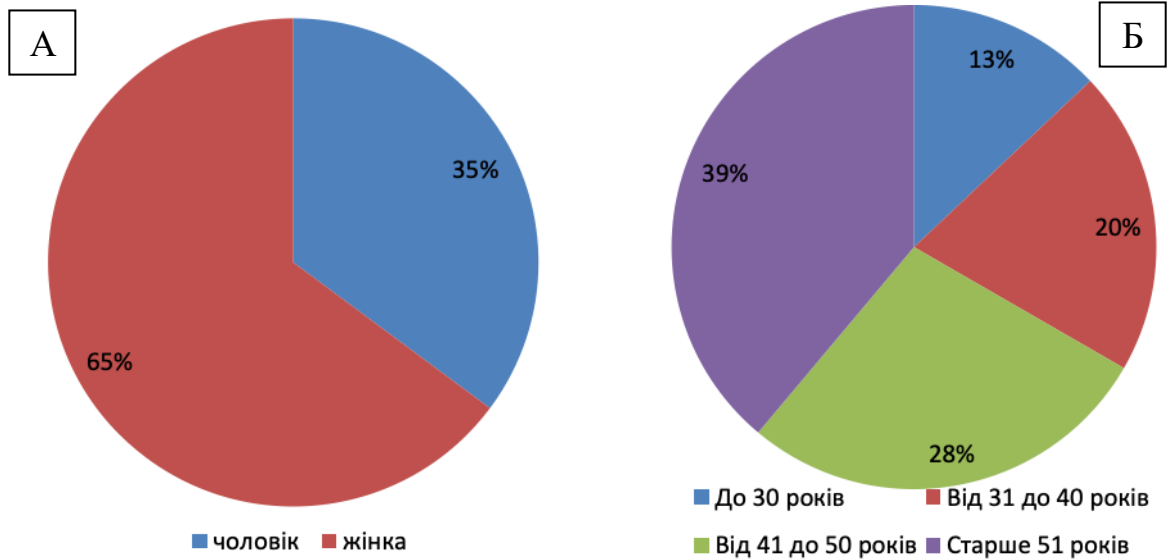


Рис. 3.5 Розподіл покупців препаратів кверцетину за статтю (А) та віком (Б)

Важливим є питання головної мети придбання препаратів кверцетину. Через існуючий стан епідеміологічної ситуації, та наявності у мережі Інтернет інформації щодо здатності препаратів кверцетину допомагати в лікуванні корона вірусної хвороби, багато людей самостійно придбають його без показань до застосування, а лише для профілактики. Ця тенденція доволі поширена, що знайшло місце і у нашій роботі (рис. 3.6).

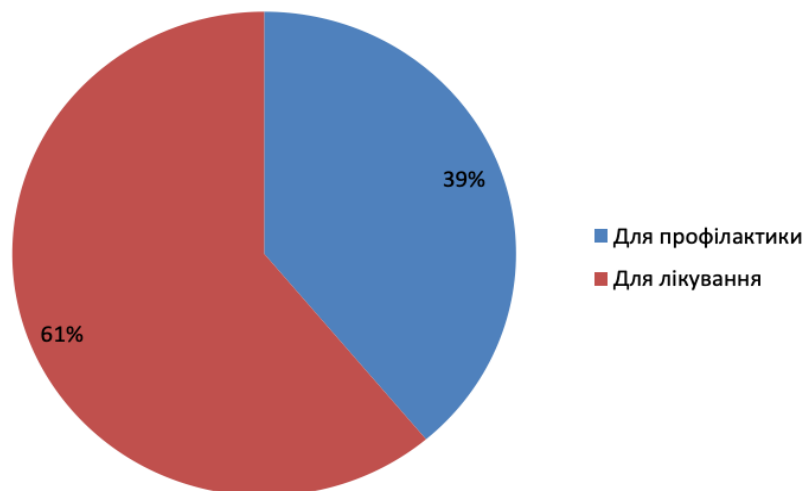


Рис. 3.6 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки стосовно мети придбання препаратів кверцетину

Варто зазначити, що вікові особливості щодо свого здоров'я дуже помітні. Так люди більш молодого віку (до 30 років) самостійно шукають інформацію про можливі застосування препаратів кверцетину, а відвідувачі старшого віку дотримуються рекомендацій лікаря в разі захворювання. Найбільш відповідально до свого здоров'я серед відвідувачів аптек відносяться люди старшого віку (старше 50 років), а так само молоді люди до 30 років, що звертають уваги на своє самопочуття і мають доступ до інтернет-ресурсів для пошуку інформації про використання препаратів кверцетину. Більш детально розподіл опитаних покупців за рівнем турботи про своє здоров'я представлено на рисунку нижче (рис. 3.7).

