

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ
РАЦІОНАЛЬНОЇ ФІТОТЕРАПІЇ РИНОСИНУСИТІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу,
групи КФс16(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація
освітньої програми Клінічна фармація
Дмитро ДЕНОЙ

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

Рецензент: проф., д.б.н., проф.

Людмила МАЛОШТАН

Харків – 2021 рік

АНОТАЦІЯ

Деной Д. Клініко-фармацевтичні аспекти раціональної фітотерапії риносинуситів. – На правах рукопису. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

У кваліфікаційній роботі проведено порівняльне експериментальне та біофармацевтичне дослідження препаратів серії "Синупрет" для оптимізації їх застосування у пацієнтів з риносинуситами. На підставі отриманих даних розроблено раціональні принципи фармацевтичної опіки хворих на риносинусити при застосуванні фітопрепаратів.

Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках машинописного тексту, складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 7 таблицями, 15 рисунками. Список використаних джерел містить 62 найменування.

Ключові слова: фітотерапія, риносинусит, "Синупрет[®]", "Синупрет[®] Форте", "Синупрет[®] Екстракт", фармацевтична опіка.

SUMMARY

Denoi D. Clinical and pharmaceutical aspects of the rational phytotherapy of rhinosinusitis. – The manuscript. – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2021.

In the qualification work, a comparative experimental and biopharmaceutical study of "Sinupret" series drugs was carried out to optimize their use in patients with rhinosinusitis. Based on the obtained data, rational principles of pharmaceutical care have been developed for patients with rhinosinusitis when using phytopreparations.

Qualification work is presented on 54 pages of typewritten text, consists of annotations in Ukrainian and English, introduction, 3 chapters, conclusions, references. The work is illustrated with 7 tables, 15 figures. The list of references contains 62 names.

Key words: phytotherapy, rhinosinusitis, "Sinupret[®]", "Sinupret[®] Forte", "Sinupret[®] Extract", pharmaceutical care.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ ФІТОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ РИНОСИНУСИТІВ (огляд літератури)	9
1.1 Загальні уявлення про риносинусити.....	9
1.2 Перспективи застосування фітонірингових препаратів у терапії риносинуситів.....	12
1.3 Клініко-фармакологічна характеристика фітопрепаратів серії "Синупрет [®] ".....	18
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ФІТОТЕРАПІЇ РИНОСИНУСИТІВ	31
3.1 Порівняльне біофармацевтичне дослідження препаратів серії "Синупрет [®] ".....	35
3.2 Експериментальна оцінка протизапальних властивостей препаратів серії "Синупрет [®] " на моделі лейкотрієн-індукованого запалення.....	40
3.3 Розробка раціональних підходів до фармацевтичної опіки при застосуванні фітопрепаратів у хворих на риносинусити.....	43
3.4 Аналіз та узагальнення результатів роботи.....	49
ВИСНОВКИ	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	–	біологічно активні речовини
в/ш	–	внутрішньошлунково
ГБРС	–	гострий бактеріальний риносинусит
ГВРС	–	гострий вірусний риносинусит
ГПВРС	–	гострий поствірусний риносинусит
ГРС	–	гострий риносинусит
ПЗА	–	протизапальна активність
ППН	–	придаткові пазухи носа
РС	–	риносинусит

ВСТУП

Актуальність теми. Риносинусити (РС) є широко розповсюдженою групою захворювань верхніх дихальних шляхів та однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою. За даними Центру медичної статистики МОЗ України хвороби органів дихання складають майже 8% у структурі госпіталізованих хворих у стаціонарах нашої країни [17]. Згідно з епідеміологічними даними поширеність РС в світі становить у середньому 12% [28, 43], при цьому найпоширенішою формою є гострий РС (ГРС), головною причиною якого є вірусна інфекція: пусковий фактор для каскаду запальних реакцій, результатом яких є пошкодження слизової оболонки порожнини носа і придаткових пазух [6]. Приблизно в 0,5-2,0% випадків вірусний ГРС ускладнюється бактеріальною інфекцією [28, 33].

На сьогодні в Україні діє «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий риносинусит» (наказ МОЗ України від 11.02.2016 №85) [13], який регламентує надання медичної допомоги хворим на РС, та відповідає Європейським рекомендаціям щодо лікування РС (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012, EPOS 2020) [33]. Перелік лікарських препаратів для патогенетичної терапії ГРС в ньому є досить обмеженим, і до цієї групи належать переважно рослинні препарати.

У сучасній клінічній практиці застосування фітопрепаратів для патогенетичної терапії ГРС є загальноприйнятим, при цьому вони вважаються препаратами вибору при неускладнених формах патології, оскільки за рахунок комплексної дії біологічно активних речовин впливають на усі ланки її патогенезу. Найбільш рекомендованими лікарями та провізорами фітопрепаратами, що застосовуються з цією метою, є препарати серії "Синупрет[®]" виробництва компанії "Біонорика СЕ" (Німеччина) [61].

Дане сімейство фітопрепаратів включає 5 засобів у різних лікарських формах: таблетках, сиропі та краплях. Усі препарати споріднені вихідною рослинною сировиною, якісним складом діючих речовин, які обумовлюють

їх фармакодинаміку. Синупрет містить стандартизовані екстракти 5 рослин: квітки бузини (*Sambucus nigra*), квітки первоцвіту (*Primula versis*), траву щавлю (*Rumex acetosa*), траву вербени (*Verbena officinalis*) і корінь тирличу (*Gentiana lutea*). Висока ефективність кожної з рослин підтверджена практичним досвідом, а фармацевтична комбінація має вагоме наукове обґрунтування [16]. Завдяки унікальному поєднанню діючих речовин Синупрет чинить комплексну дію, розриваючи "хибне коло" при РС. Його фармакодинаміка включає секретолітичний, секретомоторний, протизапальний, протиінфекційний та імуномодельючий ефекти. Призначення Синупрету дозволяє уникнути поліпрагмазії, що особливо стосується нераціональної антибіотикотерапії і попереджає розвиток антибіотикорезистентності [14, 61]..

Незважаючи на загальну назву, кожен з препаратів цього бренду має свої особливості, які визначаються специфікою лікарської форми, фізико-хімічним станом активної фармацевтичної субстанції, дозою діючих речовин. Різноманіття модифікацій Синупрету є важливим інструментом для забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворих на ГРС в залежності від його фенотипу [16, 14]. Це реалізується не лише лікарем, але й провізором або фармацевтом, які у межах фармацевтичної опіки здійснюють вибір безрецептурних лікарських препаратів з урахуванням їхньої ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності [61].

З огляду на вищесказане не викликає сумнівів необхідність систематизації та оптимізації фітотерапії хворих на РС із застосуванням препаратів лінійки Синупрету. Тому доцільним є проведення комплексу порівняльних експериментальних та біофармацевтичних досліджень даних об'єктів з метою розробки науково-обґрунтованих раціональних підходів до фармацевтичної опіки хворих на РС при застосуванні фітопрепаратів.

Мета і завдання дослідження. *Метою дослідження* стало клініко-фармацевтичне обґрунтування раціональних підходів до оптимізації фітотерапії риносинуситів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні

завдання:

1. Провести літературний огляд з проблеми лікування риносинуситів та застосування фітонірингових препаратів у терапії даної патології.
2. Провести порівняльне біофармацевтичне вивчення препаратів лінійки "Синупрет[®]".
3. Дослідити ефективність протизапальної дії препаратів лінійки "Синупрет[®]" на моделі зимозан-індукованого запалення у щурів.
4. Розробити раціональні принципи фармацевтичної опіки при фітотерапії хворих на риносинусити.

Об'єкт дослідження: оптимізація фітотерапії РС.

Предмет дослідження: протизапальні та біофармацевтичні властивості препаратів лінійки "Синупрет[®]" як засобів лікування РС, фармацевтична опіка при фітотерапії хворих на РС.

Методи дослідження. Літературний пошук, фармакологічні, лабораторні, мікроскопічні, статистичні.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі проведено порівняльне експериментальне та біофармацевтичне дослідження препаратів серії "Синупрет[®]" для оптимізації їх застосування у пацієнтів з РС. Визначено відмінності у ступені та швидкості розвитку протизапального ефекту досліджуваних препаратів за умов лейкотрієн-індукованого запалення в експерименті. Показано біофармацевтичні особливості лікарських форм препаратів лінійки "Синупрет[®]", що обумовлюють фармакодинамічні відмінності і, як наслідок, різні терапевтичні цілі даних об'єктів. На підставі отриманих результатів розроблено раціональні принципи фармацевтичної опіки при фітотерапії хворих на РС із застосуванням досліджуваних препаратів, а також алгоритм бесіди провізора з відвідувачем аптеки при виборі фітопрепаратів серії "Синупрет[®]".

Структура та обсяг. Робота складається зі вступу, 3 розділів (огляд літератури, матеріали та методи, основна частина) та висновків. Робота викладена на 54 сторінках, має 7 таблиць, 15 рисунків, 62 джерела інформації.

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ ФІТОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ РИНОСИНУСИТІВ (огляд літератури)

1.1 Загальні уявлення про риносинусити

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, ГРС зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Поширеність РС в світі становить 6-15%. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань носа та його придаткових пазух (ППН), що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі оториноларингологічної патології) показників. В Україні показник поширеності гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів досяг, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60–65% амбулаторних пацієнтів лікарів-отоларингологів [13].

ГРС є поширеною проблемою, точну частоту якої важко оцінити. Захворюваність на гострий вірусний риносинусит (ГВРС) (як топічний прояв респіраторної інфекції) дуже висока. Підраховано, що дорослі страждають від 2-х до 5-ти епізодів ГРС на рік, а діти шкільного віку можуть мати від 7-ми до 10-ти епізодів ГВРС на рік. Поширеність гострого поствірусного риносинуситу (ГПВРС) складає 17-21% від кількості епізодів ГВРС. Точна захворюваність на гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) не відома – лише у 0,5-2,0 % у дорослих та 5-13% у дітей причиною ГРС може бути бактеріальна інфекція (рис.1.1). Доцільно припустити, що ГБРС є ускладненням ГВРС або ГПВРС. Частота рецидивуючого ГРС становить 1 випадок на 3000 здорового населення і до 24% у хворих на ГВРС і вимагає в середньому від 5-ти до 6-ти відвідувань лікаря протягом року [33, 1].

Лікування РС є одним з 10 найбільш високовартісних серед решти захворювань у США. Прямі та опосередковані витрати на лікування гост-

рого та хронічного РС складають приблизно 30 млрд доларів на рік [21]. Нажаль, точних статистичних даних що до стану цієї проблеми в Україні наразі не має.

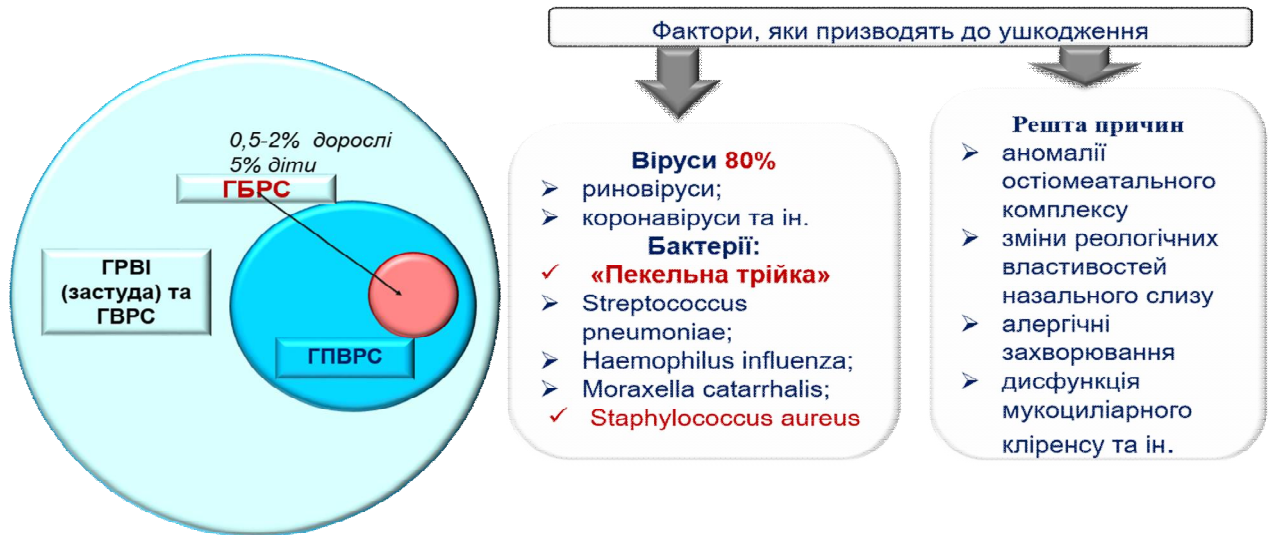


Рис. 1.1 Етіологія гострого риносинусита за EPOS-2020 [33]

Залежно від організації системи охорони здоров'я, с проявами ГРС найчастіше стикаються сімейні лікарі/терапевти, педіатри та оториноларингологи (як лікарі вторинної або третинної ланки медичної допомоги). ГРС є одною з найчастіших причин самолікування та звернення до провізорів в аптечні заклади [14, 44, 29]. Важливо також розуміти, що більшість симптомів ГВРС (лихоманка, головний біль, назальна обструкція) можуть бути усунені до 7-10 дня, але виділення з носа та кашель можуть тривати ще 3-4 дні (загалом, до 2-х тижнів). Зрозуміло, що більшість симптомів, на фоні медикаментозної терапії усуваються до 5-го дня, і взагалі неможливо розрізнити бактеріальну та небактеріальну етіологію до цього часу, хоча можливість бактеріальної інфекції зростає, якщо симптоми погіршуються після 5-го дня [21]. Однак деякі науковці стверджують, що симптоми повинні тривати довше, перш ніж приєднається бактеріальна інфекція [27].

З високою вірогідністю можна стверджувати, що діагноз ГБРС часто є гіпердіагностикою з супутнім надмірним використанням діагностичних засо-

бів і нераціональним призначенням антибіотиків (до 65%), причому до 60% отримують курс антибіотиків в 1-й день епізоду [41, 32]. За даними аналітичної системи "Pharmstandart" за 2017 рік лікарі-оториноларингологи при діагнозі ГРС призначають антибіотики у 77% випадків, терапевти/сімейні лікарі – у 54%, педіатри – у 32%. Проте відомо, що лише 2% хворих на ГРС потребує їх призначення [25, 53]. Раннє застосування антибіотиків, ймовірно, мало впливає на розвиток ускладнень ГРС або зовсім не впливає на них [54], тому лікарі повинні дотримуватися так званого принципу "wait-and-see approach" [19, 36] для запобігання нераціональній антибіотикотерапії, яка може призвести до розвитку побічних реакцій, зокрема важких, та до ще більшого поширення такої проблеми, як антибіотикорезистентність [33, 54].

