

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармакології

**ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**  
**На тему: «Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні**  
**фітозасобів та лікарських засобів у дітей»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 8801  
226 «Фармація. Промислова фармація»  
Освітньої програми «Фармація»  
Тарвердієва Яна Володимирівна  
Керівник: к.біол.н.,ас.Темірова О.А.  
Рецензент: д.мед.н., професор Березенко В.С.

Київ – 2023 рік

## ЗМІСТ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....</b>  | <b>3</b>  |
| <b>ВСТУП.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>РОЗДІЛ 1.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1 ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ.....  | 7         |
| 1.2 РОЛЬ ФІТОЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ.....  | 11        |
| 1.3 РИЗИКИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ ТА ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ФІТОЗАСОБІВ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....             | 14        |
| <b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>   | <b>18</b> |
| 2.1 ВИБІР ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....   | 18        |
| 2.2 МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ.....   | 19        |
| <b>РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ РИЗИКІВ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІТОЗАСОБІВ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ.....</b> | <b>27</b> |
| 3.1 РИЗИКИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ ТА ФАРМАКОДИНАМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІТОЗАСОБІВ У ДІТЕЙ.....          | 27        |
| 3.2 РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ У ПОПЕРЕДЖЕННІ НЕБАЖАНИХ ВЗАЄМОДІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІТОЗАСОБІВ У ДІТЕЙ.....     | 33        |
| 3.3 МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ВЗАЄМОДІЙ ПРИ САМОЛІКУВАННІ ФІТОЗАСОБАМИ У ДІТЕЙ .....                                  | 38        |
| <b>ВИСНОВКИ.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>  | <b>44</b> |
| <b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>ДОДАТКИ.....</b>  | <b>53</b> |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР– небажано побічна реакція

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

СУР 3А4 – cytochrome P450 3A4

COVID-19 – coronavirus disease

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Профіль безпеки багатьох лікарських засобів у дітей й дорослих істотно відрізняється. Разом з тим, дані про безпеку та ефективність більшості засобів були вивчені у дорослих, і лише відносно невелика кількість лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України, схвалена для використання у педіатрії. Окрім того, прихильність до лікування у дітей залежить від лікарської форми, смакових особливостей, зовнішнього вигляду, а також факторів, пов'язаних із батьками чи опікунами (зокрема, їхніми переконаннями щодо фармакотерапії та уявленнями про користь/ризик).

На сьогодні, понад 80% населення обирають лікарські засоби рослинного походження. Так, лікарські засоби рослинного походження більш природні для організму ніж синтетичні, володіють кращим профілем переносимості, комплексно впливають на організм, їх можна приймати тривалий час. Наукові дослідження доводять, що фітозасоби мають меншу кількість побічних ефектів порівняно із синтетичними. Однак, існують ризики лікарських взаємодій при застосуванні фітозасобів.

### **Мета та завдання дослідження.**

*Мета роботи* – оцінити ризики взаємодії при застосуванні фітозасобів та лікарських засобів у дітей.

Для реалізації поставленої мети було необхідно вирішити такі *задачі*:

- вивчити структуру призначень фітозасобів для дітей;
- дослідити ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії фітозасобів з лікарськими засобами у дітей;
- оцінити ризики взаємодій при самопризначенні та самолікуванні з використанням фітозасобів у дітей;
- проаналізувати роль фармацевтичної опіки у попередженні небажаних взаємодій при використанні фітозасобів у дітей.

**Методи дослідження.** У роботі було використано бібліосемантичний, соціологічний, статистичний та графічний методи.

**Об'єкт дослідження:** фітозасоби.

**Предмет дослідження:** взаємодія фітозасобів з лікарськими засобами у дітей.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження отримані нові дані щодо безпеки використання фітозасобів для дітей. Встановлено, що у понад 40% застосування фітозасобів асоціювалося з ризиками взаємодій, що переважно було пов'язано з вживанням індукторів (звіробой тощо) та інгібіторів метаболізму (куркуми, силімарину тощо), порушенням всмоктування (насіння льону та подорожника) лікарських засобів.

Досліджено особливості самолікування та самопризначення фітозасобів для дітей батьками. Встановлено, що 70% батьків вважають фітозасоби безпечними для застосування у дітей, часто використовують їх без призначення лікаря та мають в домашній аптечці. Підтверджено високу частоту використання фітозасобів для лікування дітей батьками у комплексі з іншими лікарськими засобами. Уточнено наукові дані щодо небажаних реакцій при застосуванні фітозасобів для дітей. Встановлено, що 10% батьків відзначали появу алергії, діареї, нудоти та головного болю.

Вивчено структуру відпуску фітозасобів для дітей аптечними працівниками. Виявлено високий рівень рекомендацій у межах фармацевтичної опіки. Уточнено дані щодо використання джерел інформації про фітозасоби аптечними працівниками. Встановлено, що найчастіше використовуються інструкції до медичного застосування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження є теоретичною основою удосконалення терапії дітей, за рахунок попередження небажаних взаємодій між фітозасобами та іншими лікарськими засобами.

**Апробація результатів магістерської роботи.** Основні результати магістерської роботи викладено на: Міжнародній конференції молодих

науковців Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 «Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні фітозасобів та лікарських засобів у дітей» (9 грудня 2022 р., м. Київ); PLANTA+ НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА «Роль фармацевтичної опіки при відпуску фітозасобів для дітей» (20 лютого 2023р., м. Київ); VII Всеукраїнська універсиада з клінічної фармакології 2023 – «Ризики взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей» (12 квітня 2023 р., м. Київ); Прийнято участь у: April Student's Scientific Session – 2023 «Ризики взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей» (17 квітня 2023 р., м. Київ). Прийнято до друку статтю «Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні фітозасобів у дітей» в Українському науково-медичному молодіжному журналі.

## РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ФІТОЗАСОБІВ У ДІТЕЙ (огляд літератури)

### 1.1 Особливості фармакотерапії у дітей

Забезпечення раціональної та ефективної фармакотерапії захворювань у дітей залишається актуальною проблемою медицини й фармації сьогодні. Так, здоров'я нації визначається рівнем здоров'я дітей та підлітків [1]. Разом з тим, в Україні, за останні 20 років, зросла поширеність дитячих хвороб на 41%, захворюваність на дитячі хвороби – на 36% [2]. Повідомляється про збільшення частоти артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та бронхіальної астми серед дітей [3-5].

Хоча вислів про те, що «діти – це не маленькі дорослі», існує вже тривалий час, більшість доз лікарських засобів (ЛЗ) і на сьогодні екстраполюються з досліджень дорослих [6]. Тоді як фізичні та фізіологічні характеристики дітей істотно відрізняються від дорослих. Окрім того, існують важливі відмінності між дітьми одного віку. Наприклад, доношена дитина важить 3500 грамів, а недоношена – 1500 грамів. Так, одним з факторів, що впливають на зміну дозування ЛЗ для дітей, є постійна зміна маси тіла швидко зростаючого організму. Окрім маси тіла, у процесі розвитку дитини суттєво змінюються фізіологічні показники, що визначають фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів.

Довгострокова медикаментозна терапія у дітей повинна бути індивідуальною та враховувати фармакологічні особливості ЛЗ. На фармакокінетичні параметри ЛЗ впливають такі фізіологічні фактори як об'єм та розмір різних тканин й органів тіла, їх кровопостачання, ниркова/жовчна екскреція, наявність супутніх захворювань. Тоді як вікові зміни фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ призводять до суттєвих відмінностей реакцій у немовлят, дітей старшого віку та дорослих [7]. В табл.1.1 наведено чинники які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ЛЗ у новонароджених дітей [8].

Таблиця 1.1

**Чинники, які впливають на особливості фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів у новонароджених дітей**

| Чинники  | Особливість     |
|--|-----------------|
| Травний тракт <ul style="list-style-type: none"> <li>● рН</li> <li>● час випорожнення</li> </ul> | ↑<br>Збільшений |
| Підшкірна абсорбція  | Посилена        |
| Кількість загальної рідини в тканинах, %   | ↑               |
| Кількість позаклітинної рідини, %  | ↑               |
| Кількість внутрішньоклітинної рідини, %  | ↓               |
| Маса жирової тканини   | ↓               |
| Рівень альбуміну   | ↓               |
| Ферментативна активність   | Недостатня      |
| Функції нирок  | Незрілі         |
| Рецепторна чутливість  | ↑ або ↓         |

*Примітки:* ↑ – збільшення;

↓ – зменшення;

Всмоктування ЛЗ у дітей має особливості порівняно з дорослими. Так, діти мають недорозвинену м'язову систему, слабший кровотік та менші розміри тіла. Як наслідок, ЛЗ залишаються в м'язах тривалий час і всмоктуються повільніше, що впливає на результат медикаментозної терапії. Протягом перших років життя шлунок дитини зазнає серйозних змін. Посилюється вироблення й секреція шлункового соку, змінюється виділення речовин з кишечника, підвищується активність ферментів та жовчних кислот, що впливає на повне і швидке всмоктування ЛЗ з шлунку. Окрім того, для немовлят та дітей до одного року характерний тонший роговий шар шкіри,



більша інтенсивність шкірної перфузії, тому зростає всмоктування ЛЗ при трансдермальному застосуванні [9, 10].

Вікові відмінності розподілу ЛЗ у дітей пов'язані з:

- відносним вмістом води (у новонароджених – 70-75% маси тіла, у дорослих – 50-55%);
- здатності ЛЗ до зв'язування з білками та рецепторами тканин (у новонароджених знижений рівень альбуміну та наявні вільні жирні кислоти й білірубін, які витісняють ЛЗ);
- станом кровообігу;
- ступенем проникності гістогематичних бар'єрів [11].

Реакції I фази метаболізму та метилювання у новонароджених дітей пригнічені. Активність CYP3A4 та CYP2C9 зростає протягом першого тижня життя, CYP1A2 – протягом 3 місяців. Разом з тим, реакції кон'югації у новонароджених, порівняно з дорослими, мають швидший перебіг. Тоді як незрілість глюкурування може призвести до розвитку «сірого» синдрому новонароджених при використанні хлорамфеніколу [12].

У новонароджених знижена швидкість клубочкової фільтрації, каналцевої секреції та реабсорбції, що потребує зменшення дозування ЛЗ. Канальцева секреція та реабсорбція досягають рівня дорослих до 7 року [11,12]. Окрім того, у дітей співвідношення площі поверхні тіла до маси вище, ніж у дорослих. Тому слід уникати, особливо новонародженим, застосування таких ЛЗ як глюкокортикоїди, для попередження розвитку токсичних ефектів [13].

Фармакодинамічні особливості ЛЗ у дітей полягають як у посиленні, так і недостатності реакції рецепторів. Так, для дітей раннього віку характерним є зменшення кількості рецепторів та порушення продукції речовин, які сприяють їх активації [8]. Період внутрішнього розвитку дитини від 28 тижнів до 7 днів після народження називається перинатальним. У цей час дія ЛЗ на організм дитини максимальна, що пов'язано з недостатньою ферментативною активністю й незрілістю багатьох систем, у тому числі центральної нервової

системи [14]. Так, за результатами клінічних досліджень встановлено збільшену фармакологічну відповідь на стандартні дози варфарину у дітей, порівняно з дорослими [7].

Визначення дози ЛЗ для дітей є доволі складною задачею. На сьогодні, найбільш точними вважають:

- визначення дози залежно від маси;
- визначення дози залежно від площі поверхні тіла [10].