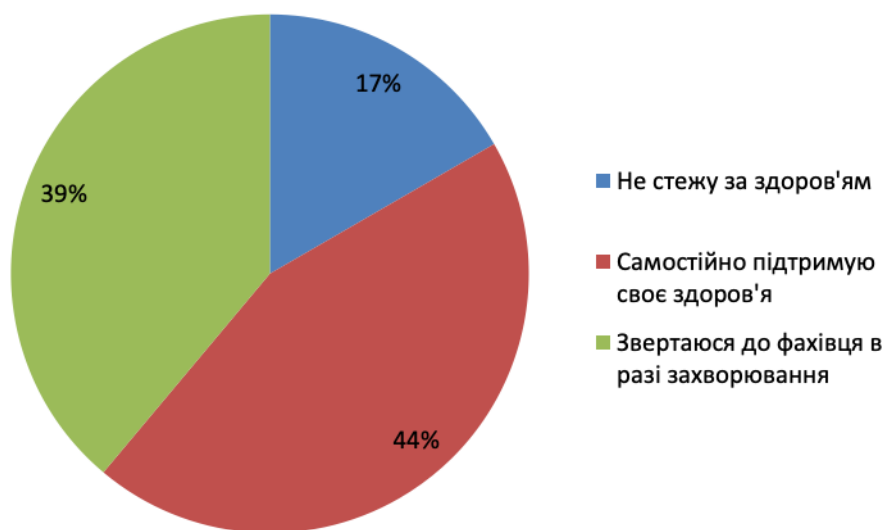


Рис. 3.7 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки стосовно рівня турботи про своє здоров'я

Проаналізувавши анкети, на предмет мотивації покупця при виборі препаратів кверцетину можна зробити висновок, що найчастіше купуються лікарські препарати за порадою фахівців – лікаря (20%), або фармацевта аптеки (15%): в сумі до 35% в залежності від вікової категорії, що дозволяє зробити висновок про низький відсоток довіри населення до лікарських рекомендацій (рис. 3.8). Рекламна діяльність фармацевтичних компаній, особливо по телебаченню, грає важливу роль при виборі препаратів кверцетину і становить до 30% в різних вікових групах. В основному рекламі

схильні люди старше 50 років (26,4%) і молоді люди до 30 років (24,7%), які ведуть пошук інформації в інтернет-джерелах.

Рада фармацевтичного працівника знаходиться на першому місці серед мотиваційних чинників. Так само варто відзначити, що в основному за порадою до фармацевта звертаються покупці препаратів кверцетину у віці від 31 до 50 років (21,3%), це саме та частина населення, у якій бракує часу на відвідування лікаря в зв'язку з завантаженістю роботою.

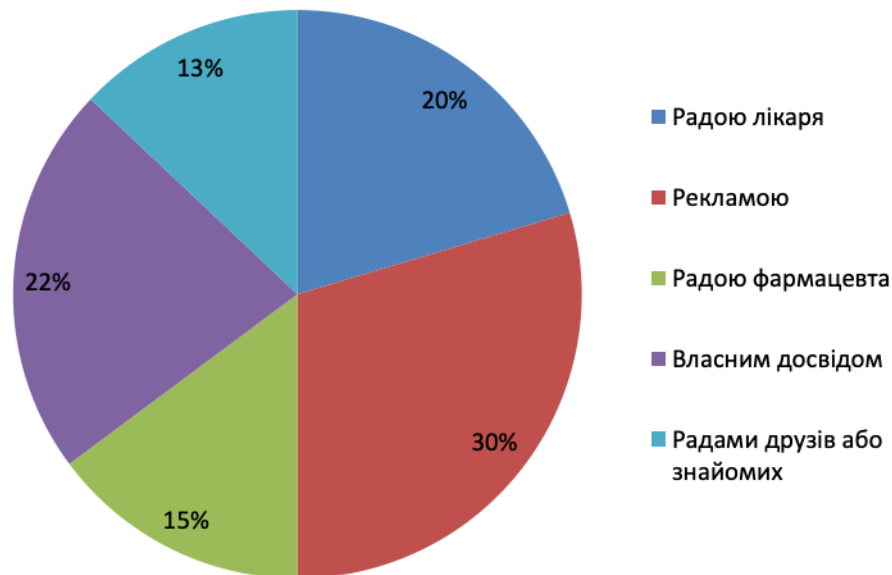


Рис. 3.8 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки стосовно мотивації покупця при виборі препаратів кверцетину

Так само саме ця вікова група, частіше за інших груп покупців препаратів кверцетину, при виборі лікарського препарату спирається на свій власний досвід лікування захворювання. Такі мотивуючі чинники як «власний досвід» отримав 22 % голосів, а «рада знайомих» знаходиться на останньому місці і займає 13% всіх опитаних відвідувачів аптек. Варто згадати, що найбільше користуються радою знайомих при придбанні фармацевтичної продукції особи старшої вікової категорії (12,6%).

Опитування покупців препаратів кверцетину показало (рис. 3.9), що основними споживчими властивостями, що впливають на покупку даної групи товарів, є безпека споживання препарату: 46% осіб всіх опитаних категорій громадян. Низька ціна обраного товару займає друге місце серед

мотивуючих факторів (35%) і найбільш важлива для респондентів старше 50 років. Останнє ж місце займає зручність застосування препарату, що особливо важливо для осіб старшого віку. Для даної категорії громадян, поряд з безпекою лікарського препарату, велика увага приділяється зручності його споживання (9%).