У межах фармацевтичної опіки першочерговим завданням провізора є грамотна оцінка стану відвідувача аптеки з урахуванням як характеру, так і сукупності його скарг, та своєчасне виявлення загрозливих проявів ГРС.

Загрозливими симптомами при ГРС, що вказують на наявність ускладнень і вимагають невідкладного звернення пацієнта до лікаря є наступні:

- періорбітальний набряк;
- зміщення очного яблука;
- офтальмоплегія;
- зниження гостроти зору;
- двоїння в очах;
- інтенсивний головний біль;
- припухлість (набряк) в лобній ділянці;
- локальні неврологічні симптоми, порушення свідомості [16, 14].

За даними епідеміологічних досліджень, компетентною думкою багатьох провідних світових клініцистів та науковців ГРС на сьогодні залишається на лідируючих позиціях серед інших захворювань у амбулаторній практиці, не лише суттєво знижуючи якість життя хворих, але й чинячи значущий соціально-економічний вплив на суспільство.

1.2 Перспективи застосування фітонірингових препаратів у терапії риносинуситів

Сучасні принципи раціональної терапії РС регламентовані Європейськими рекомендаціями щодо лікування гострих і поліпозних РС (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS-2020) [33]. В Україні чинний "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий риносинусит" (наказ МОЗ України від 11.02.2016 р № 85 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха ") [13], який відповідає попередній редакції EPOS – EPOS-2012 [14].

Проте перевагою EPOS-2020 є те, що на відміну від EPOS-2012 дані рекомендації ґрунтуються не стільки на принципах доказової медицини, скільки на засадах сучасної медицини "чотирьох П" [33]:

- предиктивність – можливість прогнозування результатів лікування на основі даних, отриманих на засадах доказової медицини;
- персоніфікованість – індивідуальний підхід;
- профілактичність – попередження розвитку самого захворювання та пов'язаних з ним ускладнень, які можуть розвинути у конкретного пацієнта;
- партисипативність – співучасть пацієнта у своєму лікуванні.

Слід також відзначити, що в EPOS-2020 вперше з'явився новий розділ, присвячений фармацевтичній опіці осіб з РС та рекомендаціями для провізора/фармацевта, які містять: диференціацію риніту та РС; підходи до запобігання нераціонального застосування антибіотиків при інфекціях верхніх дихальних шляхів; симптоматичне лікування РС за допомогою безрецептурних лікарських засобів; підходи до виявлення відвідувачів (пацієнтів), які потребують звернення до лікаря; принципи надання належної інформації стосовно застосування лікарських засобів, в тому числі вірне використання назальних лікарських форм.

Дані щодо раціональності призначення лікарських засобів для лікування ГРС в залежності від його виду згідно з EPOS-2020, наведені у таблиці 1.1 [33].

Таблиця 1.1

Доказові дані щодо ефективності лікування ГРС

Лікування	Рівень доказовості	Рекомендація GRADE	Релевантність
Антибіотики	I (A)	A	Так, при ГБРС
Топічний назальний глюкокортикостероїд	I (A)	A	Так, переважно при ГПВРС
Додавання до антибіотика топічного назального ГКС	I (A)	A	Так, при ГБРС (окрім важкого перебігу)
Додавання до антибіотика перорального ГКС	I (A)	A	Так, при ГБРС (при важкому перебігу)
Зрошення сольовим розчином (ірригаційна терапія)	I (B)	A	Так, переважно при ГВРС і ГПВРС
Рослинні препарати	I (B)	A	Так, при ГВРС і ГПВРС – значно зменшують симптоми без значущих побічних ефектів
Парацетамол	I (B)	A	Так, при ГВРС
Пероральні антигістамінні препарати, додатково призначені пацієнтам з алергією	I (B)	B	Ні
Деконгестанти	I (A-B)	A-B	Так, при ГВРС і ГПВРС – короткий курс з урахуванням безпеки їх використання
Муколітики	—	D	Ні

Останнім часом у отоларингології все більшої популярності набуває риногенна теорія патогенезу РС, на підґрунті якої переосмислюються підходи до лікування цього захворювання. Одним із основних патогенетично обґрунтованих напрямків терапії РС вважається застосування лікарських засобів з секретомоторною і секретолітичною активністю, які забезпечують відновлення "першої лінії захисту" ППН. Окрім того, важливим є протизапальні властивості препаратів, що обумовлюють протинабрякову та аналгетичну дію і реалізуються через інгібування ейкозаноїдів на різних етапах каскаду запальної реакції [9, 12, 48, 57]. Таким фармакодинамічним комплексом характеризуються лікарські засоби рослинного походження (табл. 1.2) [33].

Таблиця 1.2

**Безрецептурні рослинні лікарські засоби
для симптоматичного лікування хворих з ГРС**

МНН	Торгова назва	Форма випуску
Міртол стандартизований	Геломиртол	Капсули кишковорозчинні
Фітопрепарат комбінованого складу: ➤ корінь горечавки ➤ квітки первоцвіту з часечкою ➤ трава щавлю ➤ квітки бузини ➤ трава вербени	Синупрет®	Таблетки, вкриті оболонкою (Синупрет®, Синупрет® Форте, Синупрет® Екстракт), краплі оральні, сироп
Пеларгонія очіткова	Резістол	Краплі оральні
	Екстракт пеларгонії	Екстракт
	Умкалор	Розчин для перорального застосування, таблетки, вкриті оболонкою, сироп
	Пелорсин	Розчин оральний
	Папалор	Краплі оральні

Згідно рекомендацій EPOS-2020 деякі рослинні препарати входять до схем лікування гострого вірусного риносинуситу у дітей та дорослих з рівнем доказовості 1b за методологією GRADE [33].

Окрім того, в рекомендаціях вказано, що деякі рослинні препарати, такі як лінійка Синупрету можуть бути рекомендовані для лікування як вірусного, так і поствірусного ГРС. Різноманіття модифікацій препаратів даної групи є важливим інструментом для забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворого на ГРС в залежності від його фенотипу [16, 14, 61]. Деякі рослинні препарати, такі як Цинеол (Евкаліпт) та Андрографіс волотистий SHA-10 екстракт (не зареєстрований в Україні), мають значний вплив на симптоми застуди без значущих побічних явищ і можуть бути рекомендовані для лікування ГВРС [33]. Краплі пеларгонії очиткової та капсули міртолу (та інші ефірні олії) мають вагомий вплив на симптоми ГПВРС без значущих побічних явищ і можуть бути рекомендованими для його лікування [24, 40].

Найсучаснішим напрямком розвитку фітотерапії, зокрема в області отоларингології є фітоніринг [16, 48]. Вищезгадані препарати лінійки Синупрет є класичним прикладом фітонірингових препаратів. Вперше поняття "фітоніринг" було введено компанією "Біонорика" понад 20 років тому і успішно розвивається у наш час. Філософія фітонірингу об'єднує дослідження механізмів дії компонентів рослин – "фіто", з використанням інноваційних технологій і сучасних наукових методів – "інжиніринг" [4].

Протягом тривалого часу науковий інтерес привертало питання якісного й кількісного складу діючих речовин лікарських рослин та їх впливу на ефективність фітотерапії. Не викликає сумнівів, що такі фактори, як застосування диких чи культивованих рослин, місце їх зростання, кількість сонячних та пахмурних днів, час та методи збору врожаю, збереження та обробка сировини, принципи екстрагування діючих речовин та інші моменти чинять вагомий вплив на підсумковий склад фітопрепарату та його ефективність [4]. Тому наочною стала доцільність впровадження концепції стандартизації виробництва фітопрепаратів, яка б була за рівнем якості наближена до сучасних

синтетичних лікарських препаратів. Такою концепцією стала концепція фітонірингу, яка побудована на сполученні високого потенціалу лікарських рослин і сучасних досягнень фармацевтичних досліджень. Завдяки цьому фітотерапія стала науково обґрунтованою і як ніколи раніше ефективною [15].

Основні принципи фітонірингу включають в себе наступне.

1. Суворе дотримання принципів селекції та ретельний відбір насіннєвого матеріалу при вирощуванні рослинної сировини. Рослинне походження сировини для виготовлення лікарського препарату – ще не доказ його достатньої безпеки для пацієнта. Якість рослинної сировини переважно визначається умовами і ареалом вирощування. Крім цього, рослинна сировина, вирощена в екологічно несприятливій місцевості, може бути забруднена такими токсичними для людини поллютантами, як пестициди, солі важких металів, радіонукліди. Для виключення можливості попадання токсичних поллютантів до виготовлених лікарських засобів фітонірингові фармацевтичні компанії вирощують лікарську сировину на окремих плантаціях в екологічно чистих регіонах світу. Наприклад, для вирощування "ідеальних" рослин з найбільшим вмістом корисних компонентів в оптимальних екологічних умовах компанія "Біонорика" використовує власні плантації, розташовані в Німеччині, Австрії, Угорщині, Іспанії.

2. Стандартизація процесу виробництва із застосуванням сертифікованих технологій на всіх етапах виготовлення фармацевтичної продукції – від вирощування до отримання кінцевого продукту. Усі етапи виробничого процесу обґрунтовані аналітичними розрахунками та являють собою складну систему. Кожна партія вирощеної й обробленої сировини проходить суворий контроль якості. Вивчення хімічного складу і фармакологічного профілю рослин, відбір насіння без застосування методів генної модифікації, тільки природний відбір – такого підходу дотримуються фітонірингові виробники.

3. Застосування більш високоефективних технологій видобування екстрактів із рослинної сировини, зокрема, щадної низькотемпературної вакуумної екстракції в закритому циклі, що дозволяє максимально запобігти кількі-

сним і якісним змінам активних компонентів. При виробництві екстрактів компанія "Біонорика" застосовує запатентовані технології екстракції та сушіння в захищених умовах, при цьому відбувається чітке дотримання на всіх етапах виробництва Директиви ВООЗ "Good Agricultural and Collection Practices".

4. Докази ефективності та безпеки фітопрепаратів. Погляди світової медичної громадськості сьогодні звернені до рослинних препаратів з підтвердженою і доведеною дією. Дотримання принципів наукової доказовості щодо ефективності і безпеки препаратів: проведення масштабних клінічних та доклінічних досліджень належного дизайну згідно з принципами доказової медицини, що дозволяють отримати статистично достовірні порівняльні дані.

Відповідність всім зазначеним принципам дозволяє отримувати фітопрепарати, які не тільки не поступаються синтетичним представникам відповідної групи, а навіть перевершують їх за співвідношенням клінічного ефекту і ризику розвитку побічних явищ.

Слід відмітити, що вагомим фактором довіри до фітопрепарату є термін його перебування на ринку. З 2011 року для країн ЄС запропоновані нові стандарти для фітопрепаратів (Директива ЄС). Однією з вимог є надання виробником фітопрепарату доказів тому, що "... ліки не завдають шкоди і 30 років ефективно використовуються". Для прикладу, час перебування деяких препаратів, вироблених компанією "Біонорика", обчислюється більш, ніж 30-річним періодом [4, 15, 14].

Таким чином, концепція фітонірингу є найсучаснішим напрямом розвитку фітотерапії, в тому числі у хворих на РС. Вона дозволяє вивчати величезний потенціал діючих речовин рослинного походження, використовуючи результати новітніх наукових досліджень та інноваційні технології. Кінцевою метою цього процесу є розробка і виробництво ефективних і безпечних лікарських засобів рослинного походження, якість яких відповідає сучасним стандартам.

1.3 Клініко-фармакологічна характеристика фітопрепаратів серії "Синупрет[®]"

Одним з найвідоміших мукоактивних препаратів, що застосовуються у лікування РС, препарати лінії "Синупрет[®]" виробництва компанії "Біонорика СЕ" (Німеччина), які представлені на фармацевтичних ринках понад 50 країн світу і є визнаними лідерами за частотою призначень для лікування риніту, РС та їх ускладнень не лише у Німеччині, але й в Україні. За даними компанії "Proxima Research" (Україна), яка спеціалізується у області систематизації інформації та інформаційного забезпечення фармацевтичного ринку, у 2017 р. кількість рекомендацій Синупрету лікарями загальної практики (сімейними лікарями), ЛОР-лікарями та педіатрами зросла на 22% порівняно з 2016 р. Синупрет – безрецептурний препарат у аптечних мережах – кількість рекомендацій фармацевтичними працівниками цього препарату за період з 2016-2017 р. зросла на 67,8% [16, 14].

Переконлива доказова база щодо ефективності і безпеки Синупрету має свої витoki ще з 1933 року, тобто з початку його застосування у Німеччині. Натепер це один з найбільш вивчених препаратів рослинного походження для лікування РС як у форматі фармакологічного експерименту, так і клінічних досліджень [56, 46].

Препарати сімейства "Синупрет[®]" є оригінальними засобами, які зареєстровані в Україні за результатами повного циклі доклінічних та клінічних випробувань [51]. До недавнього часу вони були представлені чотирма лікарськими формами: у формі таблеток – "Синупрет[®]" та "Синупрет[®] Форте", а також "Синупрет[®]" у формі сиропу та крапель для внутрішнього застосування. З 2017 року родина Синупретів поповнилася ще одним препаратом у формі таблеток – "Синупрет[®] Екстракт". Незважаючи на загальну назву кожен з препаратів цього бренду має свої особливості, які визначаються лікарською формою, станом активної фармацевтичної субстанції, дозою діючих речовин [5, 51].

Усі препарати Синупрету споріднені вихідною рослинною сировиною, якісним складом діючих речовин, які обумовлюють їхню фармакологічну активність. Синупрет містить стандартизовані екстракти 5 рослин: квітки бузини (*Sambucus nigra*), квітки первоцвіту (*Primula versis*), траву щавлю (*Rumex acetosa*), траву вербени (*Verbena officinalis*) і корінь тирличу (*Gentiana lutea*). Висока ефективність кожної з рослин підтверджена практичним досвідом, а терапевтична комбінація згодом отримала і вагоме наукове обґрунтування. Завдяки унікальному поєднанню біологічно активних речовин (БАР) 5 лікарських рослин Синупрет чинить різнобічну комплексну дію, розриваючи «хибне коло» при РС. Фармакодинаміка Синупрету включає такі основні ефекти: секретолітичний і секретомоторний, протизапальний, протиінфекційний та імуномодельючий [26, 46].

Секретолітична дія властива усім рослинам, які входять до складу фітокомпозиції. Основний внесок у реалізацію мукоактивної дії належить БАР класу монотерпенів – секоїридоїдам і гірким глікозидам коренів генціани, іридоглікозидам трави вербени; а також сапонінам примули і вербени. Завдяки секретолітичній дії відновлюється спроможність мукоциліарного кліренсу, який виконує найважливішу захисну роль при інфекційно-запальних захворюваннях ППН. Отримані дані про безпосередню секретомоторну дію Синупрету: препарат виявляє здатність збільшувати частоту мерехтіння війок і, тим самим, покращувати мукоциліарний транспорт. Дослідження останніх років продемонстрували виражену стимулюючу дію фітопрепарату на молекулярні регулюючі системи транспорту (CFTR-залежний транспорт) іонів хлору в респіраторному епітелії, завдяки чому реалізується дозозалежні секретолітичний та секретомоторний ефекти [60, 55].