Зокрема, ряд дослідників віддають перевагу розрахунку доза/площа поверхні тіла, оскільки ряд фізіологічних показників дітей (водно-сольового обміну, інтенсивність ниркової фільтрації та ін.) мають більшу кореляцію з площею поверхні тіла, ніж з масою. Окрім того, у дітей із надмірною або недостатньою вагою може бути передозування чи навпаки недостатня кількість ЛЗ, що надійшла в організм при розрахунку з урахування маси тіла. [15]. Формула розрахунку дози для дитини:

$$\text{Доза дитини} = \text{Доза дорослого} \times \text{Площа поверхні (м}^2\text{)} / 1,73\text{м}^2$$

Для визначення площі поверхні тіла дитини певного зросту та маси тіла користуюсь номограмами. Так, якщо маса тіла дитини становить 3,5 кг, то вона приблизно відповідає площі поверхні тіла 0,22 м<sup>2</sup>; 7 кг — близько 0,35 м<sup>2</sup>; 10 кг — 0,45 м<sup>2</sup>; 15 кг — 0,65 м<sup>2</sup>; 20 кг — 0,80 м<sup>2</sup>; 25 кг — 0,95 м<sup>2</sup>; 30 кг — 1,05 м<sup>2</sup>; 40 кг — 1,25 м<sup>2</sup> [16].

Розробка лікарських засобів для дітей, особливо тих, що призначені для використання немовлят, є досить складним завданням, з урахуванням обмеженості інформації про переносимість різних лікарських форм, дозу, смакову прийнятність у дітей різних вікових груп [16]. Тоді як розширення доказової бази для раціонального використання ЛЗ у дітей супроводжується численними проблемами, а саме: обмеженням високоякісних клінічних досліджень, складності в їх плануванні та проведенні, а також відсутністю надійних даних про те, як зміни в розвитку та прогресування захворювання

впливають на ефективність ЛЗ. Повідомляється, що незважаючи на те що педіатри намагаються забезпечити фармакотерапію, що ґрунтується на доказах, даних для ведення пацієнтів часто бракує [17]. Автори мета-аналізу 68 наукових досліджень виділяють чотири основні помилки при призначенні ЛЗ у дітей а саме: неправильне дозування, вибір лікарської форми, недостатній досвід роботи з дітьми, позаліцензійне виписування рецептів [18]. Тоді як за результатами огляду Зайченко Г.В. та співавт., встановлено, що майже третина госпіталізованих дітей та немовлят отримують ЛЗ нерегламентовано, що вимагає належного розвитку системи фармаконагляду в педіатрії [19].

Останні десятиліття активно вивчаються роль та особливості використання фітозасобів при лікуванні захворювань у дітей, що було розглянуто в наступному розділі роботи.

## **1.2 Роль фітозасобів при лікуванні захворювань у дітей**

Фітотерапія – метод лікування, при якому в якості ЛЗ застосовуються рослини [20]. Вважається, що фітозасоби мають ряд переваг порівняно із синтетичним та викликають значний інтерес дослідників [21]. Так, фітозасоби більш природні для організму ніж синтетичні, володіють кращим профілем безпеки, мають комплексну дію та їх можна приймати тривалий час [22]. Окрім того, багато рослин містять біологічно активні речовини, дія яких спрямована на різні патологічні процеси [23]. Повідомляється, що на сьогодні система охорони здоров'я передбачає використання ЛЗ, 50% з яких мають природне походження [24]. Тоді як багато фітозасобів належать до безрецептурних та використовуються пацієнтами з метою самолікування [25]. Зокрема, у дітей з хронічними захворюваннями частіше використовують саме фітозасоби. Разом з тим, існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності фітозасобів у дітей [26].

Основні вимоги до ЛЗ в педіатрії є безпека та ефективність. У госпіталізованих дітей кількість непередбачених небажаних реакцій становить 5%. Зокрема, частими (4,9-21,1% дітей) є шкірні реакції (почервоніння шкіри,

кропив'янка), лихоманка (2,9-10,3%), реакція гіперчутливості – 4,1%, розлади травлення – 2,8%. Серед зареєстрованих випадків небажаних реакцій 0,28% були летальними [27]. Тому важливим є розробка та пошук безпечних ЛЗ для застосування в педіатрії, зокрема фітозасобів.

Повідомлялося, що рослинні ЛЗ включені в клінічні практичні рекомендації щодо лікування COVID-19 [28]. Біологічно активні речовини кори та листя верби білої мають широкий спектр властивостей: антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні та противірусні. Є відомості про те, що флаваноїд кверцетин та флаванон нарингенін можуть чинити терапевтичний ефект проти COVID-19 [29].

Вивчається застосування фітозасобів для лікування кашлю у дітей [30-33]. З урахуванням небажаних реакцій при застосуванні антимікробних препаратів при гострому бронхіті у дітей, у клінічній практиці для усунення симптомів та пригнічення запалення застосовують рослинні засоби на основі плюща звичайного, первоцвіту весняного та чебрецю звичайного. За результатами дослідження Mishchenko O. Y. встановлено, що комбінований фітозасіб, завдяки віхаркувальному, протизапальному та бронхоспастичному ефектів, має високу ефективність у лікуванні кашлю, а через хороший профіль безпеки застосовується в комплексній терапії бронхітів [32]. За результатами іншого багатоцентрованого обсерваційного дослідження 5162 дітей, доведено ефективність використання фітозасобу, що містить сухий екстракт листя плюща, при лікуванні продуктивного кашлю у дітей. Автори дослідження вважають що фітозасіб може бути альтернативою сучасним терапевтичним схемам при лікуванні продуктивного кашлю у дітей [33].

Досліджуються роль фітозасобів у лікуванні та профілактиці інфекційних захворювань у дітей. Так, за результатами рандомізованого, сліпого, контрольованого дослідження в якому взяли участь 103 дитини у віці 4-12 років, показано, що використання екстракту ехінацеї (400 мг) сприяє профілактиці інфекцій дихальних шляхів та зменшує споживання антимікробних препаратів [34]. Доведено ефективність комплексного

фітозасобу (компоненти: корінь алтею, квітки ромашки, трава хвоща, листя грецького горіха та ін.) в лікуванні хронічного аденоїдиту у дітей. Показано, що фітозасіб завдяки комплексному впливу біофлаваноїдів впливає на стан імунної системи, зменшує запалення та ступень гіпертрофії аденоїдів, має хорошу переносимість та може використовуватися з метою неспецифічної профілактики [35]. За результатами іншого рандомізованого, відкритого, багатоцентрового, порівняльного дослідження доведено ефективність фітозасобу при лікуванні гострого небактеріального тонзиліту, у дітей віком 6-18 років, що забезпечує терапевтичний ефект при призначенні додатково до стандартної симптоматичної терапії [36].

Фітозасоби відіграють важливу роль в лікуванні глистяних інвазій, які часто є поширеними серед дітей. Так, антипаразитарну активність мають такі рослини як звіробій, пижмо, часник, полин, айр та ін [37]. За результатами клінічного дослідження, яке включало 178 дітей віком від 3 до 18 років, показано, що додавання комплексного фітозасобу (маллотус філіппінський, ембелія смородинова, бутея однонасіннева, касі трубчаста та ін.) до схем лікування пацієнтів з аскаридозом прискорює одужання, швидко покращує самопочуття, забезпечує високий показник клінічної ефективності [38].

Важливо пам'ятати що фітозасоби не є абсолютно безпечними, а їх застосування може призвести до серйозних наслідків. Під час лікування дуже важливо використовувати оптимальну дозу, інакше може виникнути ряд побічних ефектів: інтоксикація, запалення слизових оболонок, або серйозне погіршення стану [39]. Повідомляється, що рослини які впливають на згортання крові, можуть викликати серйозні небажані реакції у пацієнтів з гемофілією [26]. Існують дані про розвиток алергічних реакцій при прийомі фітозасобів. За результатами експериментальних досліджень показано, що віскотоксини, які входять до складу омели білої, мають кардіотоксичну дію [40].

Отже, фітозасоби є актуальними при лікуванні ряду захворювань та станів у дітей. Разом з тим, дані щодо їх ефективності та безпеки є обмеженими та потребують подальшого вивчення.

### **1.3 Ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії фітозасобів та лікарських засобів**

В експериментальних та клінічних дослідженнях вивчаються ризики взаємодії фітозасобів з синтетичними. Так, виділяють два види взаємодії ЛЗ з фітозасобами: позитивна взаємодія, що може посилити терапевтичний ефект й зменшити токсичність, та негативна взаємодія, яка може спричинити небажані клінічні наслідки, особливо з ЛЗ вузького терапевтичного профілю [41]. Взаємодія ЛЗ та фітозасобів може відбуватись як на етапах фармакокінетики (при цьому змінюється концентрація ЛЗ у крові та відповідно, ефективність й токсичність), так і через синергічний або антагоністичний вплив на молекулярні мішені (фармакодинамічна взаємодія) [42, 43].

S. Suroowan та співавтори представили дані аналізу, що включав 196 наукових публікацій, стосовно ризиків взаємодії синтетичних засобів фітозасобів. Так, гінкго дволопатеве індукує CYP3A4 та CYP2C9, що впливає на біодоступність багатьох ЛЗ, в тому числі мідазоламу, толбутаміду, ніфедипіну. Тоді як женьшень може активувати CYP2C9, що впливає на пероральних антикоагулянтів. Показано, що камелія китайська підвищує біодоступність буспірону. Окрім того, вона багата вітаміном К, що знижує його антикоагулянтну дію. Солodka гола може збільшувати активність метаболізму серцево-судинних ЛЗ, таких як дилтіазем, ніфедипін та верапаміл. Повідомляється, що фітозасоби можуть безпосередньо впливати на гепатоцити та можуть виявляти пряму або опосередковану гепатотоксичну дію. Автори роботи наголошують на необхідності контролю використання фітозасобів у комбінації з синтетичними ЛЗ, для яких характерний низький терапевтичний індекс [44].

Важливо враховувати ризики взаємодії при використанні фітозасобів засобів на основі трави звіробою – потужного індуктору СYP3A4. За результати мета огляду, взаємодія трави звіробою має дозо-залежний ефект. Так, ЛЗ до складу яких входить <1 мг гіперфорину, мали меншу ймовірність лікарських взаємодій з субстратами СYP3A4 та р-глікопротеїну. Разом з тим, автори дослідження не виключають ймовірність лікарських взаємодій при низьких дозах гіперфорину [45].

За результатами досліджень *in vitro*, доведено, що базилік та протeya блискуча є індукторами СYP1A2 *in vitro*. Окрім того, екстракт базиліку екстракт може сприяти індукції СYP2B6. Тоді як, протeya є інгібітором р-глікопротеїну [46]. За результатами експериментального дослідження було доведено, що одночасне застосування гастродії високої та вальпроєвої кислоти сприяє зменшенню ризику резистентності до протисудомного засобу. Окрім того, використання гастродії високої сприяло захисту нейронів гіпокампу [47].

Вивчаються ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодій фітозасобів що містять шоломницю байкальську. Показано, що шоломниця байкальська та її біологічно активні речовини (байкалейн, байкалін, вогонін) виявляють синергетичну взаємодію з багатьма ЛЗ, що призводить до підвищення їх ефективності, зниження токсичності або лікарської резистентності для боротьби зі складними захворюваннями, такими як новоутворення, діабет та інфекційні стани. Разом з тим, шоломниця байкальська та її біологічно активні речовини впливають на фармакокінетику багатьох ЛЗ, змінюючи абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення, а також через регуляторний вплив на систему цитохрому P450 печінки [41].

Рецептор прегнану X розглядається як один із найважливіших транскрипційних факторів, які регулюють експресію ферментів фази I та фази II метаболізму ксенобіотиків. З моменту свого відкриття PXR був причетний до багатьох взаємодій між фітозасобами та ЛЗ, що супроводжувалося змінами фармакокінетичних властивостей ЛЗ, терапевтичної ефективності та розвитку небажаних побічних реакцій [48]. У процесі біотрансформації та

виведення з організму рецептор зв'язується з білками та компонентами крові [49].

Повідомляється, що застосування фенобарбіталу з валеріаною лікарською призводить до потенціювання снодійного ефекту. Тоді як одночасне застосування дигоксину з фітопрепаратами на основі глоду, сприяє зростанню ризику кардіотоксичності [27].