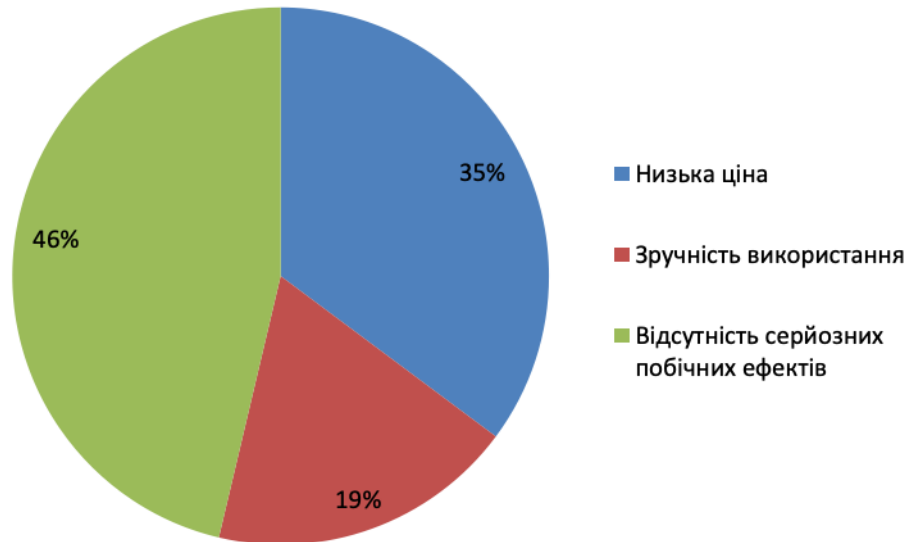


Рис. 3.9 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки стосовно основних споживчих властивостей, що впливають на покупку даної групи товарів

Вивчивши портрет покупця препаратів кверцетину можна зробити висновок про те, що це в основному жінки (65%). Велика частина опитаних були в віці старше 50 років – 39%. Найчастіше купуються лікарські препарати за порадою фахівців – лікарів (20%) та фармацевтів (15%): в сумі до 35% в залежності від вікової категорії. Рада фармацевтичного працівника знаходиться на першому місці серед мотиваційних чинників. Так само варто відзначити, що в основному за порадою до фармацевта звертаються покупці препаратів кверцетину у віці від 31 до 50 років (21,3%).

Тепер слід звернути уваги на такий важливий показник, як готовність співробітника аптек надати консультативну допомогу. На думку опитаних покупців можна відзначити позитивний факт про готовність і схильності співробітника аптеки надати необхідну інформацію (рис. 3.10).



Рис. 3.10 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки стосовно готовності співробітника аптек надати консультативну допомогу

Співробітники аптечних мереж надають належну консультативну допомогу відвідувачам аптеки при виборі препаратів кверцетину. Як лімітують більшість з них називає велику завантаженість при напливі відвідувачів. Однак, не дивлячись на це, 100% з них проконсультують покупця на його прохання (66%) або з власної ініціативи (33%) якщо дана консультація, на їхню думку, необхідна.

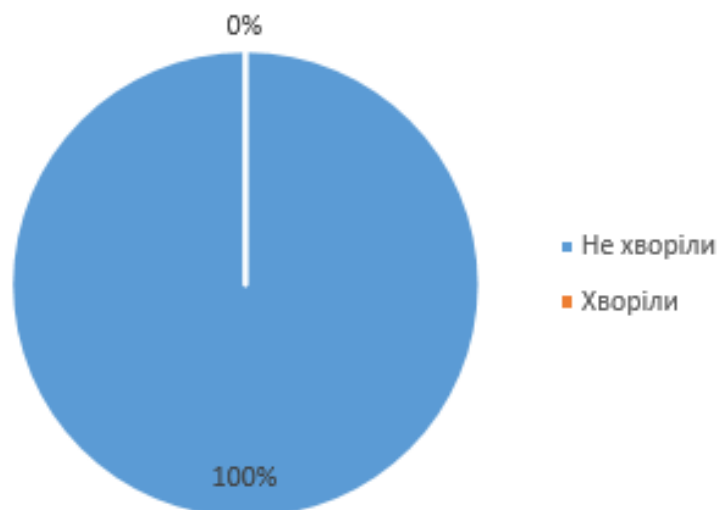


Рис. 3.11 Результати соціологічного опитування відвідувачів аптеки щодо захворюваності на SARS-CoV-2 (COVID-19) під час періоду прийому Кверцетину

З урахуванням епідеміологічної ситуації, що склалася, вагомим є питання щодо профілактичної ефективності кверцетину при коронавірусній інфекції. Аналіз показав, що під час прийому препаратів та дієтичних добавок кверцетину 100% респондентів не хворіли на COVID-19 (рис. 3.11).

### 3.3 Практичні рекомендації щодо фармацевтичної опіки при застосуванні кверцетину

Згідно з лікарськими рекомендаціями та інструкціями до препаратів кверцетину, можна виділити наступні положення фармацевтичної опіки при застосуванні препаратів кверцетину:

#### 1. Квертин

- оскільки до складу препарату входять сахароза та глюкоза, пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, глюкози-галактози, сахарози-ізомальтози препарат не слід приймати.

- Квертин, таблетки жувальні, слід з обережністю застосовувати у пацієнтів, що використовують знімні зубні протези.

- препарат слід з обережністю застосовувати у хворих на цукровий діабет.