Суттєвим доповненням секретолітичної дії препарату є його протизапальний потенціал, що обумовлюється високим вмістом флавоноїдів в усіх рослинах, а також доповнюється дубильними речовинами і монотерпенами генціани і вербени, алкалоїдами генціани, емодином і органічними кислотами щавелю, фенольними глікозидами бузини. Внаслідок комплексної дії БАР

розвиток запального процесу пригнічується, зменшуються застійні явища, відновлюються вентиляція і дренаж ППН. Вважається, що однією з провідних ланок механізму протизапальної дії препарату є антициклооксигеназна складова, що обумовлює його вплив на первинні ланки запалення – фазу ексудації: гальмування утворення простагландину E_2 сприяє зменшенню проникності стінки капілярів, набряку слизової і продуктивній евакуації секрету.

Дія Синупрету спрямована і на причину РС (віруси, бактерії), причому носить як прямий, так і опосередкований характер. Протимікробна (антибактеріальна та антивірусна) дія властива траві щавелю завдяки наявності емодину, щавлевої кислоти; у примулі і вербені – сапонінів. Підсилюють цей ефект ефірні олії генціани, примули та вербени. У досліджах *in vitro* показано, що Синупрет чинить бактеріостатичну дію щодо більшості відомих збудників ГБРС: *S. aureus* (включаючи метицилінрезистентні штами), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, дещо менше – на *H. influenzae*. Встановлений також протівірусний ефект Синупрету (так, флавоноїдний компонент, вилучений з вербени, чинить вірицидну дію, перешкоджаючи реплікації вірусів, зокрема, грипу А, парагрипу, респіраторно-синцитіального вірусу) [20, 52]. До того ж, на тлі відновлення дієспроможності мукоциліарного транспорту зменшується час контакту патогенів зі слизовою, що перешкоджає адгезії вірусів та сприяє елімінації збудників [46].

Важливою перевагою антимікробної дії Синупрету порівняно з іншими антибіотиками є відсутність впливу на сапрофітну мікрофлору кишечника та низький ризик формування резистентності патогенних мікроорганізмів до препарату. При сумісному застосуванні Синупрет потенціює дію інших антибактеріальних препаратів, що забезпечує більш сталий результат етіотропної терапії РС бактеріальної природи. Поряд з антиінфекційною дією фітопрепарат виявляє імуномодулюючу активність, тобто опосередковано перешкоджає розвитку супер- та реінфекції. Імунний профіль препарату включає стимуляцію неспецифічних факторів захисту, зокрема, фагоцитозу; збільшення продукції інтерферонів α і γ ; підвищення рівнів IgA, лізоциму, Т-хелперів

тощо. Отже, комплексна фармакодинаміка Синупрету охоплює усі патогенетичні ланки РС, що визначає прогнозовану ефективність терапії, а саме, зменшення тяжкості симптомів, мінімізацію тривалості захворювання, попередження ускладнень та розвитку хронізації захворювання [16, 14].

Аналіз наукових даних літературних джерел [59, 45, 26, 37], що містять результати експериментальних та клінічних досліджень, дозволив узагальнити фармакодинамічний спектр препаратів лінійки Синупрету, який наведено у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

**Загальна фармакодинамічна характеристика
препаратів сімейства "Синупрет®"**

Фармакологічні ефекти	Компоненти лікарської рослинної сировини				
	Корінь горечавки	Квітки первоцвіту	Трава вербени	Квітки бузини	Трава шавлію
Секретолітичний	+	+	+	+	+
Протизапальний		+			+
Противірусний		+	+		
Антибактеріальний		+			+
Імуномодулюючий			+		+

Незважаючи на спільність фармакодинаміки, а також тотожність показань до застосування, усі препарати лінійки Синупрету мають певні особливості складу (табл. 1.4), що не лише відрізняють їх один від одного, а й визначають доцільність призначення в залежності від клінічної ситуації [49, 22, 10, 8, 11].

Особливості складу препаратів лінійки "Синупрет®"

Препарат	Склад (на 1 таблетку)	Загальна кількість рослинної сировини
"Синупрет®"	- корінь генціани – 6 мг - квітки первоцвіту – 18 мг - трава щавлю – 18 мг - квітки бузини – 18 мг - трава вербени – 18 мг	78 мг
"Синупрет® Форте"	- корінь генціани – 12 мг - квітки первоцвіту – 36 мг - трава щавлю – 36 мг - квітки бузини – 36 мг - трава вербени – 36 мг	156 мг
"Синупрет® Екстракт"	сухий екстракт кореню генціани, квіток первоцвіту, трави щавлю, квіток бузини та трави вербени (1:3:3:3:3) – 160 мг	еквівалентно 720 мг

Таблетки Синупрету Екстракту, вкриті оболонкою, принципово відрізняються від своїх попередників фізико-хімічним станом фармацевтичної субстанції. 1 таблетка препарату містить 160 мг сухого екстракту (3–6:1) з коріння горечавки, квіток первоцвіту, трави щавлю, квіток бузини, трави вербени (1:3:3:3:3) (екстрагент етанол 51%), що еквівалентно 720 мг висушених рослин (табл. 3). Тобто, доза діючих речовин у Синупреті Екстракті перевищує більш ніж у 4 рази дозу у Синупреті Форте. За кількісним вмістом флавоноїдів, які є основною фракцією БАР, Синупрет Екстракт у 3,3 разу переважає Синупрет Форте та у 10 разів – звичайний Синупрет. Оскільки саме наявністю флавоноїдів обумовлюється більшість фармакологічних ефектів фітокомпозиції, на прикладі Синупрету Екстракту простежується прямо про-

порційний характер зв'язку "доза – ефект", який найбільш очевидно виявляється при дослідженні секретолітичної активності. За даними експериментальних досліджень у дослідах *in vitro* підвищення концентрації екстракту у реакційному середовищі (від 100 мг/мл до 1000 мг/мл) супроводжувалось суттєвим "стрибком" концентрації іонів хлору у респіраторному епітелії шляхом активізації його транспортування через CFTR-залежні канали, що забезпечує дієвість трансмембранного транспорту води та покращення реологічних властивостей секрету ППН [55].

Синупрету Екстракту властиві усі фармакодинамічні ефекти традиційної композиції з 5 рослин, а їх виразність має чітку залежність від дози. Крім посилення секретолітичної дії чотирикратне збільшення дози БАР сприяє дозозалежному зростанню антивірусної та антимікробної активності відносно типових збудників інфекційно-запальної патології дихальних шляхів: у досліджах *in vitro* екстракт пригнічує реплікацію вірусів на 38-89%, що співставляється з активністю синтетичних противірусних препаратів амантадину та рибавірину. Мінімальна бактерицидна концентрація для MRSA, *Str.pneumoniae*, *H. Influenzae* становить 1:1000, що забезпечує потужну антибактеріальну дію препарату вже при першому застосуванні. Для прикладу, експериментальні дослідження Синупрету показують зниження росту бактерій лише після 4-денного прийому. У низці експериментальних досліджень підтверджена також виражена протизапальна активність Синупрету Екстракту та його суттєвий інгібуючий вплив на цитокінзалежні механізми формування запальної реакції, що також має першочергове значення для контролю захворювання, його найскорішого регресу та одужання хворого [16, 14].

Для підтвердження клінічної ефективності Синупрету Екстракту було проведено декілька клінічних багатоцентрових досліджень різного дизайну за участю великої популяції пацієнтів, зокрема, ARhiSi-1, ARhiSi-2, у яких порівнювали результативність лікування хворих на ГРС Синупретом Екстрактом 480 мг на добу (3 x 160 мг) з плацебо курсом 15 діб. Оцінка стану хворих показала, що зменшення симптомів ГРС (відповідь на лікування) відзна-

чається вже на 3-тю добу застосування препарату, на 7-му добу досягається статистично значуще покращення стану (за сукупністю показників) порівняно з плацебо, а на 14-ту добу реєструвалось зникнення характерної симптоматики та повне одужання у 93,2% пацієнтів (з плацебо – у 85%). Варто зазначити, що при прийомі Синупрету Екстракту скорочувався термін лікування: більшість хворих одужували на 10-ту добу, на 3,8 доби раніше, ніж з групи плацебо, що виступає на користь фармакоекономічної доцільності застосування цього препарату. Не менш важливою характеристикою Синупрету Екстракту є його безпека, адже суттєве збільшення дози найчастіше асоціюється з підвищенням ризику побічної дії. У клінічних дослідженнях показано, що переносимість препарату оцінювалась хворими (94%) та лікарями (96%) як «добра» та «дуже добра» і не відрізнялась від плацебо-контролю. До того ж, за більш ніж 5-ти річний досвід клінічного застосування Синупрету Екстракту не виявлено будь-якого епізоду підвищення ризику розвитку небажаних явищ [16, 14].

Усе наведене виступає вагомим теоретичним обґрунтуванням доцільності вибору Синупрету Екстракту як препарату "швидкої допомоги" при гострих неускладнених запальних захворюваннях ППН у дорослих та дітей від 12 років та може бути рекомендований з перших днів захворювання.

Наявність у клінічній практиці різних лікарських форм Синупрету дозволяє їх застосовувати у якості інструменту для забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворого на РС не лише лікарем, але й фармацевтичним працівником, який у межах фармацевтичної опіки здійснює вибір безрецептурних лікарських препаратів з урахуванням їхньої ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності.

Слід відзначити, що у межах здійснення фармацевтичної опіки для ефективного лікування РС необхідно враховувати питання поширення проблеми поліпрагмазії, яка поділяється на дві категорії: потенційно відповідна та потенційно проблематична. Перша визначається як призначення пацієнту безлічі лікарських засобів в тих випадках, коли їх застосування було оптимі-

зовано або коли вони призначені на основі найкращих наявних доказів. Друга категорія – призначення декількох лікарських засобів неналежним чином, без показів або відсутність передбачуваних переваг для пацієнта.

Основною метою даного поділу є виявлення потенційно недоцільного призначення безлічі лікарських засобів, особливо у дітей та пацієнтів старшої вікової групи та інших, найбільш схильних до ризику розвитку несприятливих подій, людей.

Вагомим є той факт, що призначення Синупрету (з урахуванням наявних у нього фармакодинамічних ефектів) дозволяє уникнути потенційно проблематичної поліпрагмазії – одночасного призначення, як правило невиправданого, хворому декількох лікарських засобів, нерідко для лікування одного того ж симптому. Особливо це стосується безконтрольного застосування антибіотиків без показань, що постійно призводить до поширення такого небезпечного явища як антибіотикорезистентність.

Таким чином, результати огляду літератури свідчать, що РС є поширеним простудним захворюванням, яке є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів не тільки до лікаря, а й до аптечних закладів, а також характеризується високим ризиком небезпечних ускладнень та значно знижує якість життя хворих. Фітотерапія є загально визнаним напрямом патогенетичного лікування РС, при цьому найсучаснішим підходом у її межах є застосування фітонірингових препаратів, найвідомішими з яких є препарати лінійки Синупрету. На сьогодні існує 5 модифікацій препаратів даної групи, що потребує систематизації доказових даних з метою оптимізації їх застосування у хворих на РС. Тому доцільним є проведення комплексу порівняльних експериментальних та біофармацевтичних досліджень препаратів сімейства Синупрету з метою розробки науково-обґрунтованих раціональних підходів до фармацевтичної опіки хворих на РС при їх застосуванні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виходячи з аналізу даних літературного огляду, для досягнення мети роботи та виконання поставлених завдань у представленому дослідженні, були використані наступні досліджувані об'єкти.

1. Препарат "Синупрет[®]" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина) [2] – таблетки вкриті оболонкою для орального застосування, що містять висушені лікарські рослини у вигляді порошку: кореня горечавки (*Radix Gentianae*) – 6 мг, квіток первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*) – 18 мг, трави щавлю (*Herba Rumicis*) – 18 мг, квіток бузини (*Flores Sambuci*) – 18 мг, трави вербени (*Herba Verbenaе*) – 18 мг, в упаковці по 50 таблеток. У представленій роботі на етапі експериментального вивчення Синупрет використовували у дозі 50,0 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини [5], екстрапольованій згідно з рекомендаціями FDA [38].

2. Препарат "Синупрет[®] Форте" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина) [2] – таблетки вкриті оболонкою для орального застосування, що містять висушені лікарські рослини у вигляді порошку: кореня горечавки (*Radix Gentianae*) – 12 мг, квіток первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*) – 36 мг, трави щавлю (*Herba Rumicis*) – 36 мг, квіток бузини (*Flores Sambuci*) – 36 мг, трави вербени (*Herba Verbenaе*) – 36 мг, в упаковці по 50 таблеток. Препарат досліджували на етапі біофармацевтичного вивчення.

3. Препарат "Синупрет[®] Екстракт" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина) [2] – таблетки вкриті оболонкою для орального застосування, що містять 160 мг сухого екстракту (3-6:1) з кореня горечавки (*Radix Gentianae*), квіток первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*), трави щавлю (*Herba Rumicis*), квіток бузини (*Flores Sambuci*), трави вербени (*Herba Verbenaе*) (1:3:3:3:3) (екстрагент етанол 51 % (м/м), в упаковці по 40 таблеток. У представленій роботі на етапі експериментального вивчення Синупрет Екстракт використовували у дозі 50,0 мг/кг за вмістом рослинного сухого екстракту, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини [5], екстрапольо-

ваній згідно з рекомендаціями FDA [38].

У якості компаратору використовували препарат „Нурофен” виробництва "Реккітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед" (Великобританія) [2] – таблетки для перорального застосування, вкриті плівковою оболонкою, що містять по 200 мг ібупрофену. У представленому дослідженні Нурофен вводили у дозі 48,0 мг/кг, що відповідає ED_{50} за протизапальною активністю [7]. Даний референс-препарат використовували як аналог за дією для об'єктивної оцінки ефективності препаратів сімейства Синупрету, а також для підтвердження можливості лікування змодельованої патології, оскільки він є відомим класичним засобом з групи НПЗП [5].

Порівняльне біофармацевтичне дослідження препаратів сімейства Синупрету, а саме "Синупрет[®]", "Синупрет[®] Форте" та "Синупрет[®] Екстракт", було проведено із застосуванням стандартних методів світлової мікроскопії згідно з раніше описаним методом [62]. Мікроскопічному дослідженню піддавали таблетковий матрикс Синупретів у формі таблеток вкритих оболонкою. Попередньо відбирали по 10 одиниць лікарської форми кожного із досліджуваних засобів й відділяли оболонку від тіла таблетки, після чого кожен одну одиницю розчинювали у 5 мл фосфатного буферу при рН 6,8, що відповідає середовищу тонкого кишківника людини. Отриману суспензію наносили на предметне мікроскопічне скло у кількості декількох крапель та накривали покривним склом.