Не рекомендується одночасне застосування фітозасобів які мають імуностимулючі властивості (ехінацея, канадська гідра та ін.) в комплексі з імунодепресантами. Так, наслідком такої взаємодії може бути зниження ефективності медикаментозної терапії та погіршення перебігу захворювання [50]. За результатами окремих досліджень, комбіноване застосування фітозасобів що мають антиоксидантні властивості (алоє, гвоздика, череда звичайна, фенхель, імбир, женьшень тощо) з іншими антиоксидантами, може мати прооксидантний ефект [51].

Так, фітозасоби містять біологічно активні сполуки і потенційно можуть взаємодіяти з ЛЗ, в тому числі рецептурними. Автори досліджень наголошують на необхідності інформувати пацієнтів та лікарів про взаємодію ЛЗ, надавати рекомендації щодо правильного використання фітозасобів, з метою зменшення ризику небезпечних взаємодій [28]. Недотримання комплаєнсу пацієнтами, особливо в педіатрії, зменшує ефективність лікування та збільшує ризик ускладнень [52, 53]. В табл.1.2 наведено ризики взаємодії фітозасобів та ЛЗ. Важливо відзначити, що отримані результати стосуються застосування фітозасобів у дорослих, тоді як дані щодо ризиків застосування у дітей є обмеженими.

*Таблиця 1.2*

### **Взаємодія лікарських засобів**

| Лікарський засіб | Фітозасіб | Результат взаємодії | Посилання на |
|------------------|-----------|---------------------|--------------|
|------------------|-----------|---------------------|--------------|



|   |   |   |         |
|---|---|---|---------|
|   |   |   | джерело |
| 1 | 2 | 3 | 4       |

| 1           | 2                   | 3  | 4    |
|-------------|---------------------|--|------|
| Ніфідепін   | Гінкго білоба       | ↑ <b>Стах з виникненням запаморочення і збільшення інтенсивності гарячих припливів</b> | [54] |
| Дилтіазем   | Солодка гола        | Солодка гола підвищує метаболізм дилтіазему  | [55] |
| Хінідин     | Коріння солодки     | Посилення дії солодки  | [56] |
| Доксициклін | Екстракт грейпфрута | потужний інгібітор СYP 3A4: зміна метаболізму доксицикліну                             | [57] |
| Варфарин    | Трава звіробою      | ↓<br><b>ефективність препарату, що індукується системою цитохрому P450</b>             | [58] |

Отже, застосування ЛЗ в педіатричній практиці повинне проводитися з обережністю, необхідно враховувати фізіологічні особливості різних вікових груп. Для проведення ефективною і безпечною фармакотерапією у дітей обов'язковою умовою є фундаментальне розуміння вікових особливостей

фармакокінетики і фармакодинаміки. Фармакотерапія захворювань дитячого віку повинна проводитися з обов'язковою участю клінічного фармацевта, що володіє знаннями раціональної фармакотерапії. Актуальним завданням є вивчення особливостей та ризиків застосування фітозасобів, з метою оптимізації схем фармакотерапії у дітей.

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### 2.1 Вибір об'єктів та методів дослідження

У розділі два описані основні методи, наведено характеристику матеріалу дослідження кваліфікаційної роти.

Об'єкт дослідження: фітозасоби.

Предмет дослідження: взаємодія фітозасобів з лікарськими засобами у дітей.

Для досягнення поставлених на початку цілей, наведених у меті та завданні роботи, був сформований алгоритм дослідження, який представлений на схемі 2.1.



*Рис.2.1* Схема дослідження взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей.

Матеріалами дослідження були медичні картки дітей, які приймали в фітозасоби в комплексі з лікарськими засоби, а також результати анкетного опитування батьків та фармацевтичних фахівців.

Для реалізації поставленої мети та завдань було використано такі загальнонаукові методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів щодо проблематики терапії фітозасобами у дітей;
2. соціологічний – для вивчення структури відпуску аптечними працівниками фітозасобів для дітей та їх вибору батьками;
3. статистичний – для обробки результатів дослідження;
4. графічний – для представлення результатів.

## 2.2 Методика досліджень

На першому етапі магістерської роботи було проведено ретроспективний аналіз курсів фармакотерапії 50 дітей віком від народження до 17 років (в середньому  $9,2 \pm 5,4$  років), які звернулись на консультацію в консультативно-діагностичну поліклініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» і отримували фітозасоби. Серед пацієнтів було 29 дівчат та 21 хлопчик (Рис. 2.2).

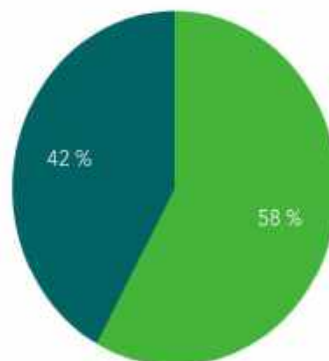


Рис. 2.2. Поділ пацієнтів за статтю

У 14 дітей виявлено шкірні захворювання (вугрова хвороба, псоріатичний висип, пелюшковий дерматит), у 13 – захворювання шлунково-

кишкового тракту (закреп, хронічний гастродуоденіт, функціональна диспепсія тощо), 9 дітей мали патології сечостатевої системи (вульвовагініт, уролітіаз), 8 дітей – паразитарні інфекції (лямблію, аскаридоз тощо), 6 дітей мали прояви алергічних захворювань (висип, риніт, кон'юктивіт) (Рис. 2.3.).



Рис 2.3. Характеристика захворювань

Визначали частоту і структуру призначень фітозасобів засобів, ризику фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії. Оцінку ризику лікарських взаємодій проведено за допомогою бази даних DrugBank Online (<https://go.drugbank.com/>).

В подальшому здійснено анкетні опитування батьків та фармацевтичних працівників, щодо використання фітозасобів, за допомогою розробленої Google-форми. Анкети було сформульовано на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету О.О. Богомольця. При розробці керувалися методичними рекомендаціями.

Питання анкет створено на основі раніше поставлених цілей роботи де респондент міг вибрати одну або декілька вірних відповідей, також було представлено можливість вписати свій варіант. Анкети були надано респондентам електронною поштою та викладено у вільному доступі в соціальних мережах Internet. Опитування проведено протягом грудня 2022 року – січня 2023 року.

Соціальні дослідження було проведено із забезпеченням репрезентативної вибірки. Необхідну кількість респондентів було розраховано

за методом Колмогорова А. Н.:  $n \cdot P > 4$ ,  $P$  – достовірність помилки. Так, допустима помилка у фармацевтично-соціологічних дослідженнях знаходиться в межах  $P < 0,05$ , тому кількість спостережень повинна становити більше 80.

Анкета для батьків була побудована за традиційною структурою: включала реєстраційні дані й питання щодо особливостей вибору та застосування фітозасобів для лікування дітей (табл. 2.1.).

*Таблиця 2.1.*

**Анкета для батьків щодо використанні фітозасобів для дітей**

|   |  |
|---|--|
| Ваша стать:   | Жінка; чоловік   |
| Скільки у Вас дітей   | 1; 2; 3; Більше 3  |
| Чи є для Вас важливим походження лікарського засобу (природний, синтетичний) при лікуванні дітей. | Вкрай важливо; Скоріше так, чим ні;<br>В певних випадках; Ні   |
| Яким лікарським засобам Ви віддаєте перевагу при лікуванні дітей?                                 | Природнім (рослинним)<br>Синтетичним<br>Важко відповісти   |
| На вашу думку, фітозасоби (рослинні лікарські засоби) порівняно з синтетичними?                   | Більш безпечні<br>Більш шкідливі<br>Можна приймати тривало<br>Мають кращі смакові характеристики<br>Мають гірші смакові характеристики   |
| При яких захворюваннях Ви використовуєте фітозасоби для лікування дітей?                          | Захворювання ротової порожнини (стоматит); захворювання горла (фарингіт, тонзиліт); гострі респіраторні вірусні інфекції; алергічні захворювання; захворювання шлунково-кишкового тракту |

|  |  |
|--|--|
| Чи використовували Ви для лікування дітей наведені фітозасоби? | Дарсил, Холесан, Гастритол, Екстракт валеріани, Ворміл Фіто, Єхінаце, Синупрет, Алтейка, Протефлазид, важко відповісти, наведені фітозасоби не використовували |
|--|--|

*Продовження таблиці 2.1.*

|  |  |
|--|--|
| Хто рекомендував Вам фітозасоби для лікування дітей?   | Лікар, аптечний працівник, родичи/знайомі, інтернет-ресурси, інше  |
| Чи використовували Ви рослинні препарати для лікування дітей без призначення лікаря?   | Так<br>Ні  |
| Оцініть ефективність фітозасобів для лікування дітей   | 1; 2; 3; 4; 5  |
| Чи спостерігали Ви небажані реакції при застосуванні фітозасобів у дітей ?   | Так; Ні; Важко відповісти  |
| Якщо в попередньому питанні Ви відповіли «так», вкажіть які саме побічні реакції?  | Алергія, нудота, блювання, діарея, порушення серцевого ритму, головний біль, запаморочення   |
| Чи використовували Ви для лікування дітей фітозасоби в комплексі з іншими лікарськими засобами?  | Так<br>Ні, лише фітозасоби   |
| Якщо в попередньому питанні Ваша відповідь «так», вкажіть, в комплексі з якими лікарськими засобами Ви використовували фітозасоби для лікування дітей? | Препаратами для зниження температури тіла (парацетамол, ібупрофен та ін)<br>Протиалергійними засобами (лоратадин, діазолін, кетотифен та ін)<br>Противірусними засобами (аміксин, амізон, гропрінозин та ін)<br>Протикашльовими засобами ( амброксол, лазолван, АЦЦ та ін) |

|  |  |
|--|--|
|  | Протиглисними засобами (вермокс, ворміл, зентел та ін) |
| Чи маєте Ви в домашній аптечці фітозасоби для лікування дітей? | Так; Ні; Зазвичай маю, однак зараз ні                  |

В опитуванні взяли участь 100 батьків. З них 77-жінки та 23 чоловіка (Рис. 2.4.).

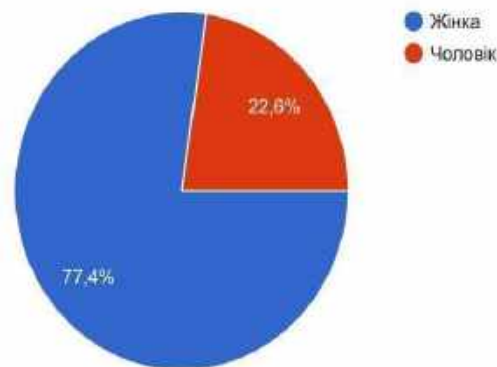


Рис. 2.4. Поділ респондентів за статтю

На третьому етапі наукової роботи було проведено анонімне анкетне опитування аптечних працівників. Анкета включала 17 питань: реєстраційні дані (освіта, посада, стаж роботи за спеціальністю) та питання відпуску фітозасобів для дітей. Анкета для опитування фармацевтичних працівників представлена на табл. 2.2.

Таблиця 2.2.