- застосування в період вагітності та годування груддю. Не рекомендується застосовувати препарат в період вагітності та годування груддю. У разі призначення препарату жінкам, які годують груддю, на період лікування годування груддю слід припинити.

- досвіду застосування Квертин у дітей віком до 12 років немає, тому не рекомендується застосовувати препарат у хворих цієї вікової групи.

#### 2. Корвітин

- вводити в/в крапельно

- препарат застосовують в комбінації з антиангінальними, протиаритмічними, антитромбоцитарними і фібринолітичними засобами.

- препарат Корвітин не можна одночасно вводити з іншими розчинами лікарських засобів!

- застосування в період вагітності та годування груддю. Застосовувати препарат в період вагітності не рекомендується. При необхідності застосування препарату на період лікування грудне вигодовування рекомендується припинити.

- в комплексі з органічними нітратами Корвітин може викликати гіпотензію.

- одночасне застосування препарату з фібринолітиками призводить до підвищення ефективності тромболітичної терапії.

- не застосовувати як розчинник для препарату Корвітин розчини глюкози, реополіглюкіну тощо.

### 3. Ліпофлавон

- препарат слід вводити в максимально короткі терміни з моменту прояву ознак ішемії, що забезпечує більш високу ефективність лікування.

- Ліпофлавон вводять повільно, контролюючи артеріальний тиск. У разі різкого (більш ніж 40 мм рт.ст.) зниження системного АТ слід зменшити швидкість або припинити введення препарату. Якщо реакція відсутня, введення препарату слід продовжити.

- препарат вводять тільки на попередньо нагрітому до 37-39 °С фізіологічному розчині натрію хлориду після ретельного перемішування.

- не допускається вводити препарат в разі розшарування ресуспендованої емульсії.

- забороняється застосовувати Ліпофлавон спільно з серцевими глікозидами і змішувати інші препарати з Ліпофлавон в одному шприці.

- Ліпофлавон призначають в комплексному лікуванні з серцево-судинними та протипухлинними препаратами. Інтервал між введенням Ліпофлавану і інших препаратів повинен становити не менше 30 хв.

### 4. Для усіх препаратів кверцетину, при застосуванні кверцетину з:

- препаратами аскорбінової кислоти: відзначають суммацію ефектів;
- НПЗП: посилюється протизапальну дію останніх при зниженні ульцерогенної дії;
- дигоксином: підвищуються  $C_{max}$  в сироватці крові і загальна AUC дигоксину;
- циклоспорином: підвищуються біодоступність і концентрація в крові циклоспорину;
- паклітакселом: вплив на метаболізм останнього;
- верапамілом: підвищується біодоступність останнього;
- тамоксифеном: підвищується біодоступність, знижуються метаболізм і виведення останнього.

#### 5. Були відзначені побічні реакції з боку:

- нервової системи: запаморочення, головний біль, оніміння мови, тремор, озноб, шум у вухах, порушення або загальна слабкість, парестезія (відчуття поколювання) кінцівок;
- імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: алергічні реакції, включаючи висип, в тому числі уртикарну, свербіж, анафілактичний шок;
- серцево-судинної системи: тахікардія, біль за грудиною, гіперемія обличчя;
- інші: утруднене дихання, задишка, нудота, блювота, гіпертермія, зміни в місці введення (гіперемія).

### 3.4 Розробка алгоритмів бесіди при відпуску препаратів та дієтичних добавок кверцетину

Результати анкетування стали підставою для розробки та опрацювання практичних рекомендацій, які оптимізують роботу провізора в умовах



підвищеного попиту відвідувачів аптеки. Тому був розроблений алгоритм фармацевтичної допомоги. Для оптимізації фармацевтичної опіки при покупці препаратів кверцетину, слід дотримуватися розробленого протоколу, що наведений нижче (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Алгоритм фармацевтичної опіки при застосуванні препаратів кверцетину**

Первинне консультування	
1	2
Перший крок	Що вас турбує? Чим вам допомогти?
Другий крок	Вибір нозології (зниження імунітету, наявність стресу)
Третій крок	Уточнити хто хворий (сам відвідувач або хтось інший)
Уточнення проблеми	
Вік	
Перший крок	Вам потрібен препарат для себе або для іншої людини?
Другий крок	Якщо пацієнт бере препарат для себе (можна без уточнюючого питання, візуально визначити вік)
Третій крок	Скільки років дитині? Дружині (уточнити наявність вагітності)/чоловіку? Батькові/матері /бабусі
Супутні захворювання	
Перший крок	Уточнити, є супутні захворювання (наявність хронічних захворювань)

1	2
Другий крок	Які препарати пацієнт приймає постійно
Третій крок	Чи є ще захострення будь-якого хронічного захворювання?

Необхідно обов'язково уточнити наявність алергії !!!