Далі проводили мікроскопічне вивчення із застосуванням дослідницького модульного світлопольного мікроскопа B-1000BF ("Optika", Італія) із цифровою камерою Optikam HDMI Pro ("Optika", Італія). Кратність збільшення мікроскопу виставляли у межах $\times 100$ – $\times 800$ у залежності від характеру мікропрепаратів та задач дослідження.

Цифрову обробку фотознімків мікропрепаратів, а також виміри різноманітних елементів таблеткового матриксу досліджуваних препаратів проводили із застосуванням спеціалізованого програмного забезпечення Optika IsView v. 3.9.0.602 ("Optika", Італія) та ImageJ v. 1.49 (National Institutes of Health, США).

Для об'єктивізації отриманих даних на мікропрепаратах при збільшенні $\times 200$ у полі зору мікроскопу проводили підрахунок елементів лікарської рослинної сировини у таблетковому матриксі тест-зразків, розподіляли їх у залежності від розміру й виражали у відсотках.

На етапі експериментального вивчення досліджувані та референтний об'єкти вводили внутрішньошлунково (в/ш) за допомогою металевого зонда [58] у вигляді суспензії, яку готували на фізіологічному розчині із застосуванням стабілізаторів карбоксиметилцелюлози та ТВІН-80 у концентраціях 0,5 % та 0,1 % відповідно при попередньому подрібненні в ступці [3].

Додатково у експерименті було використано групу контрольної патології, у якій відтворювали патологію аналогічно дослідним групам, але без застосування експериментальної терапії. Тварини цих груп отримували фізіологічний розчин відповідним шляхом у кількості, еквівалентній експериментальному лікуванню.

Представлена магістерська робота виконана на базі кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ), а також Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру НФаУ.

У роботі було використано 40 білих рандомбредних статевозрілих щурів-самців масою 180-200 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ННПФ НФаУ згідно з рекомендованими санітарно-гігієнічними нормами [39]: у добре вентильованому приміщенні, при регулярному 12-и годинному циклі день/ніч, у поліпропіленових клітках при температурі 20–25 °C й відносній вологості повітря 55 ± 5 %, на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі [34]. До початку експериментів тварини проходили обов'язковий карантин протягом 14 днів і акліматизацію.

У ході виконання науково-дослідної роботи дотримувалися загальних принципів біоетики у експериментальних дослідженнях [23], Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС "Про захист тварин, що використовуються з науковою метою" (Брюссель, 2010) [30], Закону України

"Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України "Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах" № 249 від 01.03.2012 р. Експерименти, що викликали біль або страждання, хірургічні втручання та виведення тварин із дослідів проводили, застосовуючи адекватну анестезію та аналгезію [35]. Протокол дослідження було розглянуто Комісією з питань біоетики НФаУ та затверджено відповідним висновком (протокол № 2 від 04.11.2019 р.), що свідчить про відсутність порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

На експериментальному етапі всі тварини були випадково розділені на 4 групи по 10 тварин наступним чином:

- 1 група – контрольна патологія (щури із запаленням кінцівки, що отримували фізіологічний розчин);
- 2 група – щури із запаленням кінцівки, що отримували Синупрет в/ш одноразово у дозі 50,0 мг/кг;
- 3 група – щури із запаленням кінцівки, що отримували Синупрет Екстракт в/ш одноразово у дозі 50,0 мг/кг;
- 4 група – щури із запаленням кінцівки, що отримували Нурофен в/ш одноразово у дозі 48,0 мг/кг.

Після розподілення тварин по групах проводили однократне в/ш введення препаратів у відповідних дозах у вигляді водних суспензій, які попередньо виготовляли у необхідній кількості фізіологічного розчину із стабілізатором ТВІН-80, при ретельному подрібненні таблеток у ступці. Тварини контрольної групи отримували фізіологічний розчин в еквівалентній кількості.

Через годину після цього у всіх тварин відтворювали патологію. Асептичне ексудативне запалення викликали за допомогою субплантарного введення у праву задню лапу 0,1 мл 2% суспензії зимозану ("Fluka", Швейцарія) [3, 31].

Об'єм набряку лапи вимірювали через 0,5, 1, 2 та 3 години після введення флогогену за допомогою цифрового плетизмометру (ІТС Life Science,

США) та відображували у см³.

Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, які отримували дослідний препарат, в порівнянні з тваринами групи контрольної патології та розраховували за формулою [3]:

$$\text{ПЗА} = \frac{\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{д}}}{\Delta V_{\text{к}}} \times 100\% \text{ , де}$$

ПЗА – протизапальна активність, %;

$\Delta V_{\text{к}}$ – середня відсоткова величина набряку в групі контрольної патології;

$\Delta V_{\text{д}}$ – середня відсоткова величина набряку в дослідній групі.

Отримані результати слугували підґрунтям для розробки раціональних підходів до фармацевтичної опіки пацієнтів з РС при проведенні фітотерапії, а також застосовувались з метою розробки алгоритму бесіди провізора та відвідувача аптеки при відпуску фітопрепаратів з метою оптимізації лікування РС під час застосування препаратів сімейства Синупрету.

Усі отримані результати обробляли методами описової статистики та представляли як середнє арифметичне \pm стандартна помилка середнього. Статистичний аналіз міжгрупових відмінностей проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з апостеріорним тестом Т'юкі [42, 47]. Обчислення проводили за допомогою програм IBM SPSS Statistics v. 22 ("IBM Corp.", США) та MS Excel 2016 ("Microsoft Corp.", США). Відмінності показників вважали статистично значущими при рівні вірогідності $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ФІТОТЕРАПІЇ РИНОСИНУСИТІВ

3.1 Порівняльне біофармацевтичне дослідження препаратів серії "Синупрет[®]"

Для порівняльного дослідження особливостей структурної будови таблеткового матриксу препаратів "Синупрет[®]", "Синупрет[®] Форте" та "Синупрет[®] Екстракт" було проведено мікроскопічне вивчення лікарських форм даних засобів із застосуванням стандартних методів світлопольної мікроскопії. Таблетковий матрикс вивчали після спонтанного розпаду у водному середовищі при рН=6,8, що відповідає середовищу тонкого кишківника людини. В ході дослідження за допомогою спеціального програмного забезпечення проводили вимірювання мікроскопічних елементів та розподіляли їх у залежності від розмірів у відсотковому вигляді. Виміри проводили при збільшенні $\times 200$ у полі зору мікроскопу на 10 мікропрепаратах. Отримані результати наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл елементів таблеткового матриксу дослідних засобів на мікропрепаратах у залежності від розміру

Розмір гранул, мкм	Відсоткова частина, %		
	Синупрет	Синупрет Форте	Синупрет Екстракт
1–5	—	—	94,5 \pm 1,1
5–10	3,2 \pm 0,3	3,7 \pm 0,4	3,5 \pm 0,3
10–20	47,3 \pm 0,7*	45,6 \pm 0,6*	1,2 \pm 0,2
20–50	45,0 \pm 0,5*	46,6 \pm 0,7*	0,8 \pm 0,1
> 50	4,5 \pm 0,2*	4,1 \pm 0,3*	—

Примітка. * – вірогідно відносно препарату Синупрет Екстракт ($p \leq 0,05$).

Аналіз мікропрепаратів таблеткового матриксу Синупрету показав, що він утворений переважно частинками роздрібнених висушених лікарських рослин, що введені до складу лікарської форми у природному незміненому вигляді (рис. 3.1-3.4). Більшість частинок даного порошку, що утворюють фон мікропрепаратів, мають розміри у інтервалі 10-50 мкм, при цьому зустрічаються поодинокі крупні елементи лікарських рослин із розмірами 50-100 мкм (рис. 3.1, 3.2). На деяких мікропрепаратах зустрічаються величезні обломки рослин, що за розмірами перевищують 100 мкм (рис. 3.3) та навіть наближаються до 200 мкм, але у одиночних випадках (рис. 3.4). Всі описані елементи є цілісними фрагментами висушеної лікарської рослинної сировини із всіма типовими морфологічними ознаками. (рис. 3.1-3.4).

Аналіз розподілу частинок матриксу таблеток препарату „Синупрет” у залежності від розміру показав наступну картину: фракція 1-5 мкм не спостерігалась взагалі, фракція 5-10 мкм склала 3,2 %, 10-20 мкм – 47,3 %, 20-50 мкм – 45,0 %, а також спостерігались частинки із розмірами понад 50 мкм, кількість яких склала в середньому 4,5 % (рис. 3.1, 3.2, табл. 3.1).

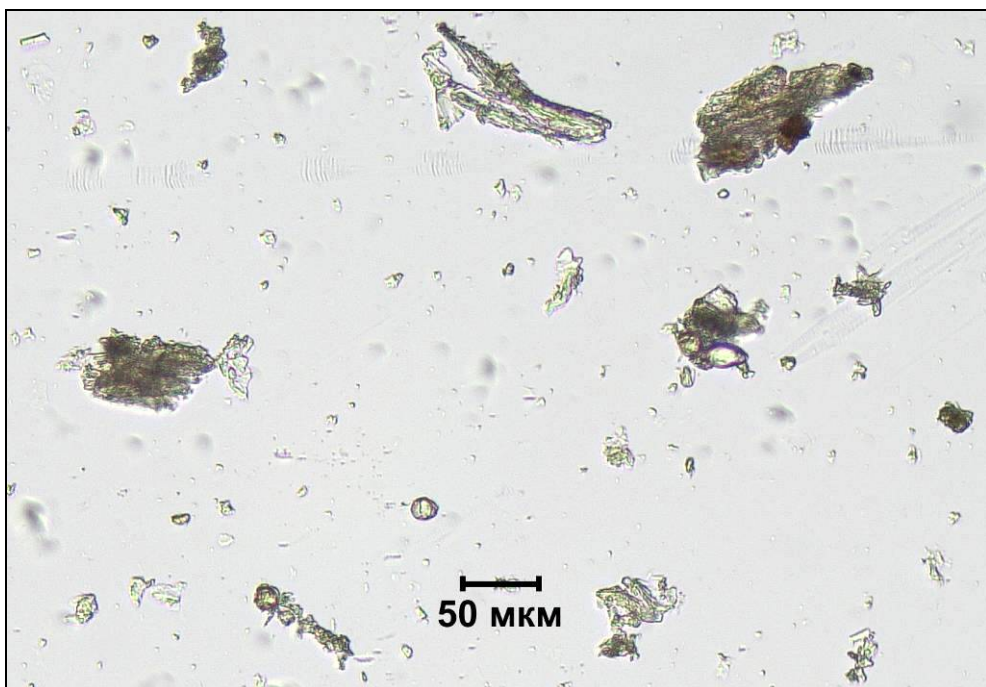


Рис. 3.1 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету. Частинки висушених лікарських рослин, переважна більшість із розмірами 10-50 мкм. Одиночні частинки із розмірами 50-100 мкм. Зб. x200

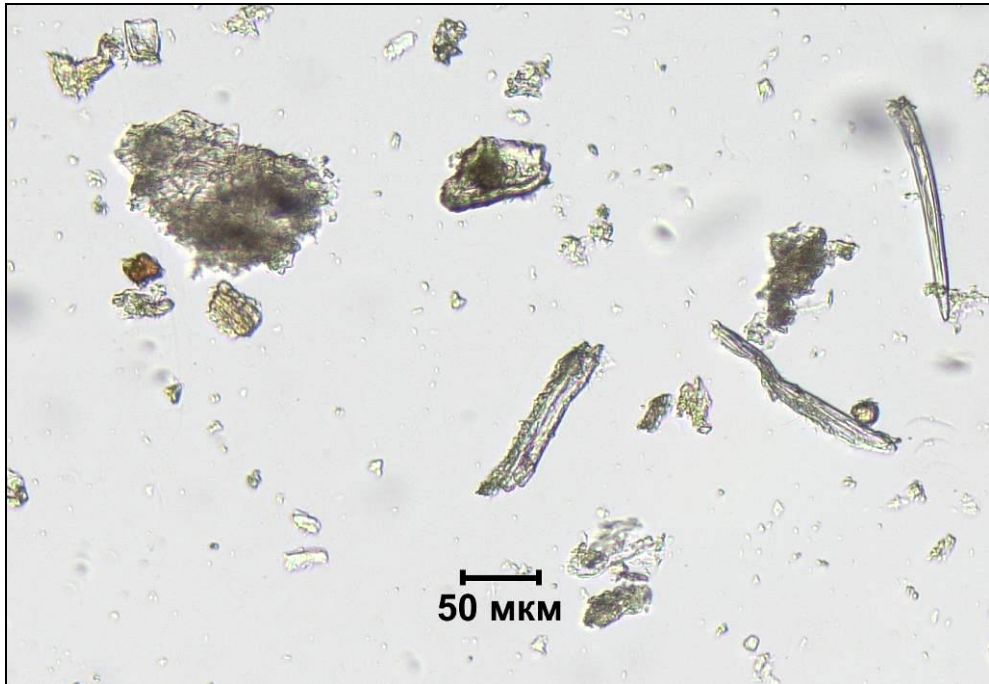


Рис. 3.2 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету. Частинки висушених лікарських рослин. Одиначні великі частинки із розмірами понад 100 мкм. Зб. x200

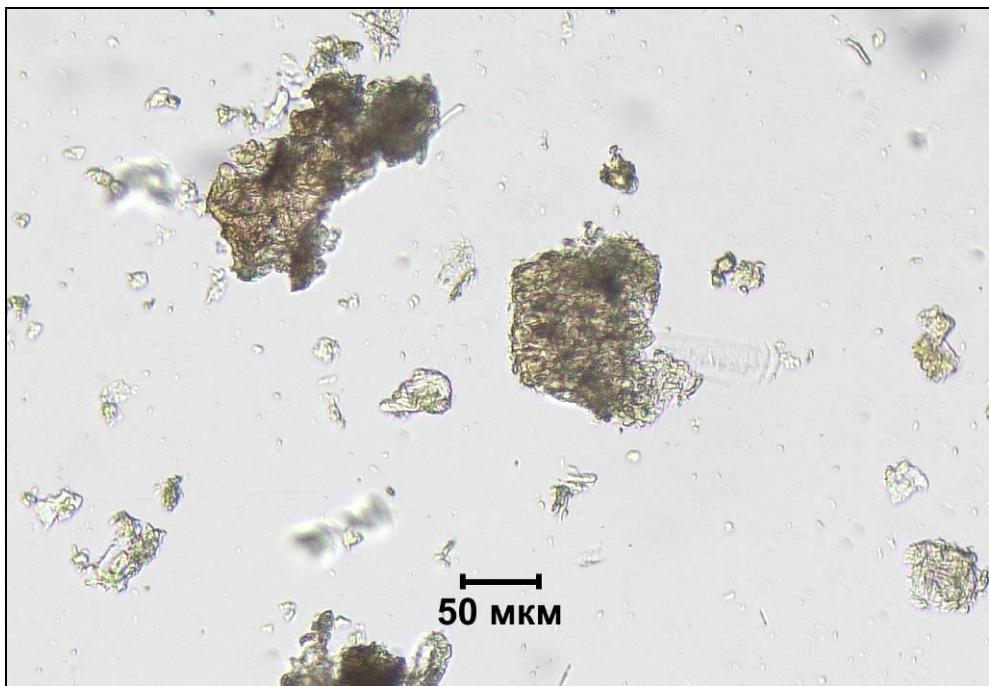


Рис. 3.3 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету. Величезні одиначні частинки лікарських рослин із розмірами 100-200 мкм. Зб. x200



Рис. 3.4 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету. Гігантська одиночна частинка лікарських рослин із розмірами понад 200 мкм. Зб. x200

При мікроскопічному вивченні таблеткового матриксу Синупрету Форте спостерігалась ситуація аналогічна тест-зразкам Синупрету, але з тією різницею, що було зафіксовано вищу щільність розташування елементів таблеткового матриксу (рис. 3.5). Це пояснюється у двічі більшою дозою лікарської рослинної сировини у складі таблеток даного засобу. Так на мікропрепаратах при збільшенні x200 виявлялись частинки висушених лікарських рослин у природному вигляді зі всіма типовими морфологічними ознаками (рис. 3.5-3.8). При цьому велика кількість частинок була із розмірами 10-50 мкм при незначному вмісті елементів із розмірами 50-100 мкм (рис. 3.6, 3.7). Також у деяких мікропрепаратах спостерігались обломки лікарських рослин гігантських розмірів – біля 200 мкм та більше (рис. 3.5, 3.8). Все вищезазначене вказує на ідентичність структури матриксів та лікарської рослинної сировини у таблетках препаратів "Синупрет®" та "Синупрет® Форте".