#### Анкета для аптечних працівників

|   |  |
|---|--|
| Ваша посада?                                | Завідувач; Фармацевт;<br>Асистент фармацевта |
| Ваш стаж роботи за спеціальністю становить: | До 5 років; 6-10 років; Більше 11 років      |

|   |   |
|---|---|
| Чи звертаються до Вас відвідувачі аптеки з приводу фітозасобів для дітей?                           | Так; Ні; Важко відповісти   |
| Відвідувачі аптеки просять відпустити фітозасоби для лікування дітей за призначенням лікаря чи без? | Зазвичай мають призначення лікаря<br>Частіше просять відпустити без призначення |

*Продовження таблиці 2.2.*

|  |  |
|--|--|
| При яких дитячих захворюваннях Ви найчастіше відпускаєте фітозасоби?       | Захворювання ротової порожнини, захворювання горла, ГРВІ, лікування захворювання шкіри, захворювання шлунково-кишкового тракту, алергічні захворювання |
| Для якої вікової категорії найчастіше здійснюється відпуск фітозасобів?    | Діти до 1 року; Діти від 1 до 3 років;<br>Діти від 3 до 7 років; Діти від 7 до 12 років;<br>Старше 12 років  |
| Що на Вашу думку є головним при виборі фітозасобів для дітей батьками?     | Природне походження, профіль безпеки, вартість лікарського засобу, зручність використання, смакові характеристики                                      |
| Чи рекомендуєте Ви відвідувачам фітозасоби для дітей?                      | Так<br>Ні  |
| Оберіть фітозасоби які Ви рекомендуєте відвідувачам для лікування дітей    | Дарсил, Холесан, Гастритол, Екстракт Валеріани, Ворміл Фіто, Ехінацея, Синупрет, Хлорфіліпт, Алтейка, Протефлазид                                      |
| В якій лікарській формі частіше відпускаєте фітозасоби для вживання дітям? | Краплі; Відвари/настоянки; Таблетки;<br>Спреї  |
| З яких джерел берете інформацію щодо                                       | Інструкції до медичного призначення  |



|  |  |
|--|--|
| фітозасобів?   | Наукові статті/підручники<br>Інформація від медичних представників |
| Чи попереджуєте Ви відвідувача аптеки, що купує фітозасоби для дітей, про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами? | Так<br>Ні  |

*Продовження таблиці 2.2.*

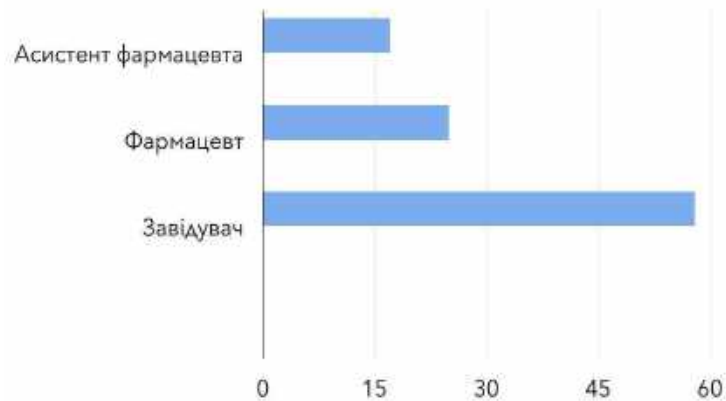
|  |   |
|--|---|
| Як часто у своїй практиці Ви запитуєте відвідувача про те, чи приймає дитина на даний час додаткові лікарські засоби?              | Запитую практично кожного відвідувача<br>Лише коли відвідувач говорить про те, що паралельно дитина лікується від певного захворювання<br>Практично ніколи не запитую |
| Чи надаєте Ви рекомендації щодо правил дозування, режиму застосування фітозасобів для дітей?                                       | Надаю рекомендації кожному відвідувачу<br>Лише коли відвідувач просить надати інформацію<br>Практично ніколи рекомендацій не надаю                                    |
| Чи попереджуєте Ви про ризик побічних реакцій, та порядок надання дій у випадку їх виникнення, при відпуску фітозасобів для дітей? | Так, попереджую кожного відвідувача<br>Лише коли відвідувач просить надати інформацію<br>Практично ніколи не попереджую   |
| Чи зверталися до Вас відвідувачі з повідомленням про виникнення побічних реакцій у дітей при прийомі фітозасобів?                  | Так<br>Ні   |
| Якщо у попередньому питанні Ви відповіли «так», вкажіть які саме побічні реакції:  | Алергія; Нудота, блювання; Діарея;<br>Головний біль, запаморочення;<br>Порушення серцевого ритму  |

Рівень рекомендації фітозасобів аптечними працівниками було розраховано за формулою 2.1.

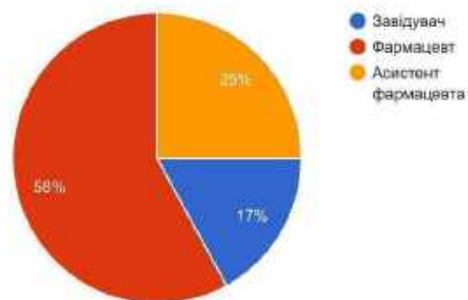
$$q_p = r_p / r_{\text{max}}$$

де  $r_p$  — кількість осіб, яким порекомендували даний ЛЗ.

Отримано 100 якісно заповнених анкет від аптечних працівників. Розподіл опитуваних за освітньо-кваліфікаційним (а) рівнем та займаною посадою (б) наведено на *рис. 2.5*.



*a*



*b*

*Рис. 2.5. Розподіл фармацевтичних працівників за освітньо-кваліфікаційним рівнем (а) та посадою (б)*

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичних програм «Microsoft Office Excel 2016», «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Досліджували такі основні статистичні характеристики: кількість спостережень ( $n$ ), середнє значення та похибку ( $M \pm m$ ),  $\chi^2$  Пірсона.

### РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ РИЗИКІВ ВЗАЄМОДІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФІТОЗАСОБІВ ТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ

#### 3.1. Ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії при застосуванні фітозасобів у дітей

На першому етапі дослідження було проведено аналіз 50 історій хвороб у юнаків та дівчат. Більше половини дітей мали захворювання, такі як псоріаз, акне, пелюшковий дерматит, хронічний гастродуоденіт, закреп, функціональна диспепсія, вульвовагініт, уролітіаз, аскаридоз, лямбліоз, алергічний риніт, кон'юктивіт, кропив'янка.

*Таблиця 3.1.*

#### Показання до застосування фітозасобів

| Стани                               | К-ть (%) |
|-------------------------------------|----------|
| захворювання шкіри                  | 14 (28%) |
| патологія шлунково-кишкового тракту | 13 (26%) |
| захворювання сечостатевої системи   | 9 (18%)  |
| паразитарна інвазія                 | 8 (16%)  |
| алергічні захворювання              | 6 (12%)  |

При зверненні до лікаря, пацієнти виявляли скарги на лямбліоз, закреп, аскаридоз, гострий синусит, алергічний риніт, вульвовагініт. Виявлено, що 56% дітей (n=28) отримували фітозасоби які виявляють жовчогінну та гепатопротерну дію. Окрім того, для 32% дітей (n=16) було призначено рослинні засоби що мають гастропротекторні властивості, збільшують апетит та нормалізують травлення. Фітозасоби, активні компоненти яких зменшують прояви інфекційних захворювань сечостатевої системи, було призначено для 4 дітей. Фітозасоби які мають антигельмінтну дію приймали 2 дітей. Разом з тим, схеми фармакотерапії дітей включали фітозасоби, що мають

антиалергічну дію, місцеву імуностимулюючу та антисептичну активність (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

**Фітозасоби, які було призначено для лікування дітей**

| Назва         | Кількість дітей | Склад  | Дія  |
|---------------|-----------------|--|--|
| 1             | 2               | 3  | 4  |
| Галстена      | 5               | Розторопша, кульбаба, чистотіл                       | Гепатопротекторна<br>Спазмолітична   |
| Холелесан     | 10              | Морква дика, нагідки, цмин пісковий                  | Жовчогінна<br>Спазмолітична<br>Гепатопротекторна   |
| Хлорофіліпт   | 4               | Екстракт евкаліпту                                   | Антибактеріальна   |
| Саколін       | 5               | Фенхель, ромашка, мальва, сік інжиру, сік чорносливу | Покращення роботи ШКТ  |
| Насіння льону | 2               | Насіння льону  | Проносна<br>Обволікаюча  |
| Детоксил      | 1               | Екстракт грейпфруту                                  | Посилює жовчовиділення, знижує вміст загального холестерину в крові                                      |
| Дарсил        | 4               | Силімарин  | Гепатопротекторна  |
| Артишок       | 4               | Артишок  | Жовчогінна<br>Гепатопротекторна<br>Сечогінна   |
| Уролесан      | 1               | Морква дика, хміль, материнка                        | Зменшення запальних явищ сечового міхура та нирок<br>Сприяє посиленню кровотоку нирок та сечового міхура |
| Синупрет      | 2               | Гречавка, первоцвіт, щавель, бузина, вербена         | Протизапальна<br>Протинабрякова<br>Секретолітична  |

## Продовження таблиці 3.2.

| 1                  | 2 | 3                                 | 4   |
|--------------------|---|-----------------------------------|---|
| Гастритол          | 5 | Солодка, ромашка, полин, звіробій | Центральна дія на секреторну і моторні роботу шлунку              |
| Апетистим          | 1 | Деревій, меліса, шандра, фенхель  | Покращення апетиту  |
| Оралтек            | 2 | Ячмінь, береза, вільха чорна      | Імунотерапія вірусних захворювань                                 |
| Інгаліпт           | 1 | Олія евкаліпту                    | Протизапальна   |
| Нукс воміка        | 1 | Блювотний горіх, плаун            | Покращення моторики шлунку  |
| Хофітол            | 1 | Артишок                           | Жовчогінна<br>Гепатопротекторна<br>Сечогінна                      |
| Вормітел           | 2 | Гарбуз, горіх, полин, чебрець     | Антипаразитарна   |
| Урогран            | 1 | Гарбуз                            | Спазмолітична<br>Протизапальна                                    |
| Алергомакс         | 1 | М'ята перцева                     | Протинабрякова<br>Судинозвужуюча                                  |
| Цистон             | 1 | Хвощ польовий, оносма, соломоцвіт | Діуретична<br>Протимікробна<br>Антисептична<br>Протизапальна      |
| Мукоза-комполітум  | 1 | Чемериця біла                     | Імуномодуюча<br>Регенеруюча<br>Протизапальна<br>Дезінтоксикаційна |
| Екстракт валеріани | 2 | Валеріана                         | Зменшує збудливість ЦНС   |
| Хепель             | 1 | Мускатний горіх, чистотіл, плавун | Гепатопротекторна   |
| Алергіл            | 1 | Брусниця, череда, фіалка, аронія  | Протинабрякова<br>Зменшує почервоніння, свербіж                   |

Виявлено, що 28% (n=14) дітей приймали 2 та більше фітозасоби. В цілому, на курс фармакотерапії було від 2 до 10 засобів (в середньому  $5,8 \pm 1,7$ ), що збільшує ризи лікарських взаємодій. Так, в понад 40% дітей, які переважно отримували 5 та більше засобів, виявлено ризики фармакокінетичної взаємодії фітозасобів з іншими ЛЗ ( $\chi^2 \chi^2 = 6,85$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлено, що 5 дітей приймали комплексний фітопрепарат Гастритол, до складу якого входить звіробій, що є потужним індуктором ферментів цитохрому P450 (особливо CYP3A4) й глікопротеїну P. Поєднання фітозасобів звіробою з антигельмінтними засобами (альбендазол), блокаторами протонної помпи (омепразолом, пантопразолом) та антигістамінними засобами (левоцитеризиним) зменшує їх ефективну концентрації в крові, та як наслідок, реалізацію клінічної дії.

Встановлено, що схеми фармакотерапії 10 дітей включали фітозасіб Холесан, до складу якого входить куркумін (табл 3.2.) Як відомо, куркумін є потужним інгібітором CYP3A4, що збільшує концентрацію в крові альбендазолу, левоцетиризину та пантопразолу, а також ризик і тяжкість їх небажаних реакцій. Інгібуючу дію щодо CYP3A4 також виявляє силімарин (діюча речовина фітозасобів Дарсил й Карсилу, що виділена з екстракту плодів розторопші плямистої) та може інгібувати метаболізм вітамінних засобів (2 дітей), антибіотику доксицикліну (2 дітей) та лоратадину (1 дитина). Комплексний засіб Детоксил, до складу якого входить екстракт грейпфруту (інгібітор CYP3A4) отримувала 1 дитина, що може пригнічувати метаболізм доксицикліну. Разом з тим, фраміцетин (діюча речовина Ізофри) може зменшувати швидкість виведення та збільшувати біодоступність евкаліптової олії, що входить до складу Інгаліпту (1 дитина).