Можна рекомендувати препарати Кверцетин та Квертин. При запиті на препарати Корвитин та Ліпофлавіон слід рекомендувати проконсультуватися із лікарем

Обов'язково розказати

1. Питання фармакокінетики препарату:

- режим дозування (кратність прийому)
- час прийому
- умови прийому (як приймати, ніж запивати, зв'язок з їжею)
- тривалість курсу лікування
- побічні ефекти
- взаємозв'язок з іншими лікарськими препаратами

2. Умови (де і як зберігати) і тривалість зберігання

3.5 Застосування препаратів та дієтичних добавок кверцетину для профілактики та лікування SARS-CoV-2

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), збудником якої є вірус SARS-CoV-2, — найважливіша медико-соціальна проблема світового масштабу, що набула статусу пандемії. Ця патологія швидко поширюється у світі, спричиняючи такі ускладнення, як вірусна пневмонія, тяжкий гострий респіраторний синдром, сепсис, та внаслідок цього може завершуватися летальним кінцем [38].

У цьому питанні великий науковий інтерес становляють флавоноїди, які у ряді досліджень проявили інгібувальну дію стосовно вірусних протеаз різних типів коронавірусів. У деяких експериментальних дослідженнях доведено інгібувальний вплив флавоноїдів, включаючи кверцетин, щодо 3С-подібної протеази (3CLpro) та папаїноподібної протеази (PLpro), які беруть участь у процесі протеолізу, і, отже, є важливими для інфікування та репродукції SARS-CoV-2 [38-40].

Кверцетин насамперед є скавенджером вільних радикалів та має здатність активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму. Він чинить протизапальну дію, що зумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Кверцетин підвищує активність фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів та продукцію антитіл, знижуючи таким чином прояви вторинного імунодефіциту.

Застосування кверцетину в комплексі зі стандартною схемою лікування при гострій пневмонії значно покращувало результати терапії у дітей, знижуючи показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації, а також підвищуючи активність антиоксидантної системи [39]. Також застосування кверцетину дозволяло знизити тривалість основних клінічних проявів пневмонії у дітей, зокрема ознак дихальної недостатності [41]. Доцільність застосування кверцетину показано і в пацієнтів із загостренням бронхіальної астми на фоні посиленої базисної та противірусної терапії (Дзюблик О.Я., 2013). «У науковій статті було показано, що ця речовина може запобігти зараженню коронавірусів і знизити рівень смертності, запобігаючи можливому пошкодженню легенів», - зазначив професор і доктор Вефік Ариджа.

Одним з особливих ефектів кверцетину є його захисна дія на ендотелій судин, що має важливе значення при COVID-19, оскільки при цій патології неминуче розвивається ендотеліальна дисфункція [24]. У багатьох експериментальних дослідженнях доведено, що кверцетин може

відновлювати порушення функції судинного ендотелію шляхом посилення активності ендотеліальної NO-синтази, підвищення вмісту простагландину F<sub>2</sub> та NO у крові [25,38] внаслідок впливу на NO-гуанілілциклазний каскад, гіперполяризаційний фактор ендотелію й зниження вмісту ендотеліну-1 [39], через зниження ушкоджувального впливу з боку ангіотензину II й пов'язаної з цим продукції супероксидних радикалів [40], а також завдяки відновленню балансу в системі NO, NO-синтаз і супероксиду [41]. Важливо також, що кверцетин захищає ендотеліальні клітини від апоптозу [42].

Враховуючи побічні ефекти, що мають місце під час хіміотерапії COVID-19, пов'язані з застосуванням хлорохіну, антивірусних препаратів фавіпіравіру та ремдесивіру, які проявляють доволі сильну гепатотоксичність, застосування Квертину є доцільним, зважаючи на його гепатопротекторну дію. Це також підтверджено під час експерименту [42].

Зокрема, доктор Р. Marik рекомендує оновлений (від 15 квітня 2020 р.) протокол терапії для пацієнтів із COVID-19 «Critical Care COVID-19 Management Protocol» ([evmc.edu/covidcare](http://evmc.edu/covidcare)). Так, для зниження важкості захворювання в особливо вразливих осіб (віком понад 60 років), а також для пацієнтів із легкою симптоматикою для профілактики та лікування запропоновано застосовувати комбінацію кверцетину та вітаміну С по 250–500 мг двічі на день. Одночасне застосування кверцетину з вітаміном С викликає науково-практичний інтерес.

### 3.6 Аналіз та узагальнення результатів роботи

Кверцетин класифікується як флавонол – представник одного з 6 класів флавоноїдів. Згідно номенклатурі Міжнародного союзу теоретичної і прикладної хімії (ІЮПАК), формула кверцетину записується як 3,3', 4', 5,7-пентагідроксіфлаванон (ОН-групи в позиціях 3,5,7,3', 4'). Ця формула показує, що кверцетин є аглікон без вуглеводної групи, що й обумовлює його хімічні і фармацевтичні властивості.

Кверцетин має добре вивчені фармакокінетичні властивості як на лабораторних тваринах, так і на людях. Дані дослідження показали, що біодоступність кверцетину в незмінній формі при пероральному прийомі невисока. За деякими даними не перевищує навіть 1% від введеної перорально дози. Всмоктування відбувається переважно у тонкому кишечнику. Після всмоктування він піддається інтенсивному метаболізму з утворенням понад 20 активних метаболітів під впливом кишкової мікрофлори та у клітинах печінки.