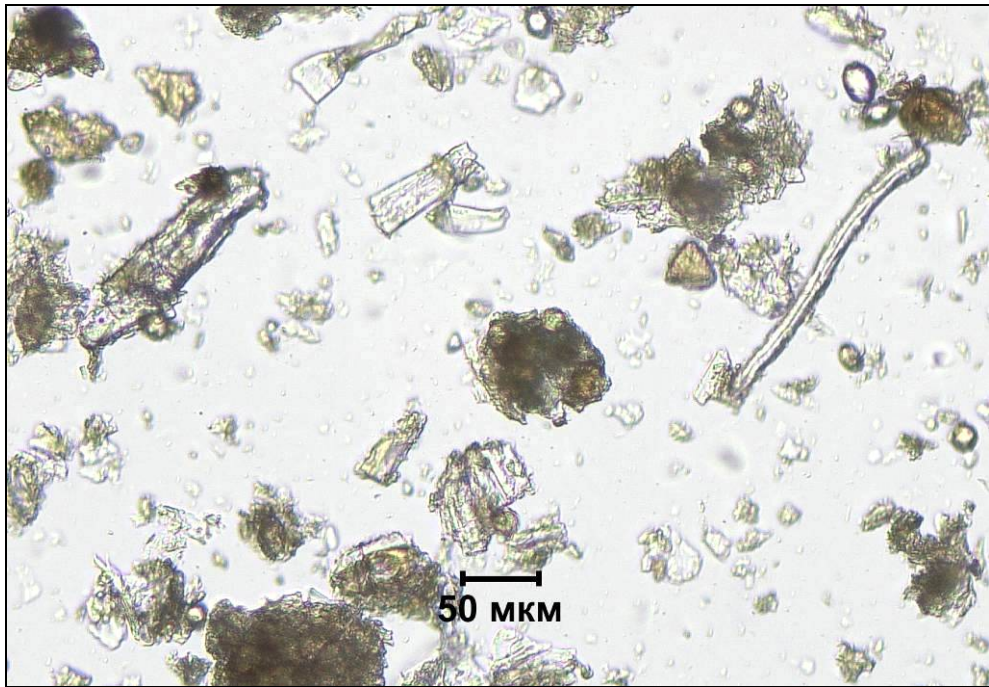


Рис. 3.5 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Форте. Скупчення подрібнених висушених лікарських рослин. Переважна більшість частинок із розмірами 10-50 мкм. Одиночні частинки із розмірами 100-200 мкм. Зб. x200



Рис. 3.6 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Форте. Частинки висушених лікарських рослин, переважна більшість із розмірами 10-50 мкм. Одиночні частинки із розмірами 50-100 мкм. Зб. x200

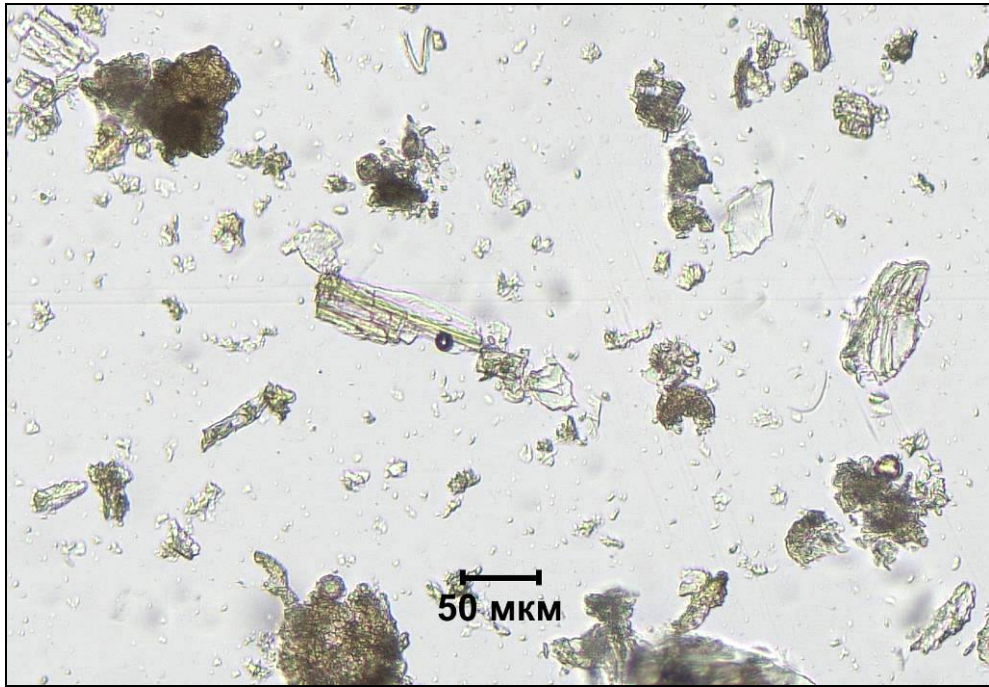


Рис. 3.7 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Форте. Частинки висушених лікарських рослин, переважна більшість із розмірами 10-50 мкм. Одиночні частинки із розмірами 50-100 мкм. Зб. x200

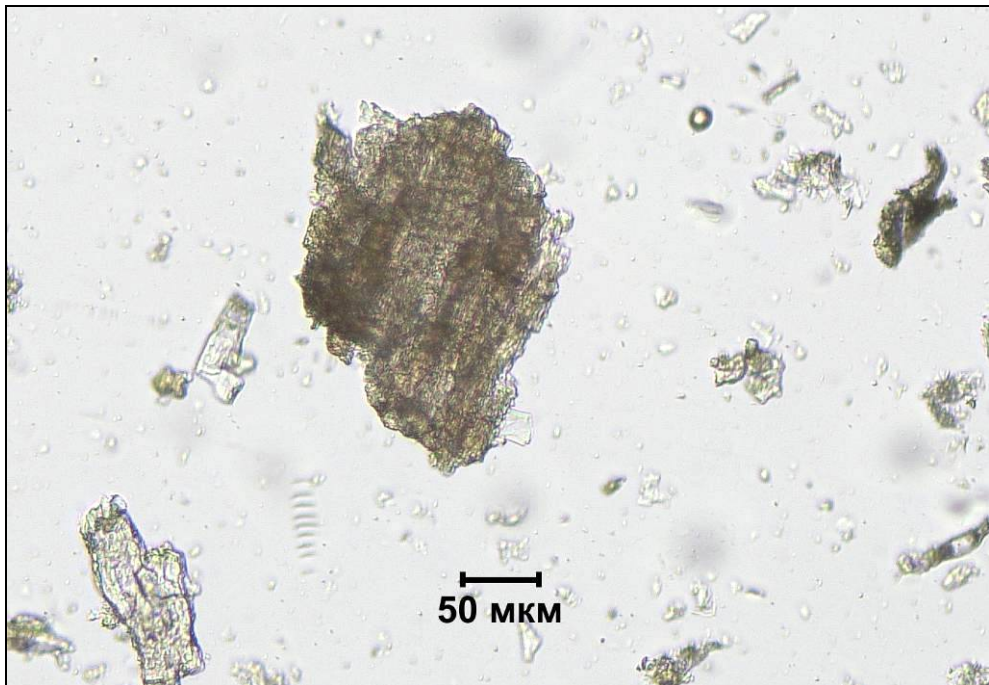


Рис. 3.8 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Форте. Частинки висушених лікарських рослин. Гігантська одиночна частинка із розмірами понад 200 мкм. Зб. x200

Результати аналізу розподілу частинок матриксу Синупрету Форте у залежності від розміру свідчать про наступне: фракція 1-5 мкм не виявлялась, 5-10 мкм склала 3,7 %, 10-20 мкм – 45,6 %, 20-50 мкм – 46,6 % та понад 50 мкм – 4,1 % (рис. 3.5–3.8, табл. 3.1). Отримані результати також ідентичні показникам звичайного Синупрету.

Зовсім інша картина спостерігається при аналізі мікропрепаратів таблеткового матриксу Синупрету Екстракт. У всіх зразках виявляються гранули сухого екстракту лікарських рослин та зовсім не було зафіксовано подрібнених елементів рослин у природному вигляді, що є ключовою відмінністю від мікропрепаратів Синупрету та Синупрету Форте (рис. 3.9-3.12). Ще однією відмінністю є розміри мікроскопічних елементів: у зразках Синупрету Екстракту спостерігаються переважно дрібні гранули сухого екстракту із розмірами до 5 мкм, що у всіх випадках утворюють фон мікропрепаратів (рис. 3.9, 3.10). Гранули із розмірами 5-10 мкм і більше також присутні, але зустрічаються у поодиноких випадках (рис. 3.11).

Описана картина підтверджується при вивченні мікропрепаратів Синупрету Екстракту зі збільшенням 800 крат. Спостерігається велика кількість гранул екстракту із розмірами у межах 1-5 мкм, при цьому було виявлено, що найдрібніша фракція таблеткового матриксу складається переважно із частинок з розмірами біля 2 мкм, що є корінною відмінністю від мікропрепаратів Синупрету та Синупрету Форте (рис. 3.12).

Цікавою особливістю мікропрепаратів даної групи є наявність мікрогранул екстракту у стані вивільнення з більш крупних, що може свідчити про утворення дрібно фракційної суспензії, або навіть істинного розчину екстракту та безумовно обумовлює високу швидкість дії та виразність терапевтичного ефекту Синупрету Екстракту порівняно з Синупретом та Синупретом Форте (рис. 3.10).



Рис. 3.9 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Екстракту. Гранули сухого екстракту лікарських рослин. Скупчення гранул із розмірами до 5 мкм. Одиночні гранули із розмірами 5-10 мкм. Зб. х400

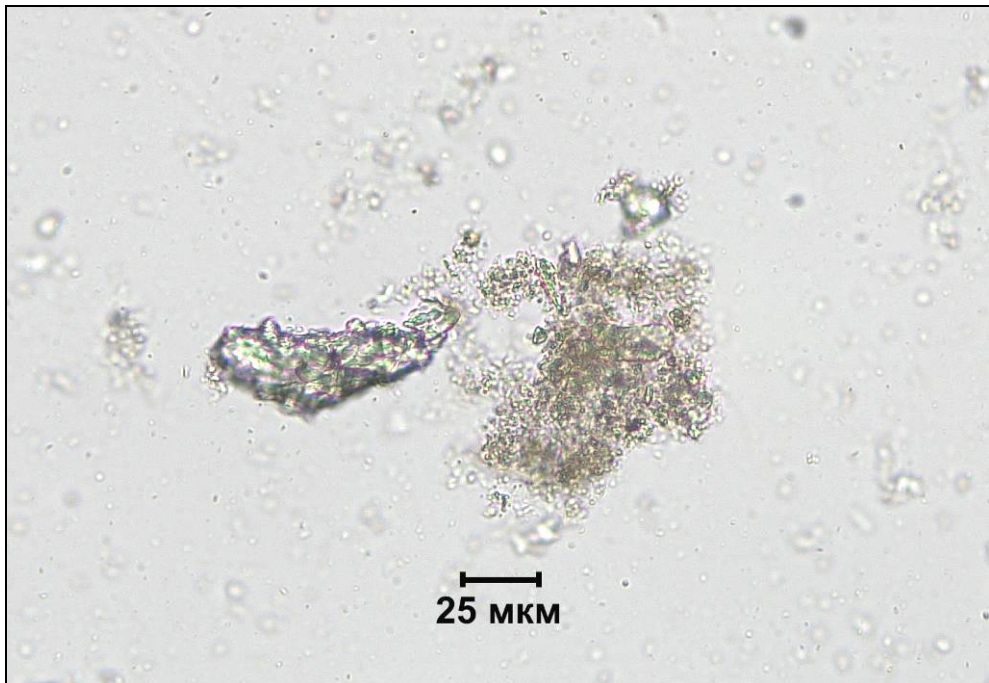


Рис. 3.10 Мікропрепарат таблеткового матриксу Синупрету Екстракту. Гранули сухого екстракту лікарських рослин. Вивільнення дрібних гранул з більш крупних. Зб. х400

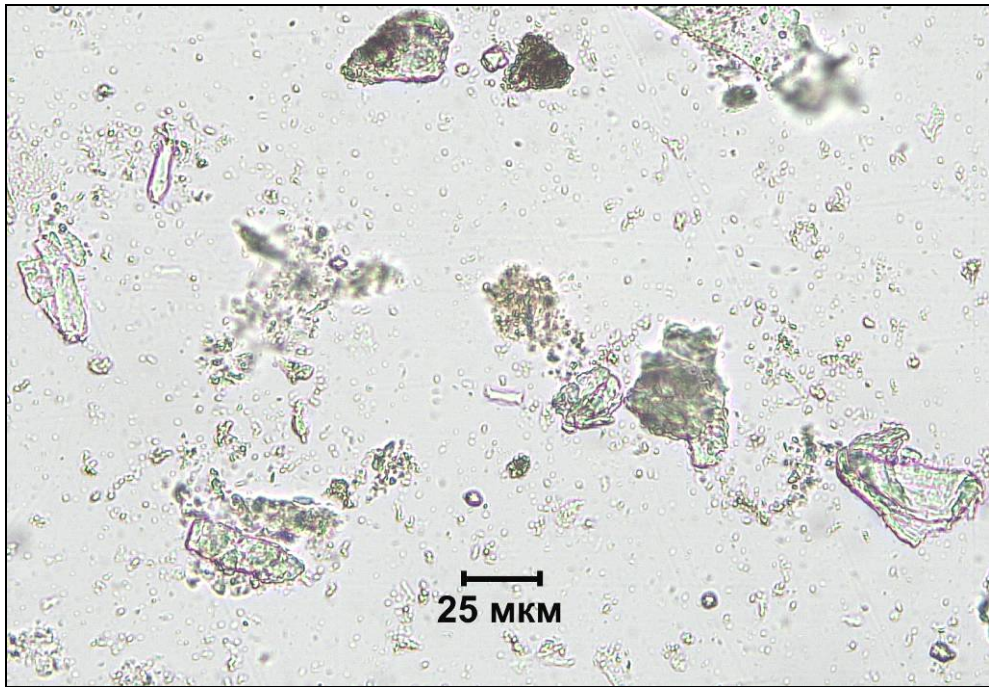


Рис. 3.11 Мікропрепарат таблеткового матриксу матриксу Синупрету Екстракту. Гранули сухого екстракту лікарських рослин. Наявність великих гранул екстракту із розмірами 25-50 мкм. Зб. х400