Виявлено, що відвар насіння льону, який був призначений 2 дітям, має обволікаючу, в'язучу та антацидну дію, що може призвести до порушення всмоктування інших лікарських засобів (ніфурателу, альбендазолу, езомепразолу). Окрім того, Мукофальк, містить у своєму складі лушпиння

насіння подорожника, може погіршувати всмоктування аскорутину (1 дитина). Для попередження ризику взаємодії та впливу на біодоступність ЛЗ необхідно дотримуватися інтервалу в 2-3 години між прийомом відвару насіння льону, Мукофальку та іншими ЛЗ.

Також слід відмітити, що майже 10% дітям був призначений розчин Хлорофіліпт. Окрім того, схеми фармакотерапії дітей включали розчин Цитеал який не рекомендується застосовувати одночасно або послідовно з іншими засобами для обробки шкіри, враховуючи можливість фармакодинамічної взаємодії.

Повідомляється, що використання 5 та більше ЛЗ є поліфармацією. Якщо призначення ЛЗ є обґрунтованим поліфармація вважається «відповідно», у випадку не раціонального використання – «невідповідною». За результатами аналізу схем фармакотерапії виявлено, що майже у 35% дітей поліфармація було нераціональна. У 10 дітей з невідповідною поліфармацією було виявлено ризики розвитку фармакокінетичної взаємодії, тоді як у 12 дітей – фармакодинамічної, 6 дітей мали ризик обох видів взаємодій.

*Таблиця 3.3.*

**Потенційні взаємодії лікарських засобів у дітей із проблемною поліфармацією**

| Вік дітей  | Кількість комплексів лікування із проблемними взаємодіями |                   |                    | Разом |
|------------|---|-------------------|--------------------|-------|
|            | Фармако-динамічна   | Фармако-кінетична | Два типи взаємодії |       |
| До 7 років | 3   | 2                 | 4                  | 9     |
| 7-17 років | 3   | 2                 | 2                  | 7     |
| Всього     | 6   | 4                 | 6                  | 16    |

Встановлено, що проблемна поліфармація частіше відзначалася у дітей у дітей дошкільного віку (табл. 3.4). Так, майже 60% дітей до шкільного віку

мали нераціональну поліфармацію. Тоді як серед школярів ризик виявлений у майже 50%.

Таблиця 3.4.

**Частота (%) проблемної поліфармації серед дітей різних вікових груп**

| Вік        | Вид поліфармації |      |           |      |
|------------|------------------|------|-----------|------|
|            | Відповідна       |      | Проблемна |      |
|            | Абс              | %    | Абс       | %    |
| До 7 років | 8                | 53,3 | 7         | 46,7 |
| 7-17 років | 12               | 63,1 | 7         | 36,9 |

Отже, серед ризиків взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей можна виділити:

- фраміцетин (компонент ізофри) може зменшити швидкість екскреції евкалиптової олії, (компонент інгаліпту) що може призвести до підвищення рівня в сироватці крові.
- насіння льону виваляє в'язучу, обволікаючу та антисекреторну дію, що може порушувати всмоктування інших ЛЗ. Тому рекомендується дотримуватися інтервалу 2 години між прийомом.
- гастритол містить у своєму складі траву звіробою – потужного індуктора СYP450
- силімарин є інгібітором системи цитохрому P450 що може пригнічувати метаболізму ряду ЛЗ.

Проаналізувавши клінічні випадки лікування дітей можна зробити висновок, що для кожного пацієнта обирати фітозасоби необхідно персоналізовано. Так, призначаючи лікування необхідно враховувати



наявність супутніх захворювань та станів, можливість взаємодій між лікарськими засобами, та ризики розвитку небажаних побічних реакцій. Тому, при застосуванні фітозасобів у дітей з поліфармацією, для забезпечення раціонального, безпечного та ефективного лікування важливо врахувати можливі ризики взаємодій. Тоді як при виборі оптимального фітозасобу, з урахуванням можливих ризиків лікарських взаємодій, важливою є командна робота лікаря та фармацевта.

### **3.2. Роль фармацевтичної опіки у попередженні небажаних взаємодій при застосуванні фітозасобів у дітей**

На другому етапі магістерської роботи було проведено анонімне анкетне опитування фармацевтичних працівників. Метою дослідження було вивчити структуру відпуску та рекомендації фітозасобів для дітей. Характеристика респондентів щодо освітньо-кваліфікаційного рівня, посади та стажу роботи наведена в таблиці 3.5.

*Таблиця 3.5.*

#### **Характеристика респондентів щодо посади та стажу роботи**

| <b>Показник</b>     | <b>Кількість</b> | <b>Питомий показник,<br/>%(n=100)</b> |
|---------------------|------------------|---------------------------------------|
| <b>Посада</b>       |                  |                                       |
| Завідувач           | 17               | 17%                                   |
| Фармацевт           | 58               | 58%                                   |
| Асистент фармацевта | 25               | 25%                                   |
| <b>Стаж роботи</b>  |                  |                                       |
| До 5 років          | 77               | 77%                                   |
| 6-10 років          | 9                | 9%                                    |
| Більше 11 років     | 14               | 14%                                   |

Було отримано 100 анкет від аптечних працівників. Серед респондентів 17% працювали на посаді завідувачів, 58% – фармацевта та 25% – асистента фармацевта. Більшість опитаних (77%) мали стаж роботи за спеціальністю до 5 років, 9% мали стаж 6-10 років, 14% – більше 11 років.

Встановлено, що 97% фармацевтичних працівників під час надання рекомендацій при відпуску фітозасобів, як джерела інформації, використовували інструкції до медичного застосування лікарських засобів, 69% – інформацію від медичних представників, 53% – обирають наукові статті та підручники (Рис. 3.1.).

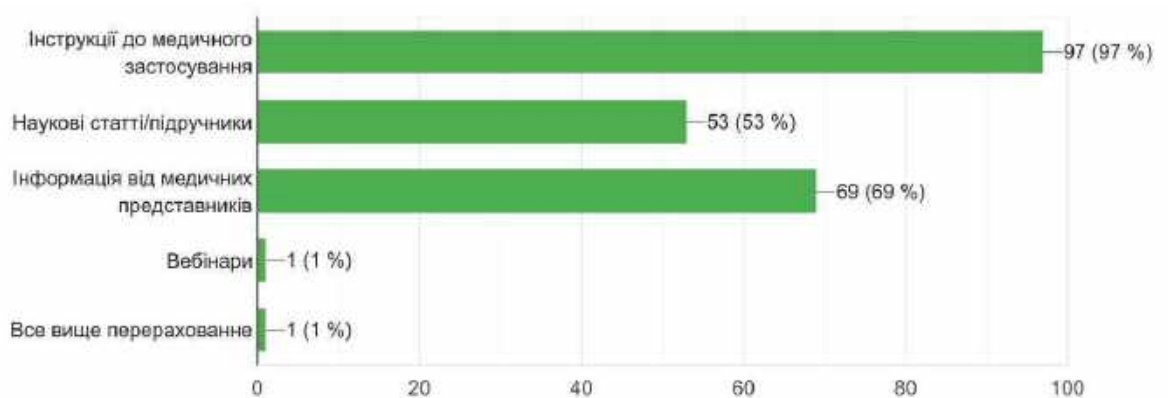


Рис. 3.1. Використані джерела інформації аптечними працівниками.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

Встановлено, що понад 90% фармацевтичних працівників відзначали звернення відвідувачів з приводу фітозасобів для дітей, які частіше просять відпустити без призначення лікаря (75%). Отримані дані підтверджують високу частоту самопризначень батьками фітозасобів для лікування дітей, та обґрунтовують важливість фармацевтичної опіки у забезпеченні їх раціонального використання.

Виявлено, що 85% фармацевтів рекомендують відвідувачам фітозасоби для дітей. Зокрема, фітозасобами вибору були синупрет (84%), алтейка (76%), ворміл фіто (71%) та хлорофіліпт (64%). На рис. 3.2. продемонстровано

рекомендовані фітозасоби, які рекомендують фармацевтичні працівники для застосування у дітей. Відповідно до формули 2.1. показник рекомендацій фітозасобів для дітей апатичними працівниками становить 0,85. Разом з тим, відповідно до протоколів фармацевта, безрецептурні лікарські засоби для дітей мають відпускатися лише за призначенням лікаря. Отримані результати вказують на необхідність проведення курсів тематичного удосконалення для фармацевтів щодо застосування лікарських засобів та фітозасобів у педіатрії.

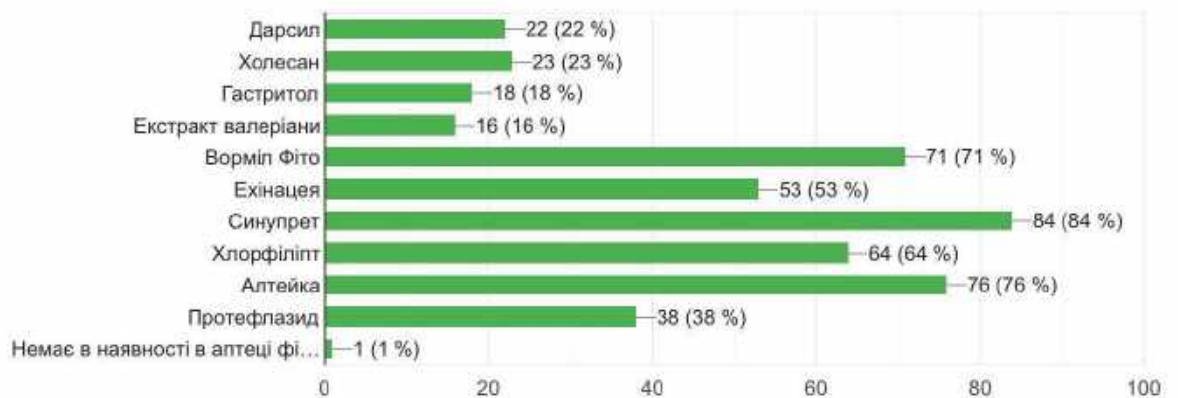


Рис. 3.2. Результати рекомендацій фітозасобів для дітей фармацевтами.

Примітка. Частка відповідей не становить 100%, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

Як видно на Рис. 3.2. найпоширенішою рекомендацією аптечних працівників був «Синупрет», що відпускаються без рецепта для лікування гострих та хронічних запалень придаткових пазух носа. За результатами попередніх досліджень доведено високу ефективність синупрету. Окрім того, використання ЛЗ при лікуванні гострого риніт не супроводжувалося появою небажаних реакцій[41].

Аптечні працівники також досить часто рекомендували «Алтейку» – відхаркуючий рослинний засіб для внутрішнього застосування (Рис.3.2.). Препарат «Ворміл Фіто», що випускається у вигляді капсул та сиропу також

також був вибором для аптечних працівників. Майже 65% аптечних працівників рекомендували «Хлорофіліпт» який використовують для лікування тонзиліту, фарингіту, ларингіту як у дітей, так і дорослих.

На запитання «Що на вашу думку є головним при виборі фітозасобів для дітей батьками?» понад 80% фармацевтичних працівників відзначили профіль безпеки та природне походження. Окрім того 43% важливим критерієм вважають зручність лікарської форми. Так, зчаста відвідувачі аптек обирали фітозасоби для дітей у формі крапель (81%), спрею (66%), таблеток (24%) і відварів/настоянок (16%) (Рис. 3.3.). Так, батькам зручніше використовувати препарати для внутрішнього застосування у дітей.