У складі комплексного лікування препарати кверцетину показані для запобігання ерозивно-виразковим ураженням верхніх відділів травного тракту, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних засобів; гнійно-запальних захворювань м'яких тканин клімактеричного, вертебрально-больового синдрому; нейрорефлекторних проявів остеохондрозу хребта; хронічного гломерулонефриту; нейроциркуляторна дистонія; ішемічної хвороби серця, стенокардії напруги II-III функціонального класу.

У дослідженнях *in vitro* препарати кверцетину продемонстрували ефективність проти широкого спектра вірусів, зокрема щодо зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини та інших ретровірусів, вірусу герпесу 1-го типу, вірусу поліомієліту I типу, вірусу парагрипу III типу, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу гепатиту C тощо. Так, результати експериментальних досліджень свідчать про активність кверцетину проти вірусу Зіка та щодо ентеровірусу-71.

Результати експериментальних досліджень також демонструють значний протівірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2. Встановлено, що кверцетин інгібує трипсиноподібні серинові протеїнази в мікромолярних концентраціях за рахунок зв'язування двома сусідніми фенольними гідроксильними групами з амінокислотними залишками каталітичного центру протеази, у тому числі з каталітично важливим залишком глютамінової кислоти, що є характерною ознакою протеаз більшості вірусів.

Аналіз існуючих препаратів адаптогенної дії на фармацевтичному ринку України показав, що номенклатура рідких лікарських форм складає 69 % від загальної маси препаратів даної групи. В меншій кількості присутні тверді (28 %) та ін'єкційні (3 %) лікарські форми. Слід зазначити, що серед зареєстрованих лікарських засобів зустрічаються препарати у формі фітозборів, які також проявляють загальнотонізуючу й адаптогенну властивості.

На фармацевтичному ринку України представлені лише чотири препарати із Кверцетином, три з яких випускає Борщагівський ХФЗ, один препарат – Біолек. Виробничі потужності фармацевтичних підприємств України дозволяють задовольнити потребу населення в недорогих і достатньо якісних ліках, але, на жаль, вітчизняні препарати істотно програють імпортованим за низкою споживчих властивостей зручність застосування, розмаїття форм випуску та дозування, оформлення, упакування. Проте, зважаючи на важку економічну ситуацію, невисока ціна вітчизняних препаратів є визначальною для широких верств населення. Стосовно дієтичних добавок ситуація дещо інша, існує доволі великий перелік дієтичних добавок, які містять Кверцетин.

### *Висновки до розділу 3:*

1. Після аналізу соціального портрету споживача препаратів кверцетину, ми маємо наступну картину (див. рис. 3.5А). Так переважна більшість покупців – це жінки 65% всіх опитаних, чоловіки склали 35%. Розподіл за віковою категорією наступний (див. рис 3.5Б) – найбільшу частку складають люди старше 51 року – 39 % всіх опитаних, вікова категорія від 41 до 50 – 28 % покупців. Людей у віці 21-30 років виявилось 20%, та найменшу кількість становила група людей до 30 років.

2. Застосування кверцетину в комплексі зі стандартною схемою лікування при гострій пневмонії значно покращувало результати терапії у дітей, знижуючи показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації, а

також підвищуючи активність антиоксидантної системи. Також застосування кверцетину дозволяло знизити тривалість основних клінічних проявів пневмонії у дітей, зокрема ознак дихальної недостатності

3. Результати експериментальних досліджень також демонструють значний противірусний потенціал кверцетину проти SARS-CoV-2. Встановлено, що кверцетин інгібує трипсиноподібні серинові протеїнази в мікромольних концентраціях за рахунок зв'язування двома сусідніми фенольними гідроксильними групами з амінокислотними залишками каталітичного центру протеази, у тому числі з каталітично важливим залишком глютамінової кислоти, що є характерною ознакою протеаз більшості вірусів.

## ВИСНОВКИ

1. На фармацевтичному ринку України представлені лише чотири препарати із Кверцетином, три з яких випускає Борщагівський ХФЗ, один препарат – Біолек. Виробничі потужності фармацевтичних підприємств України дозволяють задовольнити потребу населення в недорогих і достатньо якісних ліках, але, на жаль, вітчизняні препарати істотно програють імпортним за низкою споживчих властивостей, розмаїттям форм випуску та дозуванням, оформленням, упакуванням. Проте, зважаючи на важку економічну ситуацію, невисока ціна вітчизняних препаратів є визначальною для широких верств населення.

2. В асортименті дієтичних добавок з Кверцетином зовсім відсутні вітчизняні препарати, лідером на ринку дієтичних добавок виявилися США, на другому місці Австрія, Німеччина та Ізраїль мають найменшу кількість. Більшість становлять рослинні капсули – 65 % усіх препаратів, на другому місці желатинові капсули – 17 %, олійні краплі становлять 9% з усіх дієтичних добавок, останніми представлені таблетовані форми препарату та порошки для приготування розчинів – по 4 % кожний.

3. Вивчивши портрет покупця препаратів кверцетину можна зробити висновок про те, що це в основному жінки (65%). Велика частина опитаних були в віці старше 50 років – 39%. Найчастіше купуються лікарські препарати за порадою фахівців – лікарів (20%) та фармацевтів (15%): в сумі до 35% в залежності від вікової категорії. Рада фармацевтичного працівника знаходиться на першому місці серед мотиваційних чинників. Так само варто відзначити, що в основному за порадою до фармацевта звертаються покупці препаратів кверцетину у віці від 31 до 50 років (21,3%).