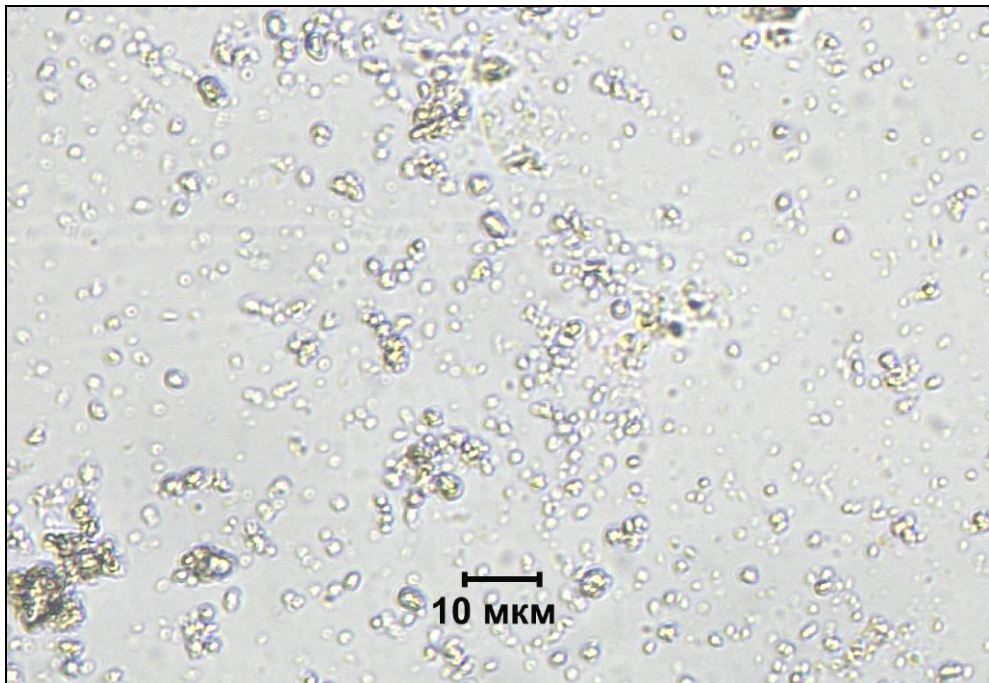


Рис. 3.12 Мікропрепарат таблеткового матриксу матриксу Синупрету Екстракту. Гранули сухого екстракту лікарських рослин. Переважна більшість дрібних гранул із розмірами 1-5 мкм. Зб. х800

При підрахунку розподілу частинок таблеткового матриксу Синупрету Екстракту у залежності від розміру було виявлено наступні результати: фракція 1-5 мкм склала 94,5 %, 5-10 мкм – 3,5 %, 10-20 мкм – 1,2 %, 20-50 мкм – 0,8 % та понад 50 мкм – не виявлялась взагалі (рис. 3.9–3.12, табл. 3.1). Отримані результати вірогідно відрізняються від результатів вивчення таблеткового матриксу Синупрету та Синупрету Форте та свідчать про принципово різний характер структури лікарської форми, лікарської рослинної сировини, що у ній міститься, та процесів технологічного виробництва Синупрету Екстракту.

Таким чином, в результаті мікроскопічного вивчення таблеткового матриксу дослідних тест-зразків було визначено практично повну ідентичність Синупрету та Синупрету Форте, а також різний вид, характер лікарської рослинної сировини, ступінь її мікронізації та структуру лікарської форми у Синупрету Екстракту. Було доведено, що найвищий ступінь мікронізації, а, отже, й найдрібніший розмір частинок лікарської рослинної сировини у вигляді екстракту, що склав переважно 1-5 мкм, має саме Синупрет Екстракт.

3.2 Експериментальна оцінка протизапальних властивостей препаратів серії "Синупрет[®]" на моделі лейкотрієн-індукованого запалення

На наступному етапі дослідження було проведено вивчення впливу препаратів лінійки Синупрету на перебіг лейкотрієн-зумовленого запалення на моделі зимозанового набряку стопи у щурів. В ході дослідження визначали показники антиексудативної дії Синупрету та Синупрету Екстракту (50 мг/кг) у порівнянні з активністю Нурофену (48 мг/кг) за їх здатністю попереджати розвиток ексудативного набряку у порівнянні з нелакованими щурами.

ПЗА оцінювали у динаміці через 0,5, 1, 2, 3 та 6 годин після введення флогогену та виражали у відсотках за ступенем зменшення набряку у тварин, що отримували досліджувані препарати, в порівнянні з контрольною патологією. Об'єм набряку визначали за допомогою цифрового плетизмометру ("ІТС Life Science", США) та відображували у см³.

Отримані результати наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Вплив препаратів лінійки "Синупрет®" на перебіг зимозанового набряку стопи у щурів (n=40)

Дослідні показники		Контрольна патологія	Синупрет	Синупрет Екстракт	Нурофен
вихідні дані					
Об'єм лапи, см ³		1,36±0,03	1,35±0,02	1,34±0,03	1,37±0,03
через 30 хвилин					
Об'єм лапи, см ³		2,11±0,04	2,05±0,03	1,95±0,04	1,97±0,04
Об'єм набряку	см ³	0,75±0,04	0,71±0,01	0,61±0,01	0,60±0,01
	%	55,1±3,1	52,5±0,6 ^{2/3}	45,4±0,8 ¹	43,9±0,8 ¹
ПЗА, %		—	4,7±1,0 ^{2/3}	17,5±1,5	20,3±1,5
через 1 годину					
Об'єм лапи, см ³		2,24±0,03	2,15±0,04	1,98±0,04	1,98±0,04
Об'єм набряку	см ³	0,88±0,03	0,80±0,02	0,63±0,02	0,61±0,02
	%	64,8±2,7	59,5±0,8 ^{2/3}	47,2±1,4 ¹	44,4±1,5 ¹
ПЗА, %		—	8,2±1,2 ^{2/3}	27,1±2,1	31,5±2,3
через 2 години					
Об'єм лапи, см ³		2,06±0,03	1,94±0,03	1,76±0,03	1,82±0,04
Об'єм набряку	см ³	0,70±0,04	0,59±0,01	0,42±0,02	0,45±0,02
	%	51,9±3,4	43,9±1,1 ^{1/2/3}	31,1±1,5 ¹	32,6±1,3 ¹
ПЗА, %		—	15,4±2,1 ^{2/3}	40,0±2,9	37,1±2,5
через 3 години					
Об'єм лапи, см ³		1,90±0,03	1,80±0,03	1,65±0,03	1,78±0,04
Об'єм набряку	см ³	0,54±0,03	0,45±0,01	0,31±0,01	0,41±0,01
	%	40,3±3,1	33,6±1,0 ^{2/3}	22,9±1,1 ^{1/3}	29,9±1,0 ^{1/2}
ПЗА, %		—	16,6±2,4 ^{2/3}	43,2±2,7 ³	25,8±2,5 ²
через 6 годин					
Об'єм лапи, см ³		1,54±0,03	1,50±0,03	1,46±0,03	1,53±0,04
Об'єм набряку	см ³	0,18±0,02	0,16±0,01	0,11±0,01	0,16±0,01
	%	13,2±1,3	11,5±0,3 ²	8,5±0,5 ^{1/3}	11,3±0,2 ²
ПЗА, %		—	12,7±2,6 ²	35,3±3,5 ³	14,4±1,9 ²

Примітки:

- 1)¹ – вірогідно відносно тварин контрольної групи (p≤0,05);
- 2)² – вірогідно відносно тварин, що отримували Синупрет Екстракт (p<0,05);
- 3)³ – вірогідно відносно тварин, що отримували Нурофен (p<0,05).

Експериментальні дані свідчать, що протягом двох годин після відтворення запальної реакції під впливом зимозану в контрольній групі відбувався розвиток ексудативних процесів у кінцівках тварин. Так, у порівнянні з початковими значеннями об'єм стопи через 30 хвилин збільшився на 55,1 %, що обумовило виникнення набряку обсягом $0,75 \text{ см}^3$, потім станом на першу годину дослідження ще збільшився до 64,8 % від вихідного стану, що склало $0,88 \text{ см}^3$, і далі через дві години зменшився до 51,9 %, що склало $0,70 \text{ см}^3$ (табл. 3.2). Протягом наступного часу набряк зменшувався, до 40,3 % через 3 години після відтворення патології та через 6 годин – до 13,2 % (табл. 3.2).

Згідно наведених даних Синупрет у дозі 50 мг/кг (за вмістом подрібненої рослинної сировини) призводив до розвитку набряку 52,5 % від вихідного рівня через півгодини після відтворення патології, 59,5 % – через 1 годину, 43,9 % – через 2 години, 33,6 % – через 3 години та 11,5 % – через 6 годин (табл. 3.2). Слід відмітити, що зниження об'єму набряку мало вірогідний характер у порівнянні з контрольною групою лише на 2 годину спостережень. У результаті розрахунків було отримано наступні показники ПЗА Синупрету: 4,7 % – через 30 хвилин, 8,2 % – через 1 годину, 15,4 % – через 2 години, 16,6 % – через 3 години та 12,7 % – через 6 годин після відтворення патології. При цьому даний тест-зразок статистично поступався за рівнем активності як Синупрету Екстракту, так і препарату порівняння Нурофену.

При застосуванні Синупрету Екстракту у дозі 50 мг/кг (за вмістом сухого рослинного екстракту) спостерігався вірогідно більший рівень активності, ніж у попередній групі. Через півгодини після відтворення патології об'єм набряку вірогідно знижувався у порівнянні з контрольною групою і склав 45,4 % від вихідних значень ($0,61 \text{ см}^3$), через 1 годину – 47,2 % ($0,63 \text{ см}^3$), через 2 години – 31,1 % ($0,42 \text{ см}^3$), через 3 години – 22,9 % ($0,31 \text{ см}^3$) та через 6 годин – 8,5 % ($0,11 \text{ см}^3$) (табл. 3.2). При цьому рівень ПЗА склав: 17,5 %, 27,1 %, 40,0 %, 43,2 % та 35,3 % відповідно. Слід відмітити, що отриманий результат є найвищим за рівнем ПЗА серед усіх тестових зразків на даному експериментальному етапі.

У ході проведеного дослідження референтний препарат Нурофен очікувано проявив низький рівень протизапальних властивостей, що пов'язано із його переважним впливом на циклооксигеназну ланку перетворення арахідонової кислоти, а ніж на ліпооксигеназну. Так, він вірогідно знижував ступінь набрякості кінцівок у тварин у порівнянні з групою контрольної патології станом на 30-у хвилину спостережень, при цьому об'єм набряку складав 43,9 % (0,60 см³), а показник ПЗА – 20,3 %. Через 1 годину об'єм набряку був 44,4 % (0,61 см³), показник ПЗА – 31,5 %, через 2 години – 32,6 % (0,45 см³) й 37,1 %, та через 3 години – 29,9 % (0,41 см³) і 25,8 % відповідно. Станом на 6 годину спостережень Нурофен знижував об'єм набряку вже невірогідно на 11,3 % (до 0,16 см³) і при цьому показник ПЗА склав 14,4 % (табл. 3.2).

Порівняльний аналіз протизапальної дії досліджуваних препаратів та Нурофену свідчить, що Синупрет Екстракт не поступався йому станом на 30 хвилин, 1-у та 2-у годину і переважав станом на 3-ю та 6-у години після відтворення патології. В той же час, Синупрет поступався Нурофену за протизапальною дією протягом всього періоду спостережень, окрім 6-ої години, коли статистичних відмінностей не спостерігалось.

3.3 Розробка раціональних підходів до фармацевтичної опіки при застосуванні фітопрепаратів у хворих на риносинусити

За результатами проведених досліджень, а також даних наукової літератури було розроблено раціональні підходи до застосування фітонірингових препаратів лінійки "Синупрет[®]" у хворих на РС.

Виходячи з принципу раціональності у тактиці фармакотерапії будь-якого захворювання перш за все необхідно орієнтуватися на конкретну клінічну ситуацію (конкретного хворого). Лише з урахуванням індивідуальних особливостей можливе обґрунтування вибору адекватних лікарських препаратів, лікарських форм, доз і шляхів введення препарату, також припустиму тривалість лікування.

Різноманіття модифікацій Синупрету є важливим інструментом забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворого на ГРС не лише лікарем, але й фармацевтичним працівником, який у межах фармацевтичної опіки здійснює вибір безрецептурних лікарських препаратів з урахуванням їхньої ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності.

Отримані результати вивчення біофармацевтичних та експериментальних особливостей препаратів лінійки Синупрету з урахуванням аналізу літературних джерел дозволяють сформулювати наступні рекомендації щодо їх раціонального застосування при лікуванні РС у залежності від терапевтичної мети:

- у зв'язку з високою концентрацією діючих речовин та їх активним вільним станом Синупрет Екстракт доцільно застосовувати з метою досягнення швидкої та виразної терапевтичної дії у перші дні розвитку РС; при цьому оптимальною цільовою групою пацієнтів для даного засобу є особи молодого та зрілого віку з ГРС, що інтенсивно працюють та ведуть активний образ життя;

- Синупрет Форте характеризується повільним вивільненням діючих речовин, що знаходяться у складі його лікарської форми у структурах дрібного порошку висушених рослин, тому його застосування є доцільним при необхідності тривалого лікування хронічного РС; за таких умов оптимальною цільовою групою пацієнтів для даного засобу є особи похилого віку з хронічним РС, послабленим імунітетом, які мають супутні хронічні захворювання;

- звичайний Синупрет має біофармацевтичні властивості подібні до Синупрету Форте, але містить у 2 рази меншу дозу діючих речовин, що обумовлює високий ступінь безпеки даного засобу, тому його доцільно застосовувати при лікуванні РС та профілактиці їх ускладнень у дітей віком від 2-х до 12-и років, як у складі комплексного лікування, так і у вигляді монотерапії;

- Синупрет (сіроп) з огляду на особливості лікарської форми, її дозування та органолептику є найкращим вибором для дітей від 2-х до 12-и років, особливо дошкільного віку, які погано переносять застосування таблеток;

- Синупрет (краплі) з урахуванням того, що він містить висококонцентрований екстракт у рідкій формі, є універсальним вибором, який підходить

для всіх категорій хворих, починаючи з дітей 2-х років і характеризується найбільш широкими можливостями дозування, проте найменшою зручністю.