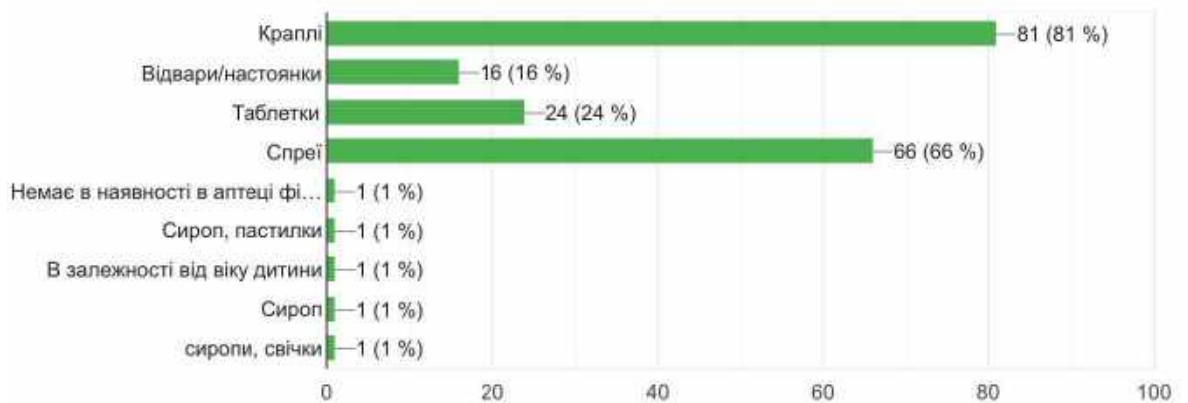


Рис 3.3. Результати дослідження частоти відпуску фітозасобів для дітей у різних лікарських формах аптечними працівниками.

Разом з тим, більшість відвідувачів застосовували комбіновану терапію (80%), лікування лише фітозасобами обрало 11% батьків.

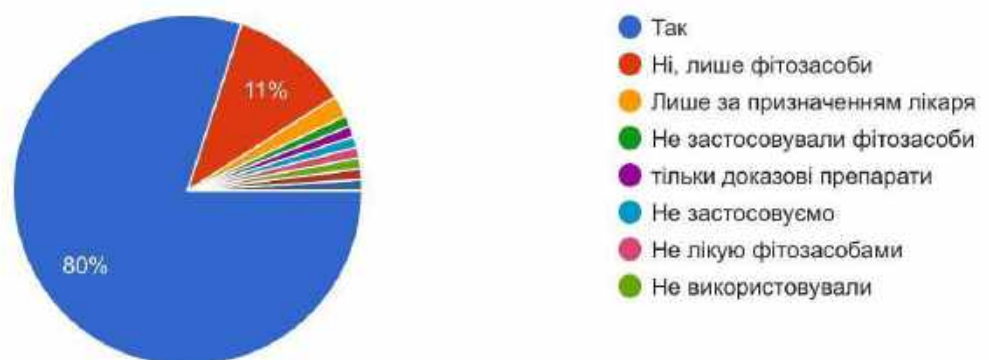


Рис. 3.4. Вибір моно/комплексному лікуванні дітей фітозасобами.

Так, лікування фітозасобами є складним та часто вимагає використання декількох препаратів. При цьому, зростає ризик фармакокінетичної й фармакодинамічної взаємодії, та як наслідок, порушується реалізація фармакологічного ефекту. При відпуску декількох лікарських засобів, аптечний працівник має враховувати та попередити відвідувача про ризики взаємодії й надати рекомендації щодо їх профілактики.

Виявлено, що понад 70% аптечних працівників при відпуску фітозасобів для дітей уточнюють інформацію чи приймає дитина інші лікарські засоби. Разом з тим, 23% запитують лише коли відвідувач повідомляє що дитина паралельно лікується від певного захворювання. Більше 80% опитуваних надають рекомендації кожному відвідувачу щодо правил дозування та режиму застосування фітозасобів для дітей, тоді як 15% – рекомендації надають лише у випадку прохання відвідувача. Подібні результати отримані при дослідженні частоти попереджень щодо ризиків небажаних реакцій при використанні фітозасобів. Так, 77% фармацевтів попереджують кожного відвідувача щодо ризиків побічних реакцій та порядку дій при їх виникненні у дітей, 21% – лише коли відвідувач просить надати відповідну інформацію (рис. 3.5)



*Рис. 3.5. Результати дослідження стосовно наданих рекомендацій при відпуску фітозасобів.*

Виявлено, що майже до 12% аптечних працівників зверталися відвідувачі з появою небажаних побічних реакцій, після застосування

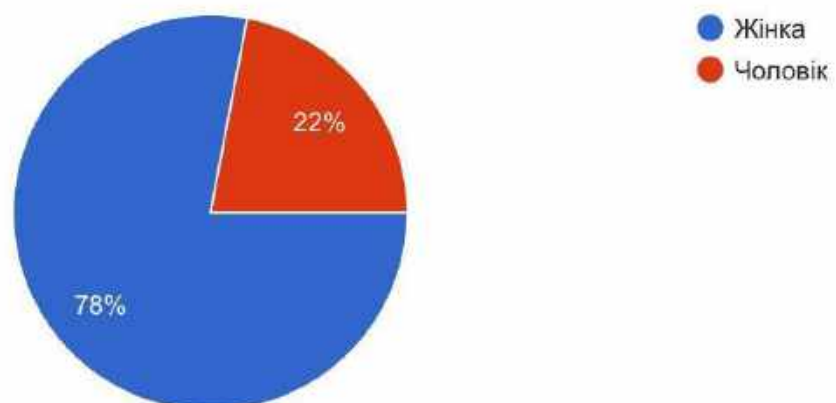
фітозасобів у дітей. Відвідувачі відзначали такі ускладнення як поява алергії (14% респондентів), діареї (6% респондентів), головного болю (3% респондентів) та нудоти (3% респондентів) у дітей.

При відпуску безрецептурних лікарських засобів фармацевт має надавати рекомендації щодо особливостей та режиму застосування. Проаналізувавши результати даного етапу дослідження, можна зробити висновок, що роль фармацевтичної опіки вкрай важлива, адже багато відвідувачів вдаються до самолікування та самопризначення фітозасобів при лікуванні дітей. Разом з тим, ефективна фармацевтична опіка можлива при дотриманні аптечними працівниками протоколу фармацевта та персоналізованому виборі фітозасобів для кожної дитини. В свою чергу дотримання батьками наданих порад сприяє ефективному та безпечному лікуванню дітей.

### 3.3. Частотний та структурний аналіз самолікування фітозасобами

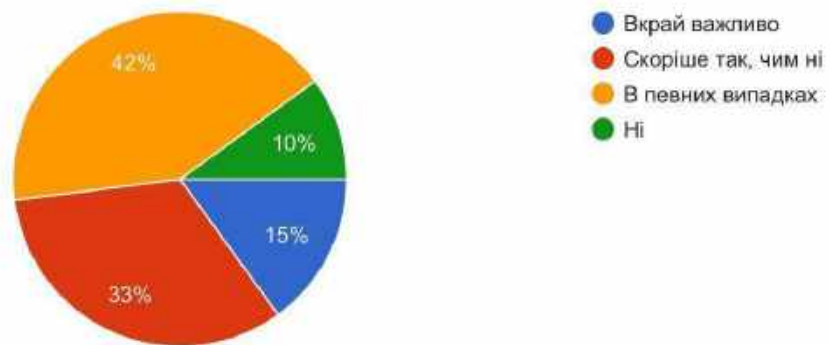
На третьому етапі роботи було проведено анонімне анкетне опитування серед батьків. Метою даного дослідження було вивчити особливості самолікування та оцінити роль фармацевтичної опіки щодо попередження небажаних взаємодій при застосуванні фітозасобів у дітей.

Було опитано 100 батьків, серед яких 78 жінок і 22 чоловіка. Характеристика респондентів за статтю наведено на рис. 3.6.



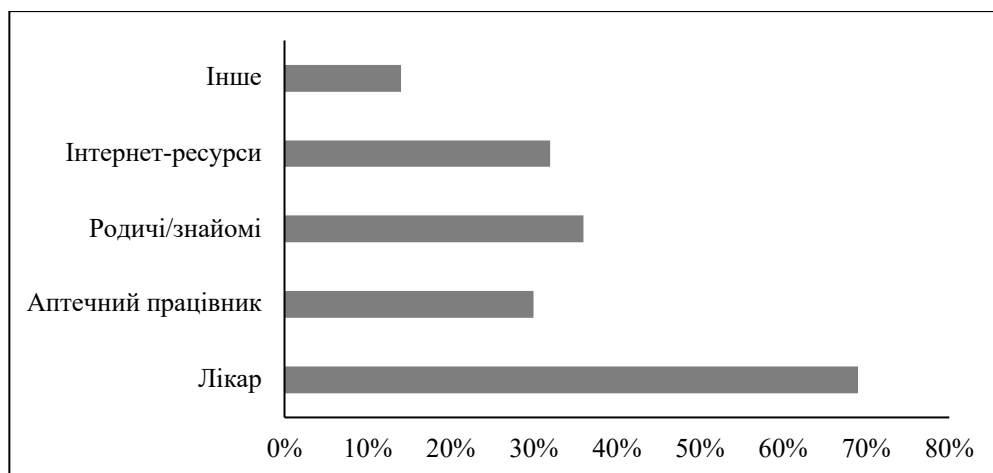
*Рис. 3.6. Характеристика респондентів за статтю.*

За результатами анкетного опитування було встановлено, що понад 90% респондентів при виборі ЛЗ для дітей звертають увагу на їх походження (Рис.3.7.). Зокрема, майже 70 % вважають фітозасоби більш безпечними для застосування у дітей та обирають їх при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій (73 %), захворювань горла (64 %) та ротової порожнини (59 %), розладів шлунково-кишкового тракту (28 %), алергічних станів (15 %).



*Рис. 3.7. Результат дослідження важливості походження лікарського засобу.*

За результатами опитування, 69% опитаних звертаються за консультацією до лікаря. Окрім того, 36% для лікування використовують засоби які їм рекомендували родичі та знайомі, 32% – користуються порадами інтернет-джерел та 30% користуються порадами фармацевтів. Результати представлені на Рис. 3.8.



*Рис. 3.8. Джерела інформації для прийняття рішення про використання фітозасобів для застосування у дітей.*

Випадки використання фітозасобів для дітей без рекомендації спеціаліста (лікаря/фармацевта) є підтвердженням безвідповідального самолікування, що збільшує ризики неправильного застосування, лікарських взаємодій та, як наслідок, появи небажаних реакцій

В подальшому було досліджено, які фітозасоби частіше обирають батьки для лікування дітей (рис. 3.9). Встановлено, для лікування респонденти частіше використовували хлорфіліпт (63%), алтейку (55%), синупрет (53%), єхінацея (51%) та протекфлазид (24%), холесан (17%), дарсил (17%), екстракт валеріани (14%), гастритол (14%).

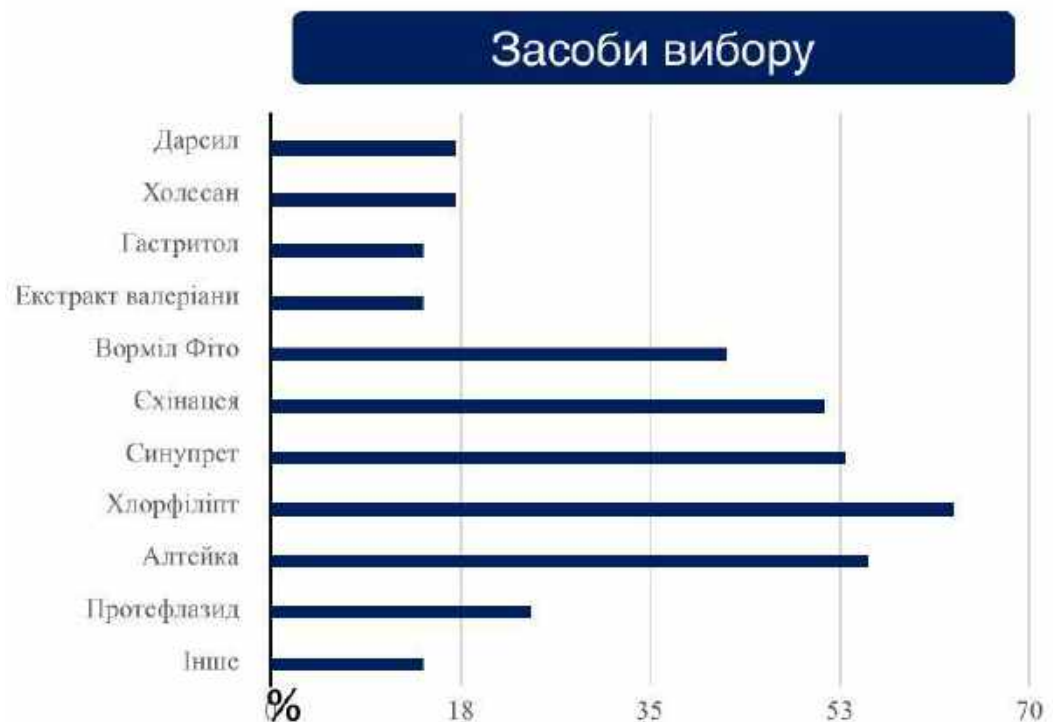


Рис. 3.9. Фітозасоби, які респонденти найчастіше застосовують при лікуванні дітей.