4. Результати досліджень демонструють значущий противірусний потенціал кверцетину проти коронавірусної інфекції. За результатами анкетування у респондентів під час прийому препаратів або дієтичних добавок кверцетину не було виявлено жодного випадку захворюваності на



COVID-19, що свідчить про високу ефективність профілактичної дії кверцетину за цих умов.

5. В ході досліджень узагальнено раціональні підходи до фармацевтичної опіки пацієнтів при застосуванні препаратів та дієтичних добавок кверцетину, що дозволяють покращити якість надання фармацевтичної допомоги для відповідних категорій хворих.

6. Отримані результати дозволили розробити алгоритм бесіди провізора та відвідувача аптеки при відпуску препаратів і дієтичних добавок кверцетину для полегшення виконання обов'язків провізора та підвищення якості обслуговування відвідувачів у рамках аптечного закладу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Виничук С.М. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. *Практична ангіологія*. 2010. № 4 (33). С. 12-19.
2. Волошина Л.О. Оцінка ефективності застосування кверцетину в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного та гастроінтестинального ризику. *Ліки України плюс*. 2017. №. 1. С. 31-36.
3. Жияев С.А., Штрыголь С.Ю. Экспериментальное исследование влияния корвитина и липофлавона на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса и эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2013. № 18 (161). С. 146–151.
4. Жияев С.А., Штрыголь С.Ю. Церебропротективна активність корвітину та ліпофлавоноу при комбінації гострої алкогольної інтоксикації та черепно-мозкової травми в експерименті. *Питання експериментальної та клінічної медицини*. 2013. Т. 1, Вип. 17. С. 93–103.
5. Жияев С.А. , Штрыголь С.Ю. Психотропні ефекти корвітину та ліпофлавоноу у щурів із тяжкою черпно-мозковою травмою. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 1 (24). С. 34–38.
6. К.О. Зупанець та ін. Експериментальна оцінка впливу композиції на основі кверцетину та похідних глюкозаміну на перебіг остеоартриту з синовітом у щурів *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. №. 2. С. 18-23.
7. Кочарян Г.Г., Минасян С.Г., Манукян З.О., Тавадян Л.А. Синергические и антагонические эффекты антипероксирадикальных свойств смесей биофлавоноидов с тролоксом в водной среде. *Химический Журнал Армении*. 2016. Т. 69. С. 22-32.

8. Кудринская В.А. Сорбционное концентрирование кверцетина и других флавоноидов и их определение различными методами: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. хим. наук. М., 2010. С. 22 .
9. Пасечникова Н.В., Мороз О.А. Дослідження впливу кверцетину і ліпоата на процеси перикисного окислення ліпідів в сітківці при експериментальному діабеті. *Офтальмологічний журнал*. 2016. №. 4. С. 38-42.
10. Роговский В.С. Антиоксидантная и противовоспалительная активность производных дигидрокверцетина и их водорастворимых форм: дис. канд. мед. наук. М., 2013. 137 с.
11. Роговский В.С., Шимановский Н.Л., Матюшина А.И. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. Т. 75. № 9. С. 37–41.
12. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. / С.А. Румянцева и др. *Коррекция тканевого энергодефицита. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012. № 11 (6). С. 44-49.
13. Дослідження впливу кверцетину на хондроцити в умовах експериментального розвитку остеоартриту / В.Ф. Усенко та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2011. Т. 3. №. 45. С. 62–66.
14. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пущино : Synchronobook, 2013. 310 с.
15. Храпай Е.В. Липофлавоны повышают регенерацию нервных волокон в условиях экспериментальной модели травмы периферического нерва. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2010. Т. 10, № 1 (29). С. 116–120.

16. Шебеко С.К. Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних аміноцукрів та флавоноїдів в терапії хронічної хвороби нирок : автореф. дис. ... докт. фармац. наук : 14.03.05. Х., 2020. 44 с.
17. Шумаков А.В. та ін. Нейропротекторний ефект кверцетину у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST після перкутанних коронарних втручань: результати аналізу випадок-контроль *Український кардіологічний журнал*. 2017. №. 4. С. 63-70.
18. Arakawa S., Perera N, Donnan G.A. Neuroprotection in stroke. *ACNR*. 2015. № 5 (5). P. 10-11.
19. Chow pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites / Xiao Chen et al. *Pharmac. Res.* 2015. Vol. 22, № 6. P. 892–901.
20. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention / I. Fernandes et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22(2). P. 292. DOI: 10.3390/molecules22020292.
21. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of guinea pig / R. Gonzalez-Segovia et al. *J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43. P. 441-447.
22. Gregory S., Kelly N.D. Quercetin. *AMR*. 2011. Vol. 16 (2). P. 172-194.
23. Hubbard G.P., Wolfram S., Lovegrove J.A., Gibbins J.M. Ingestion of quercetin inhibits platelet aggregation and essential components of the collagenstimulated platelet activation pathway in humans. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 2. P. 2138-2145.
24. Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential / D. Kashyap et al. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9(5). Art. ID 174. DOI: 10.3390/biom9050174.
25. Khaerunnisa S., Kurniawan H., Awaluddin R., Suhartati S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints*. 2020. Art. ID 2020030226. DOI: 10.20944/preprints202003.0226.v1.