Як зазначалось вище препаратом вибору при неускладненому ГРС (переважно на тлі ГРВІ) є Синупрет Екстракт, який завдяки «ударній» дозі БАР чинить потужну дію на початкові ланки захворювання та є високоефективним навіть при монотерапії. Ефективність лікування визначається на 5-ту добу зменшенням або повним усуненням симптомів ГРС. Припустимий термін застосування препарату у амбулаторних умовах 7-14 діб, за необхідності його можна продовжити звичайним Синупретом. Якщо симптоми РС посилюються після 5-ти діб захворювання або зберігаються понад 10 діб, тоді мова йде про ГПВРС. Для продовження лікування актуальним залишається Синупрет Екстракт або Синупрет Форте. Близько у 2% таких пацієнтів розвивається ГБРС, який можна запідозрити за погіршенням стану після більш легкого нездужання, наявності гнійних виділень з носу, вираженим лицьовим (головним) болем. При цьому необхідне звернення до лікаря і проведення адекватної антибіотикотерапії у поєднанні з фітотерапією.

Стисла інформація щодо раціонального застосування препаратів лінійки Синупрету наведена в таблиці 3.3.

Найбільш виправданим та безпечним шляхом оптимізації лікування ГРС наряду із призначенням будь-якого препарату з лінійки Синупрету є обов'язкове проведення супутньої іригаційної терапії із застосуванням солевих (переважно – гіпертонічних) розчинів [50, 49]. Обґрунтуванням доцільності такого поєднання є наступні переваги: високий рівень безпеки; сприяння швидкому регресу клінічних проявів ГРС; зменшення потреби в деконгестантах; зменшення ризику приєднання бактеріальної інфекції та необхідності призначення антибіотиків; за наявності показань для антибіотикотерапії – підвищення її ефективності та скорочення термінів застосування; зменшення ризику розвитку ускладнень ГРС; запобігання розвитку хронічних форм РС; зниження ризику поліпрагмазії; сприяння швидшому одужанню і відновленню працездатності пацієнтів з ГРС; зниження вартості лікування ГРС.

Таблиця 3.3

Раціональні підходи до вибору препаратів лінійки Синупрету

Лікарська форма	Сироп	Краплі оральні	Таблетки, вкриті оболонкою		
			Синупрет	Синупрет Форте	Синупрет Екстракт
Показання	Гострі та хронічні запалення ППН				Гострі неускладнені РС
Протипоказання	<ul style="list-style-type: none"> Підвищена чутливість до будь-якого з діючих або інших компонентів препарату, до інших видів первоцвіту, Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки Алкоголізм (сироп, краплі) 				
Особливості застосування	<ul style="list-style-type: none"> Особливої уваги потребує прийом препарату у пацієнтів з гастритом або функціональною диспепсією (так званий «чутливий шлунок») Препарат слід приймати після їди з достатньою кількістю рідини Таблетки слід приймати не розжовуючи Якщо симптоми захворювання не зникають або періодично повторюються після 7-14 днів лікування, слід звернутися до лікаря Хворим зі спадковою непереносимістю фруктози, галактози лактазою недостатністю, з порушенням всмоктування глюкози-галактози або недостатністю сахарози-ізомальтази препарат не слід приймати 				
	<i>Примітка для хворих на діабет</i>				
	7 мл сиропу містять 0,35 ХО	–	1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 0,01 ХО	1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 0,03 ХО	одна таблетка, вкрита оболонкою містить 0,026 ХО
Містить 8% етанолу	Містить 19% етанолу				
Взаємодія з антибіотиками	Комбінація з антибіотиками можлива і доцільна				
Застосування у період вагітності або годування груддю	У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати тільки після консультації з лікарем у випадку, якщо користь від застосування переважає потенційний ризик для плода/дитини				
Спосіб застосування та дози	Діти 2-5 років – 2,1 мл тричі на добу. Діти 6-11 років – 3,5 мл тричі на добу. Діти від 12 років та дорослі – 7 мл тричі на добу	Діти 2-5 років – 15 кр. тричі на добу. Діти 6-11 років – 25 кр. тричі на добу Діти від 12 років та дорослі – 50 кр. тричі на добу	Дорослим та дітям віком від 12 років приймати по 2 табл. 3 рази на добу. Діти віком від 6 до 11 років – по 1 табл. 3 рази на добу	Дорослим та дітям віком від 12 років приймати по 1 табл. 3 рази на добу	Дорослі та діти віком від 12 років приймати по 1 табл. 3 рази на день
Побічні реакції	Нечасто спостерігаються шлунково-кишкові розлади, включаючи біль у шлунку, нудоту, діарею, блювання, абдомінальний дискомфорт. Можливі реакції підвищеної чутливості, включаючи висипання, почервоніння шкіри, свербіж, кропив'янку, набряк Квінке, задишку, припухлість обличчя				

Також при розгляді питання ефективного лікування ГРС слід акцентувати увагу на поширеній проблемі поліпрагмазії, яка поділяється на дві так звані категорії: потенційно відповідна та потенційно проблематична.

Перша визначається як призначення пацієнту безлічі лікарських засобів в тих випадках, коли їх застосування було оптимізовано або коли вони призначені на основі найкращих наявних доказів. Друга категорія – призначення декількох лікарських засобів неналежним чином, без показів або відсутність передбачуваних переваг для пацієнта.

Основною метою даного поділу є виявлення потенційно недоцільного призначення безлічі лікарських засобів, особливо у дітей та пацієнтів старшої вікової групи та інших, найбільш схильних до ризику розвитку несприятливих подій, людей.

Призначення Синупрету (з урахуванням наявних у нього фармакодинамічних ефектів) дозволяє уникнути потенційно проблематичної поліпрагмазії – одночасного призначення (у даному контексті – невиправданого) хворому декількох лікарських засобів, нерідко – для лікування одного того ж симптому. Особливо це стосується безконтрольного застосування антибіотиків без показів, що призвело уже до поширення такого небезпечного явища як антибіотикорезистентність.

Отже, іригаційна терапія в комбінації з будь-яким з препаратом лінійки Синупрету може бути рекомендованою у якості базисного лікування із доведеною ефективністю та безпекою вже з першого дня ГРС.

Вище викладені принципи фармацевтичної опіки хворих на РС або відвідувачів аптек із відповідними скаргами при застосуванні фітотерапії препаратами лінійки Синупрету дозволили розробити алгоритм бесіди провізора з відвідувачем аптеки при виборі та відпуску фітопрепаратів даної групи (рис. 3.13). Представлений алгоритм не тільки полегшить провізору виконання своїх обов'язків при обслуговуванні хворих на РС, а й забезпечить індивідуальний підхід та дозволить збільшити якість життя пацієнтів даної групи.



Рис. 3.13 Алгоритм фармацевтичної опіки при лікуванні риносинуситу

3.4 Аналіз та узагальнення результатів роботи

Аналіз наукової літератури виявив, що застосування фітонірингових препаратів, як найсучаснішого підходу у фітотерапії, є перспективним напрямом лікування такої поширеної та соціально-значущої патології верхніх дихальних шляхів як РС. Було визначено, що з урахуванням рослинного походження, особливостей складу діючих речовин, фармакодинамічного потенціалу, високої якості виробництва та наявності вагомої доказової бази, найдоцільнішими фітозасобами для застосування в патогенетичній терапії РС є препарати лінійки "Синупрет[®]" виробництва "Біонорика СЕ" (Німеччина). Проте систематизація та оптимізація практичних підходів до раціонального застосування всього різноманіття препаратів даного сімейства потребувало проведення декількох етапів наукових досліджень.

На початковому етапі досліджень було проведено порівняльне біофармацевтичне вивчення препаратів лінійки Синупрету у формі таблеток: звичайного Синупрету, Синупрету Форте та Синупрету Екстракту. Результати дослідження показали різні біофармацевтичні особливості досліджуваних об'єктів, що проявлялись відмінностями у типах вихідної форми лікарської рослинної сировини, що містилась у таблетковому матриксі та різним ступенем її дисперсності. Це в свою чергу, обумовлює відмінності у швидкості та спроможності до вивільнення з лікарської форми БАР, а, отже, їх біодоступності. Синупрет та Синупрет Форте містять дрібний порошок лікарських рослин і, таким чином, їх діючі речовини спочатку вивільняються з лікарської рослинної сировини, а потім вже з лікарської форми. Синупрет Екстракт містить сухий екстракт лікарських рослин, і, таким чином, його діючі речовини містяться у лікарській формі у вже вивільненому та сконцентрованому вигляді.

Таким чином, в результаті мікроскопічного вивчення таблеткового матриксу дослідних тест-зразків було визначено практично повну ідентичність препаратів Синупрет та Синупрет Форте, а також різний вид, характер лікарської рослинної сировини, ступінь її мікронізації та структуру лікарської форми у Синупрету Екстракт. Було доведено, що найвищий ступінь мікронізації,

а, отже, й найдрібніший розмір частинок лікарської рослинної сировини у вигляді екстракту, що склав переважно 1-5 мкм, має саме Синупрет Екстракт.

Виявленні особливості досліджуваних препаратів лежать в основі відмінностей їх фармакологічних властивостей, що було підтверджено на наступному етапі досліджень. Дані особливості лікарських форм обумовлюють різні кінетику розчинення, швидкість та повноту вивільнення, а, отже, й біодоступність діючих речовин і, як наслідок, різний рівень швидкості розвитку та ступеню виразності фармакологічного ефекту. Все це дозволяє розробити певні рекомендації з раціонального застосування даних засобів у залежності від терапевтичної мети та цільової групи хворих на РС.

На наступному етапі дослідження було проведено вивчення впливу препаратів сімейства Синупрету на перебіг лейкотрієн-зумовленого запалення на моделі зимозанового набряку стопи у щурів. У патогенетичному механізмі розвитку даної модельної патології основна роль належить активізації ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти і утворенню в результаті цього лейкотрієнів – потужних медіаторів запалення.

Відомо, що саме ці речовини обумовлюють початкові етапи розвитку ексудативної реакції у відповідь на пошкодження, обумовлюючи тим самим старт каскаду процесів вивільнення інших медіаторів запалення. Наявність у протизапальних властивостях Синупрету впливу на лейкотриєнову ланку запалення може обумовити високу швидкість розвитку антиексудативної дії, що дуже корисно при лікуванні РС.

У зв'язку з вищевикладеним для визначення особливостей протизапальних властивостей та оцінки впливу Синупретів на лейкотриєнову ланку запальної реакції, що необхідно для обґрунтування раціонального застосування даних об'єктів при лікуванні РС, було доцільно провести порівняльне вивчення їх антиексудативної дії за умов розвитку експериментального лейкотриєн-обумовленого запального процесу. Для цього в ході дослідження було використано модель зимозанового набряку кінцівок у щурів, що дозволяє оцінити вплив досліджуваних препаратів на ліпооксигеназний шлях метабо-

лізму арахідонової кислоти [3, 31].

Результати дослідження дозволили виявити часові залежності у виразності протизапальної дії для Синупрету та Синупрету Екстракту, які наведено на рисунку 3.14, та порівняти їх за ступенем, швидкістю розвитку та тривалістю фармакологічного ефекту.

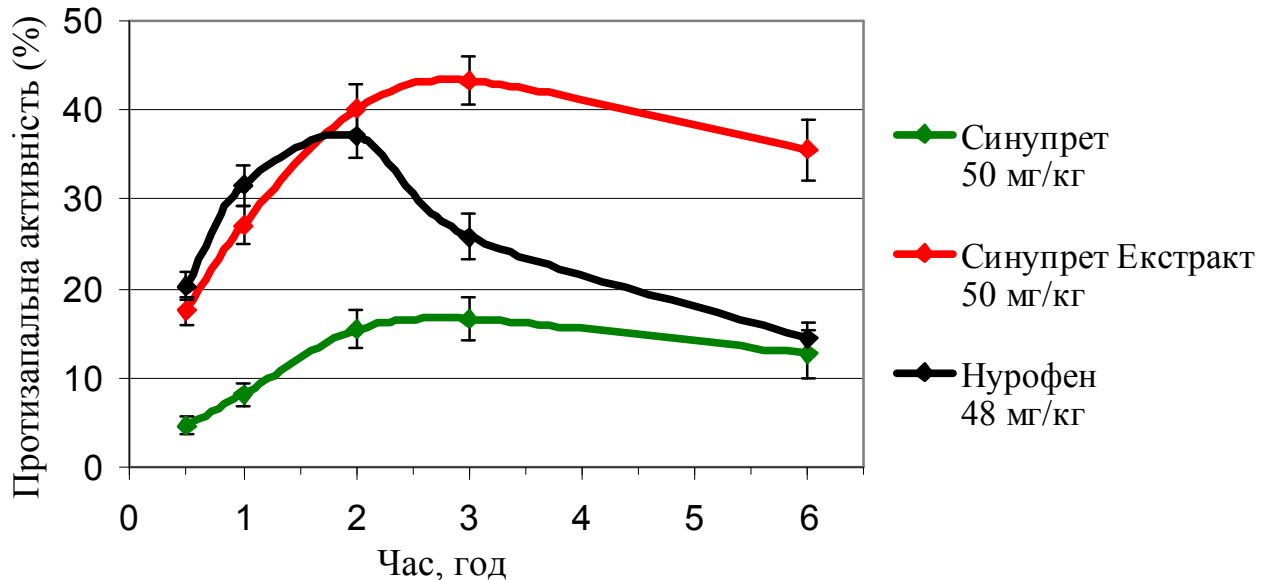


Рис. 3.14 Залежність ступеню протизапального ефекту від часу препаратів лінійки "Синупрет[®]" на моделі лейкотрієн-індукованого запалення (n = 40)

Порівняльний аналіз отриманих результатів свідчить, що Синупрет Екстракт виявляє високий рівень фармакологічної активності з самого початку спостережень (30 хв після відтворення патології), що триває протягом всього експерименту (як найменше понад 7 год після введення препарату). При цьому пік ПЗА приходить на 3 год і складає 43,2% (рис. 3.14). Отже, даний об'єкт характеризується високим ступенем виразності фармакологічного ефекту, що розвивається швидко та має пролонгований характер і це корелює з його біофармацевтичними особливостями, виявленими на попередньому етапі досліджень.