Було виявлено що 80 % респондентів використовували фітозасоби для лікування своїх дітей у комплексі з іншими ЛЗ (рис.10). Разом з тим, частка тих хто приймав тільки фітозасоби становила 11%.



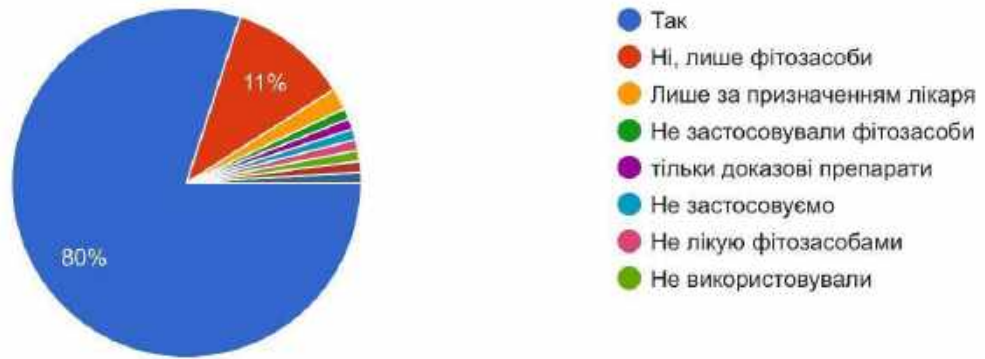


Рис. 3.10. Частота застосування комплексної терапії при застосуванні фітозасобів у дітей.

Так, респонденти для лікування дітей в комплексі з фітозасобами використовували наступні групи ЛЗ: протикашльові (75%), антипіретики (73%), противірусні (55%), антигельмінтні (37%), антигістамінні (25%), що збільшує ризик як фармакокінетичної так і фармакодинамічної лікарських взаємодій.

За результатами опитування виявлено високу прихильність батьків до застосування фітозасобів у дітей. Так, майже 20% опитаних оцінили ефективність фітозасобів для застосування у дітей на 5 з 5 можливих балів, 50% – на 4 бали (Рис. 3.11.). Тоді як 70% вважають фітозасоби більш безпечними для застосування у дітей. Окрім того, більше 60% мають фітозасоби для дітей в домашній аптечці.

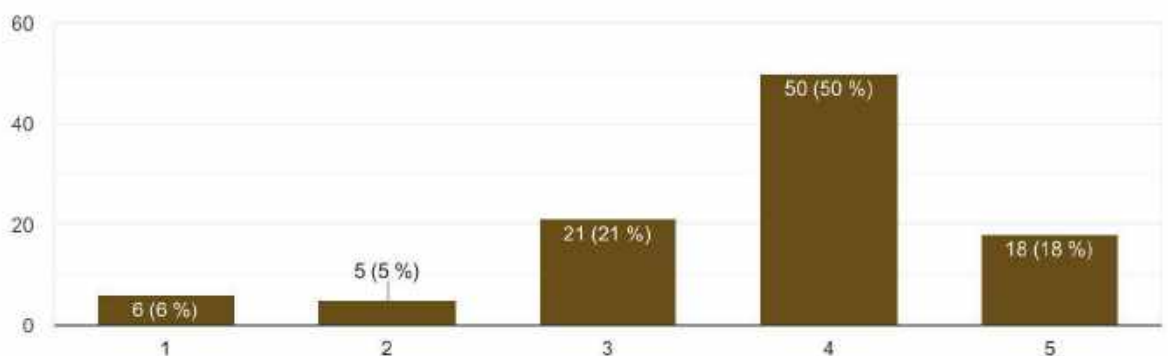


Рис. 3.11. Результати дослідження щодо ефективності фітозасобів при лікування дітей.

Важливо відзначити, що 10% опитуваних відзначали небажані явища (Рис. 3.12.), після застосування фітозасобів, а саме алергія (46,2%), діарея (46,2%), нудота та блювання (15,4%) та головний біль, запаморочення майже (8%).



Рис. 3.12. Аналіз відповідей респондентів, щодо виникнення побічної дії від використання фітозасобів дітьми.

Проаналізувавши результати дослідження необхідно зауважити, що батьки часто обирають фітозасоби для дітей, в комплексі з іншими засобами, без призначення лікаря, тому надання якісної фармацевтичної опіки аптечними працівниками, є важливою умовою ефективною та безпечною фармакотерапії у дітей.

## ВИСНОВКИ

У роботі науково обґрунтовано методичний підхід до удосконалення лікарського забезпечення дітей.

1. Проаналізовано курси фармакотерапії у дітей. Встановлено, що 60% дітей при лікуванні фітозасобами отримують більше 5 лікарських засобів, що збільшує ризики фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії.
2. У понад 40 % дітей виявлено ризики взаємодії фітозасобів та інших лікарських засобів, що переважно було пов'язано з вживанням індукторів (звіробой тощо) та інгібіторів метаболізму (куркуми, силімарину тощо), порушенням всмоктування (насіння льону та подорожника) лікарських засобів.
3. Встановлено, що понад 70 % опитуваних батьків вважають фітозасоби безпечними для застосування у дітей та часто використовують їх без призначення лікаря.
4. Доведено, що 80 % респондентів фітозасоби для дітей використовують у комплексі з іншими лікарськими засобами, що збільшує ризики взаємодії.
5. Вивчено структуру відпуску аптечними працівниками фітозасобів для лікування дітей. Виявлено, що 85% фармацевтів рекомендують відвідувачам фітозасоби для лікування дітей та уточнюють, чи приймає дитина інші засоби (70%), повідомляють про дозовий режим та правила застосування (80%) фітозасобів, що може попередити ризики небажаних взаємодій.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для забезпечення раціонального використання фітозасобів у дітей, попередження ризиків взаємодії, важливою є співпраця між лікарем-фармацевтом-батьками. Так, фармацевт реалізує спеціальні знання з клінічної фармакології щодо режиму застосування лікарських засобів, особливостей їх взаємодії, попередження небажаних реакцій. Важливою є оптимізація навчально-методичного забезпечення та проведення курсів тематичного удосконалення з питань фармацевтичної опіки у педіатрії для фармацевтів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Moiseenko R. A., Dudina E. A., Goyda N. G. Analysis of incidence and prevalence of diseases among children in Ukraine for the 2011-2015 period. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2017. Vol. 82, no. 2. P. 17–27. URL: <https://doi.org/10.15574/sp.2017.82.17> (date of access: 11.01.2023).
2. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1) / Антипкін Ю.Г та ін. Здоров'я дитини. 2018. Т. 13, № 1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45740> (дата звернення: 11.01.2023).
3. Electrical myocardial instability as a problem of modern therapeutic practice – the realities of prognosis (a literature review) / V. P. Ivanov et al. Zaporozhye Medical Journal. 2020. No. 5. URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214754> (date of access: 17.01.2023).
4. Diseases of the endocrine system in children in Ukraine and the provision of specialized care to pediatric patients in 2020 / N. B. Zelinska et al. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 2021. No. 2. P. 4–14. URL: <https://doi.org/10.30978/ujpe2021-2-4> (date of access: 11.01.2023).
5. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence / O. P. Volosovets et al. Medicni perspektivi (Medical perspectives). 2020. Vol. 25, no. 3. P. 184–191. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861> (date of access: 11.01.2023).
6. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. Australian Prescriber. 2016. Vol. 39, no. 6. P. 208–210. URL: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.071> (date of access: 09.01.2023).
7. Біловол О.М. Вікові аспекти фармакотерапії. Харків, 2018.  
URL: <https://shorturl.at/bw368>
8. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник / І.П. Мазур, М.В. Хайтович, Л.І. Голопихо. — К. : ВСВ«Медицина», 2018. — 376 с.

. Біофармація. А.І. Тихонов, І.А. Зупанець, О.С. Данькевич. - Харків: "Золоті сторінки", 2003. - 239 с. URL: <https://www.vnmu.edu.ua/downloads/clinpharmacy/20121219-150723.doc>

10. Фармакотерапія в педіатрії: навчальний посібник / За загальною редакцією Біловола О.М. – Львів: Видавництво ПП «Новий світ – 2000», 2022. – 324.

11. Pharmacokinetic studies in children: recommendations for practice and research / C. I. S. Barker et al. Archives of Disease in Childhood. 2018. P. archdischild–2017–314506. URL: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314506> (date of access: 11.01.2023).

12. Anderson B. J., Lerman J., Coté C. J. Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. A Practice of Anesthesia for Infants and Children. 2019. P. 100–176.e45. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-42974-0.00007-0> (date of access: 11.01.2023).

13. Харківський Національний Медичний Університет. Фізичний розвиток дітей раннього віку, 2020. URL: <https://shorturl.at/elmsU>

14. Fit for Two. Tips For Pregnancy. Department of health & human services, USA, 2013.

<https://club.nutricia.ua/pregnancy/pregnancy-week-after-week/dvadcat-vosmij-tizden-vagitnosti>

15. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навч. посібн. / І.П. Мазур, М.В. Хайтович, Л.І. Голопихо. – К. : ВСВ «Медицина», 2018. – 376 с. кольор. вкл.

ISBN 978-617-505-620-2

16. Tannenbaum C., Sheehan N. L. Understanding and preventing drug–drug and drug–gene interactions. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2014. Vol. 7, no. 4. P. 533–544. URL: <https://doi.org/10.1586/17512433.2014.910111> (date of access: 17.01.2023).

17. Useful pharmacodynamic endpoints in children: selection, measurement, and next steps / L. E. Kelly et al. *Pediatric Research*. 2018. Vol. 83, no. 6. P. 1095–1103. URL: <https://doi.org/10.1038/pr.2018.38> (date of access: 09.01.2023).

18. What causes prescribing errors in children? Scoping review / R. L. Conn et al. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, no. 8. P. e028680. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028680> (date of access: 09.01.2023).

19. Zaychenko G. V., Kozak D. O. Перспективи розвитку системи фармаконагляду в педіатрії на основі вивчення особливостей побічних реакцій на лікарські засоби серед дітей та підлітків. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2022. Т. 3, № 2. С. 137–143. URL: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2\(3\)-137](https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2(3)-137) (дата звернення: 12.01.2023).

20. Ященко К. С., Тарасенко Г. В. Фітотерапія - від сировини до готового продукту : Thesis. 2016. URL: <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/4677> (дата звернення: 17.01.2023).

21. Abdull Razis A. F., Ibrahim M. D., Kntayya S. B. Health Benefits of *Moringa oleifera*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. Vol. 15, no. 20. P. 8571–8576.

URL: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.20.8571> (date of access: 17.01.2023).

22. Богату, С. І. (2020). Можливості фітотерапії в комплексному лікуванні галітозу.

URL: <https://shorturl.at/arxWX>

23. Миколаєва І.Г. Розробка і стандартизація засобів рослинного походження, що володіють адаптогенними властивостями: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. 2012. 48 с.

24. Barkat, M. A., Goyal, A., Barkat, H. A., Salauddin, M., Pottoo, F. H., & Anwer, E. T. (2021). Herbal Medicine: Clinical Perspective and Regulatory Status. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 24(10), 1573–1582. URL: <https://doi.org/10.2174/1386207323999201110192942>

25. Євдокимова О. В. Застосування лікарських засобів рослинного походження. Побічні дії і протипоказання // Фармацевтичний огляд. 2008. № 7. С. 21-24.