26. Actions of Quercetin, a Polyphenol, on Blood Pressure / Y. Marunaka et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22(2). Art. ID 209. DOI: 10.3390/molecules22020209.
27. Murata K., Terao J. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of intestinal absorption and metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 2013. Vol. 417. P. 12–17.
28. Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2020. Vol. 61. P. 153-159. DOI: 10.1016/j.copbio.2019.12.018.
29. Seri J., Suwon K., Dong Hae Sh., Mi-Sun K. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* 2020. Vol. 35(1). P. 145–151.
30. Shebeko S.K., Zupanets I.A., Popov O.S. et al. Effects of quercetin and its combinations on health. In: R.R. Watson, R.V. Preedy, S. Zibadi (Eds.). *Polyphenols: mechanisms of action in human health and disease: monograph*. London, Academic Press, 2018. p. 373–394.
31. Quercetin improves hypoxia-ischemia induced cognitive deficits via promoting remyelination in neonatal rat / Qu X. et al. *Brain Res.* 2014. Vol. 1553. P. 31–40.
32. Pandey A.K., Patnaik R., Muresanu D.F. Quercetin in hypoxia-induced oxidative stress: novel target for neuroprotection. *Int Rev Neurobiol.* 2012. Vol. 102. P. 107–146.
33. Abdalla F.H., Schmatz R., Cardoso A.M. Quercetin protects the impairment of memory and anxiogenic-like behavior in rats exposed to cadmium: Possible involvement of the acetylcholinesterase and Na(+)/K(+)-ATPase activities. *Physiol Behav.* 2014. Vol. 135. P. 152–167.
34. Antiviral activity of quercetin-3- $\beta$ -O-D-glucoside against Zika virus infection / G. Wong et al. *Virol. Sin.* 2017. Vol. 32(6). P. 545–547. DOI: 10.1007/s12250-017-4057-9.
35. Xu D., Hu M.J., Wang Y.Q., Cui Y.L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019. Vol. 24(6). Art. ID 1123. DOI: 10.3390/molecules24061123.

36. Traditional chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective / Y. Yang et al. *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol. 16 (10). P. 1708–1717.
37. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Arch. Virol.* 2017. Vol. 162 (9). P. 2539-2551. DOI: 10.1007/s00705-017-3417-y.
38. Lalani S., Poh C.L. Flavonoids as Antiviral Agents for Enterovirus A71(EVA71). *Viruses.* 2020. Vol. 12. Art. ID 184. DOI: 10.3390/v12020184
39. Liang T. Handbook of COVID-19. Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine, 2020. 60 p.
40. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of Isatis indigotica root and plant-derived phenolic compounds / C.W. Lin et al. *Antiviral Res.* 2005. Vol.68. P. 36–42.
41. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells / Y. Ling et al. *J. Virol.* 2004. Vol. 78. P. 11334–11339.
42. Quercetin improves hypoxia-ischemia induced cognitive deficits via promoting remyelination in neonatal rat / X. Qu et al. *Brain Res.* 2014. Vol. 1553. P. 31–40.
43. Quercetin and Isorhamnetin Prevent Endothelial Dysfunction, Superoxide Production, and Overexpression of p47phox Induced by Angiotensin II in Rat Aorta / M. Sanchez et al. *The Journal of Nutrition.* 2007. Vol. 137 (4). P. 910–915. DOI : 10.1093/jn/137.4.910.
44. Патолофізіологічне обґрунтування ефективності застосування кверцетину в терапії коронавірусної хвороби (COVID-19) / І.А. Zupanets et al. *Патологія.* 2020. Т. 17, № 1 (48). С. 93–101.
45. A study on anti-SARS-CoV 3CL protein of flavonoids from litchi chinensis sonn core / S.-J. Gong et al. *Chinese Pharmacological Bulletin.* 2008.я сам п Vol. 24. P. 699–700.
46. Барна О., Сабадаш В., Корост Я., Пехенько В. Дегенеративно-

дистрофічні захворювання суглобів: довготривала терапія як шлях до успіху. *Ліки України*. 2017. № 2. С. 17–21.

47. Anand David A.V., Arulmoli R., Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn. Rev.* 2016. Vol. 10 (20). P. 84–89.

48. Effect of quercetin supplementation on lung antioxidants after experimental influenza virus infection / P. Kumar et al. *Experimental lung research*. 2005. Vol. 31 (5). P. 449–459. DOI: 10.1080/019021490927088.

49. Glinsky G. Harnessing powers of genomics to build molecular maps of coronavirus targets in human cells: a guide for existing drug repurposing and experimental studies identifying candidate therapeutics to mitigate the pandemic COVID-19. *ChemRxiv. Preprint*. 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12052512.

50. Synthesis and antiviral evaluation of 7-O-arylmethylquercetin derivatives against SARS-associated coronavirus (SCV) and hepatitis C virus (HCV) / H.R. Park et al. *Arch. Pharm. Res.* 2012. Vol. 35(1). P. 77–85. DOI: 10.1007/s12272-012-0108-9.