На відміну від цього звичайний Синупрет проявив значно менший рівень фармакологічного ефекту. Його ПЗА розвивалась повільно та була помірно вираженою в інтервалі часу 2-3 год, з максимумом 16,6% на 3 год спостережень, і далі незначно знижувалась до 6 год (рис. 3.14). Таким чином, Синупрет значно поступається Синупрету Екстракту за рівнем фармакологічної активності, що

відповідає його біофармацевтичним особливостям та обумовлює певні раціональні підходи до застосування даного засобу у клінічній практиці.

Слід відмітити, що Синупрет Екстракт вірогідно перевершив за ступенем фармакологічного ефекту препарат порівняння Нурофен станом на 3-ю та 6-у год та не поступився йому у інші періоди спостережень, а Синупрет поступився компаратору у всіх точках спостережень, окрім 6-ої год. Це ще раз підтверджує високий ступінь виразності протизапального ефекту Синупрету Екстракту за умов розвитку лейкотрієн-індукованого запалення.

На заключному етапі роботи було доцільним розробити раціональні рекомендації щодо фармацевтичної опіки при відпуску фітопрепаратів для лікування хворих на РС. На основі результатів проведених досліджень було розроблено загальні принципи фармацевтичної опіки хворих на РС та раціональні підходи до фармацевтичної опіки при застосуванні у даного контингенту пацієнтів фітонірингових препаратів з метою підвищення ефективності та безпеки лікування із застосуванням лінійки Синупрету. Дані підходи включають загальні окремі принципи фармацевтичної опіки, питання та алгоритми бесіди провізора з відвідувачем аптеки при відпуску фітопрепаратів для лікування РС. Розроблені принципи фармацевтичної опіки можуть не тільки полегшити провізору виконання своїх обов'язків при відпуску фітопрепаратів та обслуговуванні хворих на РС, а й обумовлюють індивідуальний підхід та дозволять збільшити якість життя хворих даної групи.

Таким чином, представлена наукова робота присвячена вирішенню актуальної медико-соціальної проблеми – підвищенню ефективності та безпеки лікування хворих на РС, а також збільшенню якості надання медичної допомоги та проведення фармацевтичної опіки в аптечних закладах для хворих даної групи. Важливість та актуальність представленого дослідження полягає в оптимізації застосування багатьох форм відомих фітонірингових препаратів лінійки "Синупрет[®]" ("Біонорика SE", Німеччина) з метою збільшення можливостей для індивідуального лікування пацієнтів з РС, які потребують ефективної, своєчасної, безпечної та доступної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Дані літературного огляду свідчать що РС є поширеним простудним захворюванням, яке характеризується високим ризиком небезпечних ускладнень та значно знижує якість життя хворих. Фітотерапія із застосуванням препаратів лінійки Синупрету є загально визнаним напрямом патогенетичного лікування РС, проте різноманіття модифікацій препаратів даної групи потребує розробки науково-обґрунтованих раціональних підходів до фармацевтичної опіки хворих на РС при їх застосуванні.

2. В ході мікроскопічного вивчення препаратів сімейства Синупрету було визначено практично повну ідентичність таблеткових матриксів звичайного Синупрету та Синупрету Форте, у яких виявлявся дрібний порошок висушених лікарських рослин із переважними розмірами частинок 10-50 мкм. На відміну від цього, Синупрет Екстракт містив інший вид лікарської рослинної сировини з більшим ступенем мікронізації, а саме сухий екстракт із переважним розміром гранул 1-5 мкм.

3. При експериментальному вивченні протизапальної дії досліджуваних препаратів за умов розвитку лейкотрієн-індукованого запалення було визначено, що Синупрет Екстракт виявляє високий рівень фармакологічної активності (ПЗА до 43, 4%) з швидким розвитком ефекту (через 30 хв), максимумом через 3 год та тривалістю понад 6 год. На відміну від цього, звичайний Синупрет характеризується меншою ефективністю (ПЗА до 16,6%) з повільним розвитком та максимумом в інтервалі 2-3 год. При цьому Синупрет Екстракт вірогідно перевершував препарат порівняння Нурофен станом на 3-ю та 6-у год та не поступався йому у інші періоди спостережень, а Синупрет поступився компаратору у всіх точках спостережень, окрім 6-ої год.

4. В основі відмінностей фармакологічних властивостей препаратів лінійки Синупрету лежить різна вихідна форма лікарської рослинної сировини у складі таблеток. Синупрет та Синупрет Форте містять дрібний порошок лікарських рослин і, таким чином, їх БАР спочатку вивільняються з лікарської

рослинної сировини, а потім вже з лікарської форми. Синупрет Екстракт містить сухий екстракт лікарських рослин, і, таким чином, його БАР містяться у лікарській формі у вже вивільненому та сконцентрованому вигляді.

5. Отримані результати вивчення біофармацевтичних та експериментальних особливостей препаратів лінійки Синупрету дозволили сформулювати наступні рекомендації щодо їх раціонального вибору при лікуванні РС:

- Синупрет Екстракт (таблетки) доцільно застосовувати з метою досягнення швидкої та виразної терапевтичної дії у перші дні розвитку РС у осіб молодого та зрілого віку з ГРС, що інтенсивно працюють та ведуть активний образ життя;

- застосування Синупрету Форте (таблетки) є доцільним за необхідності тривалого лікування хронічного РС у осіб похилого віку з послабленим імунітетом, які мають супутні хронічні захворювання;

- Синупрет (таблетки) доцільно застосовувати при лікуванні РС та профілактиці їх ускладнень у дітей віком від 2-х до 12-и років, як у складі комплексного лікування, так і у вигляді монотерапії;

- Синупрет (сироп) є найкращим вибором для дітей від 2-х до 12-и років, особливо дошкільного віку, які погано переносять застосування таблеток;

- Синупрет (краплі) є універсальним вибором, який підходить для всіх категорій хворих, починаючи з дітей 2-х років і характеризується найбільш широкими можливостями дозування, проте найменшою зручністю.

6. Вагоме різноманіття модифікацій препаратів лінійки Синупрету з огляду їх належності до безрецептурної групи є зручним інструментом для забезпечення провізором індивідуального підходу до хворих на РС при проведенні фармацевтичної опіки, що дозволяє здійснити вибір лікарських препаратів з урахуванням їх ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біофармація: підруч. для студ. фармац. вузів і фак. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін. ; за ред. О.І. Тихонова. Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2010. 240 с.
2. Державний реєстр лікарських засобів України. ДЕЦ МОЗ України, 2021. URL: <http://www.drlz.com.ua>. (Дата звернення: 15.04.2021).
3. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. Киев : Авиценна, 2002. 528 с.
4. Зупанець І.А., Сахарова Т.С., Безуглая Н.П. Бренды и генерики среди растительных лекарственных средств. *Здоров'я України*. 2014. № 11-12. С. 46–47.
5. Компендиум 2019 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Киев : Морион, 2019. 2480 с.
6. Кривопалов А. А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016. № 6. С. 22–25.
7. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.А. Сигидин и др. М. : Медицина, 1988. 240 с.
8. Попович В.І., Кошель І.В. Порівняльна ефективність рослинного фітонірингового препарату з комплексною дією та синтетичного протизапального засобу в лікуванні дітей з негнійними формами гострого риносинуситу. *Природна медицина*. 2014. №3 (19). С. 6–10.
9. Попович В.І., Кошель І.В., Кудерська Н.М. Гострий риносинусит: раціональна комплексна фармакотерапія. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2015. №5. С. 142–144.
10. Попович В.І., Кошель І.В., Пілецька Л.І. Вивчення ефективності препарату Синупрет в лікуванні гострого післявірусного риносинуситу у дітей. *Журнал вушних , носових і горлових хвороб*. 2017. №.3. С. 120.
11. Растительный препарат ВНО 1016 – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита / Р. Юнд и др. *Природна меди-*

цина. 2016. № 21 (394). С. 22-24.

12. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Секретолитическая терапия острых синуситов. *Медицинский совет*. 2017. № 16. С. 78-83.

13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гострий риносинусит : Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_YKPMO_GRS.pdf. (дата звернення: 25.04.2021).

14. Фармацевтична опіка пацієнтів при лікуванні гострого риносинуситу : метод. рек. 2-ге вид., допов. / І. А. Зупанець, В. І. Попович, Т. С. Жулай та ін. Харків : Золоті сторінки, 2020. 36 с.

15. Фитониринг: современная концепция фитомедицины. *Здоров'я України*. 2016. № 8. С. 40–41.

16. Фітонірингові лікарські препарати в лікуванні гострого риносинуситу: акцент на ефективності та безпеці застосування / Т.С. Жулай та ін. Клінічна фармація. 2020. Т. 24, № 2. С. 9–17.

17. Центр медичної статистики МОЗ України. 2021. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html1> (дата звернення: 20.04.2021).

18. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment / R. Hoffmans et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13 (2). Art. e0192330.

19. Antibiotic prescriptions in acute otitis media and pharyngitis in Italian pediatric outpatients / E. Barbieri et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 45, № 1. P. 103.

20. Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret™ against viruses causing respiratory infections / B. Glatthar-Saalmuller et al. *Phytomedicine*. 2011. Vol. 19. P. 1–7.

21. Aring A.M., Chan M.M. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *American Family Physician*. 2016. Vol. 94, № 2. P. 97–105.

22. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis / J. Palm et al. *Rhinology*. 2017. Vol. 155 (2). P.142–151.

23. Bryant J. A., La Velle L. B. Introduction to bioethics. 2nd ed. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2018. 360 p.
24. Careddu D., Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *International Journal of General Medicine*. 2018. Vol. 11. P. 91–98/
25. Cho S. H., Ledford D., Lockey R. F. Medical Management Strategies in Acute and Chronic Rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In practice*. 2020. Vol. 8(5). P. 1559–1564.
26. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis / R. Jund et al. *Rhinology*. 2012. Vol. 50. P. 417–426.
27. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis / R.M. Rosenfeld et al. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2015. Vol. 152, №. 2. P. S1–S39.
28. DeBoer D.L., Kwon E. Acute Sinusitis. *StatPearls*. Treasure Island : StatPearls Publishing, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547701/> (Date of access: 13.04.2021).
29. DeGeorge K.C., Ring D.J., Dalrymple S.N. Treatment of the Common Cold. *American Family Physician*. 2019. Vol. 100(5). P. 281–289.
30. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. L276. P. 33–79.
31. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays / Ed. By H.G. Vogel. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2008. 2071 p.
32. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis / K. Seresirikachorn et al. *Rhinology*. 2018. Vol. 56, № 3. P. 241–244.
33. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens et al. *Rhinology*. 2020. Vol. 58 (S29). P. 1–464.
34. Faith R. E., Allen K. P., Hessler J. R. Housing and environment. *The laboratory rat* / ed. by M. A. Suckow et al. 3rd ed. London : Academic Press, 2020. P. 349–417.
35. Flecknell P. A. Laboratory animal anesthesia. 4th ed. London : Academic

Press, 2015. 350 p.

36. General practitioners' perceptions of delayed antibiotic prescription for respiratory tract infections: A phenomenographic study / E.A. Saliba-Gustafsson et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (11). Art. e0225506.
37. Golusiński W. Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol Pol*. 2013. Vol. 67(5). P.223–227.
38. Guidance for industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. FDA, 2005. 30 p.
39. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington : The National Academies Press, 2011. 246 p.
40. Herbal Drug EPs 7630 versus Amoxicillin in Patients with Uncomplicated Acute Bacterial Rhinosinusitis: A Randomized, Open-Label Study / A. Perić et al. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2020. Vol.129(10). P. 969–976.
41. Hughes P.R., Hungerford C.H., Jensen K.N. Acute rhinosinusitis: When to prescribe an antibiotic. *The Journal of Family Practice*. 2020. Vol. 69(5). P. 244-250.
42. Islam M. A., Al-Shiha A. Foundations of biostatistics. Singapore : Springer, 2018. 474 p.
43. Kwah J.H., Peters A.T. Nasal polyps and rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40 (6). P. 380–384.
44. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold / L. Deckx et al. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016. Vol. 10(10). CD009612. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009612.pub2>. (Date of access: 10.03.2021).
45. Nasal endoscope negative pressure cleaning and sinupret drops to treat radiation nasosinusitis / W. Lin, C. Quan, L. Zhang // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015 Dec;29(23):2019-22.
46. Oliff H.S., Blumenthal M. Синупрет – патентованный растительный препарат: обзор клинической эффективности и безопасности. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 9-10. С.48–49.
47. Pagano M., Gauvreau K. Principles of biostatistics. Boca Raton : CRC Press,

2018. 584 p.

48. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis/ D. Passali J. et al. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015. Vol. 35(1). P. 1–8.
49. Popovich V. I., Koshel I. V. Sinupret® as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience.* 2017. Vol. 3. Art. 10.
50. Popovich V., Beketova H. Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years . *Clinical Phytoscience.* 2018. Vol. 4. Art. 21.
51. Rx index® – довідник еквівалентності лікарських засобів : Спеціалізоване медичне видання для фахівців / за ред. І.А. Зупанця, В.П. Черниха 3-е вид. доп. та перероб. Київ: Фармацевт Практик, 2019. 832 с.
52. Seifert S., Wosikowski K., Haunschild J. Dry extract BNO 1011 inhibits human influenza a replication and neuraminidase activity in oseltamivir-resistant and -sensitive viral strains. *Clin Transl Allergy.* 2013. Vol. 3(2). P. 20.
53. Shahan B., Barstow C., Mahowald M. Respiratory Conditions: Upper Respiratory Tract Infections. *FP Essentials.* 2019. Vol. 486. P. 11–18.
54. Sing W.J., Wang D.Y. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology.* 2015. Vol. 53(1). P. 3–9.
55. Sinupret Activates CFTR and TMEM16A-Dependent Transepithelial Chloride Transport and Improves Indicators of Mucociliary Clearance / S. Zhangm et al. *PLoSOne.* 2014. Vol. 9(8). Art. e104090.
56. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis / J. Melzer et al. *Forsch. Komplementmed.* 2006. Vol. 13(2). P. 78–87.
57. Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis / A. K. Koch et al. *Forsch. Komplementmed.* 2016. Vol. 23 (3). P. 165–169.
58. Talcott M. R., Akers W., Marini R. P. Techniques of experimentation. *Laboratory animal medicine* / ed. by J. G. Fox et al. 3rd ed. London : Academic Press, 2015. P. 1201–1262.
59. The effect of a herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder

- flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction / Reden J. et al. *Rhinology*. 2011. Vol. 49(3). P. 342–346.
60. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures / J. L.Kreindler et al. *Am J Rhinol Allergy*. 2012. Vol. 26(6). P. 439–443.
61. Zupanets I. A., Zhulai T. S., Sakharova T. S., Andrieieva O. O. The significance of selecting phytopreparations for individualized therapy of acute rhinosinusitis. *Klìnìčna Farmaciâ*. 2017. Vol. 21, № 4. P. 52–58.
62. Zupanets I., Shebeko S., Zimin S. Comparative Study of the Original Technology of Micronization of the Purified Flavonoid Fraction of “Detralex®” and the Technology of Micronization of Drugs D and N of the Ukrainian Manufacturers. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11 (10). P. 504–508.