26. Polat S., Gürol A. Safety of Herbal Medicines in Children. *Alternative Medicine - Update*. 2021. URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.94545> (date of access: 09.02.2023).

27. О.В. Матвєєва, О.П. Вікторов, І.О. Логвіна, В.П. Яйченя Управління післяреєстраційного нагляду ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України. *Раціональна фармакотерапія*. 2009. № 4(13) С. 9-14.

URL: <https://shorturl.at/uwxBW>

28. Ang, L., Lee, H. W., Kim, A., Lee, J. A., Zhang, J., & Lee, M. S. (2020). Herbal medicine for treatment of children diagnosed with COVID-19: A review of guidelines. *Complementary therapies in clinical practice*, 39, 101174. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101174>

29. Барало, І. В., Барало, Р. П., Вознюк, Т. О., & Лев, Р. О. (2021). Знеболення пацієнтів після малоінвазивних втручань з приводу сечокам'яної хвороби (Doctoral dissertation, ВНМУ імені МІ Пирогова).

URL: <https://shorturl.at/ghoS2>

30. Mishchenko O.Ya. (2020). Rational choice of mucoactive phytopreparations in pediatrics: complex pharmacological action, efficacy, safety. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6(110): 4450. doi 10.15574/SP.2020.110.44

31. Mishchenko O.Ya. (2020). The advantages of mucoactive phytopreparations for the treatment of bronchitis in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 3(107): 54\*58. doi 10.15574/SP.2020.107.54

32. Mishchenko O. Y. Mucoactive phytopreparations with ivy extract in pediatrics: efficacy, safety and economic feasibility. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2020. No. 7(111). P. 53–57. URL: <https://doi.org/10.15574/sp.2020.111.53> (date of access: 09.02.2023).

33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731694/>



34. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial / M. Ogal et al. *European Journal of Medical Research*. 2021. Vol. 26, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00499-6> (date of access: 09.02.2023).

35. Плаксивий, О. Г., Калуцький, І. В., Мазур, О. О., & Лудин, О. І. (2021). *Оптимізація консервативного лікування дітей на хронічний аденоїдит з використанням рослинного препарату Імунрет* (Doctoral dissertation, БДМУ).

36. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years / V. Popovych et al. *American Journal of Otolaryngology*. 2019. Vol. 40, no. 2. P. 265–273. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012> (date of access: 10.02.2023).

37. МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ «БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY" 2020

URL:

[http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/17463/1/KEP\\_2020\\_3\\_110.pdf](http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/17463/1/KEP_2020_3_110.pdf)

38. Sorokman T. V., Moldovan P. M. Evaluation of the effectiveness of the treatment of intestinal ascariasis in children. *ACTUAL INFECTOLOGY*. 2019. Vol. 7, no. 5. P. 264–268. URL: <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183706> (date of access: 09.02.2023).

39. Ященко К. ЛАБОРАТОРНИЙ КОНТРОЛЬ ПІД ЧАС ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТІЛА. 2022.

URL: <https://shorturl.at/cfC07>

40. Choonara I. Safety of herbal medicines in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2003. Vol. 88, no. 12. P. 1032–1033. URL: <https://doi.org/10.1136/adc.88.12.1032> (date of access: 10.02.2023).

41. Zhou, X., Fu, L., Wang, P., Yang, L., Zhu, X., & Li, C. G. (2021). Drug-herb interactions between *Scutellaria baicalensis* and pharmaceutical drugs: Insights from experimental studies, mechanistic actions to clinical applications. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 138, 111445. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111445>

42. Хайтович М.В. Рациональна фармакотерапія: видання лікаря практика. Стаття опублікована в номері: 1-2 (54-55)' 2020

URL: <https://rpht.com.ua/ua/archive>

43. Національний Фармацевтичний Університет. Кафедра фармакології та фармакотерапії. Види взаємодії лікарських засобів. Київ, 2020.

URL: <https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua/vidi-vzaiemodii-likarskih-zasobiv/> 2020

44. Suroowan S., Mahomoodally M. F. Herbal Medicine of the 21st Century: A Focus on the Chemistry, Pharmacokinetics and Toxicity of Five Widely Advocated Phytotherapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 19, no. 29. P. 2718–2738. URL: <https://doi.org/10.2174/1568026619666191112121330> (date of access: 17.01.2023).

45. Chrubasik-Hausmann S., Vlachojannis J., McLachlan A. J. Understanding drug interactions with St John's wort ( *Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018. Vol. 71, no. 1. P. 129–138. URL: <https://doi.org/10.1111/jphp.12858> (date of access: 17.01.2023).

46. Evaluation of Nigerian Medicinal Plants Extract on Human P-glycoprotein and Cytochrome P450 Enzyme Induction: Implications for Herb-drug Interaction / O. Amaeze et al. *Current Drug Metabolism*. 2021. Vol. 22, no. 14. P. 1103–1113. URL: <https://doi.org/10.2174/1389200223666211216142904> (date of access: 17.01.2023).

47. Yang L., Tsai T.-H. Neuroprotective effect and herbal-drug pharmacokinetic interaction of *Gastrodia elata* extract on valproic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 156. P. 113938. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113938> (date of access: 17.01.2023).

48. PXR as a mediator of herb–drug interaction / B. C. Hogle et al. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018. Vol. 26, no. 2. P. S26–S31. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.11.007> (date of access: 17.01.2023).

49. Білай, Іван Михайлович, et al. "Раціональна взаємодія лікарських засобів з урахуванням принципів фармакокінетики." *Міжнародний науковий журнал Науковий огляд* 1.64 (2020): 40-47.

URL:

<https://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/1978>

50. Fond G., Micoulaud-Franchi J.A., Brunel L. et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2015. 229(1–2). 12-20. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.006. URL: <https://shorturl.at/ryzIU>

51. Yeung, K. S., Gubili, J., & Mao, J. J. (2018). Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 32(10), 516–520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334243/>

52. Лазебнік. Підвищення комплаєнтності пацієнтів як одна з умов зниження антибіотикорезистентності та підвищення ефективності антихелікобактерної терапії. *РМЖ. Медичний огляд*. 2018;7(II);72–76.

URL: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Povyshenie\\_komplaentnosti\\_pacientov](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Povyshenie_komplaentnosti_pacientov) (дата звернення: 03.09.2020)

53. Compliance and correlated problem behavior in children: Effects of contingent and noncontingent reinforcement / M. F. Cataldo et al. *Analysis and Intervention in Developmental Disabilities*. 1986. Vol. 6, no. 4. P. 265–282. URL: [https://doi.org/10.1016/s0270-4684\(86\)80009-x](https://doi.org/10.1016/s0270-4684(86)80009-x) (date of access: 17.01.2023).

54. Інструкція до медичного застосування. URL: <https://compendium.com.ua/dec/261375>

55. Інструкція до медичного застосування. URL:  
<https://compendium.com.ua/dec/262616/>

56. Інструкція до медичного застосування.  
URL:<https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B7937%5D>

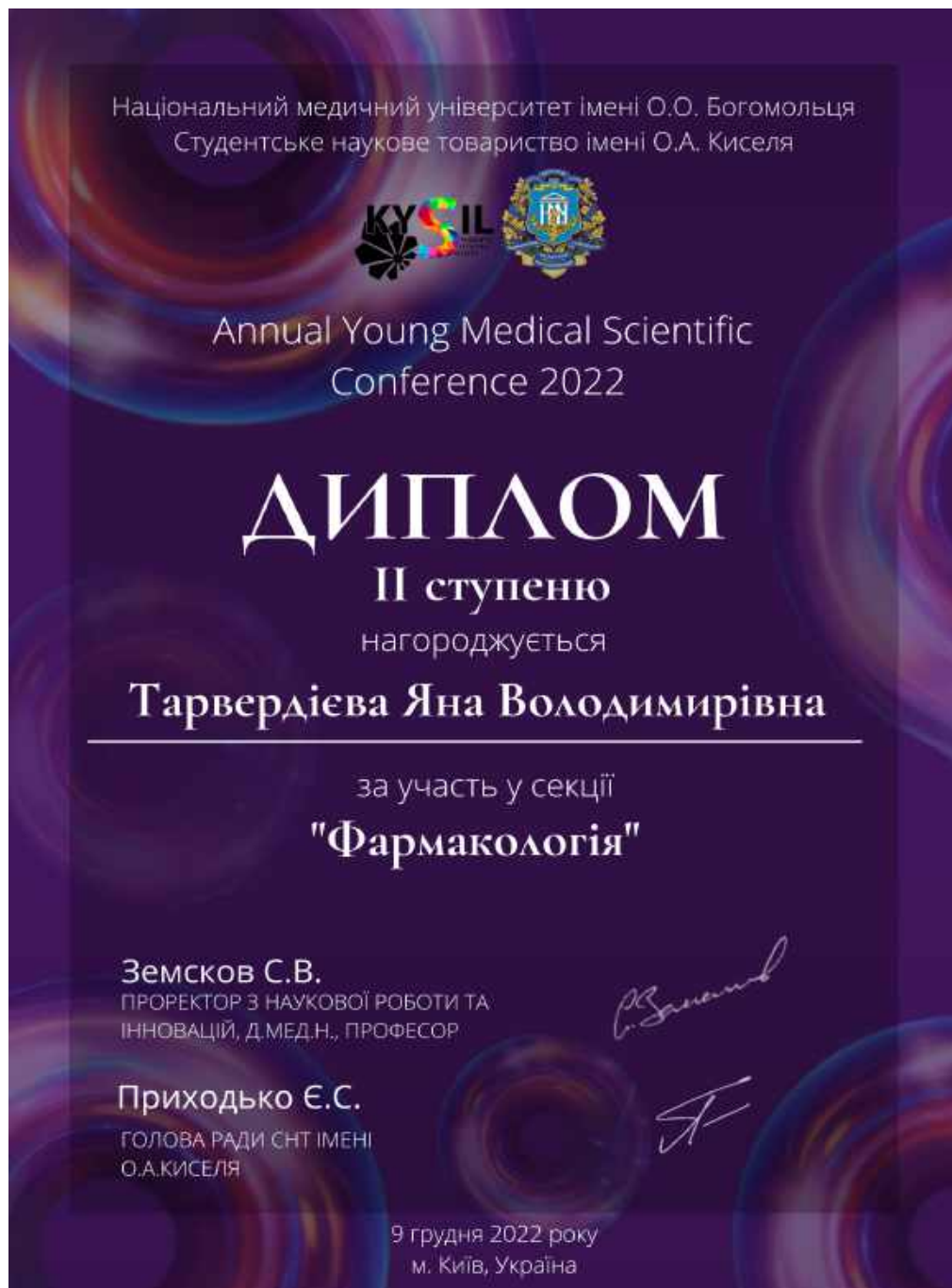
57. Інструкція до медичного застосування. URL:  
<https://compendium.com.ua/akt/68/3153/doxycyclinum>

58. Інструкція до медичного застосування. URL:  
<https://compendium.com.ua/dec/270610/>

## ДОДАТКИ

### Апробація результатів

1. Міжнародна конференція молодих науковців 2022 – Annual Young Scientific Conference (AYMS Conf) – 2022 (9 грудня 2022 р., в онлайн режимі). Доповідь на тему “Менеджмент ризиків взаємодії при застосуванні фітозасобів у дітей” (9 грудня 2022 р., м. Київ):



2. PLANTA+. НАУКА, ПРАКТИКА ТА ОСВІТА – PLANTA+. SCIENCE, PRACTICE AND EDUCATION (20 лютого 2023 р., в онлайн режимі). Доповідь на тему “Ризики взаємодії при застосуванні фітозасобів та лікарських засобів у дітей”:





3. VII Всеукраїнської універсиади з клінічної фармакології (12 квітня 2023 р., в дистанційному режимі). Доповідь на тему “Ризики взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей“:



5. Квітнева наукова сесія (17 квітня 2023 р., в онлайн режимі).  
Доповідь на тему “Ризики взаємодії фітозасобів та лікарських засобів у дітей“:

