

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 77, № 4
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИПЕНЬ–СЕРПЕНЬ
2022 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І
УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ**

Бабенко М. М. Розвиток публічного управління системою охорони здоров'я та фармації в Україні..... 3

Гала Л. О., Чубай А. О. Аналіз вітчизняного переліку безрецептурних лікарських засобів та розроблення підходів до його вдосконалення..... 12

Власенко І. О., Комаріда О. О., Даєтян Л. Л. Елементи Належної аптечної практики за реалізації фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет під час воєнного стану..... 20

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Даценко І. С., Кабачна А. В. Фармакоeconomic обґрунтування вибору схем специфічної терапії для лікування дорослих хворих на легеневу артеріальну гіпертензію..... 31

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Гавришчук Л. М., Горішній В. Я., Лесик Р. Б. Синтез дихлороацетамідів та вивчення їхньої протипухлинної активності..... 42

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Babenko M. M. Development of public administration of the health care system and pharmacy in Ukraine.. 3

Hala L. O., Chubai A. O. Analysis of the domestic list of OTC medicines and development of approaches to its improvement..... 12

Vlasenko I. O., Komarida O. O., Davtian L. L. Elements of Good Pharmacy Practice in the implementation of pharmaceutical care for patients with diabetes during the martial law..... 20

PHARMACOECONOMICS

Datsenko I. S., Kabachna A. V. Pharmacoeconomic justification of the choice of specific therapy schemes for the treatment of adult patients with pulmonary arterial hypertension..... 31

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Havryshchuk L. M., Horishny V. Ya., Lesyk R. B. Synthesis of dichloroacetamides and study of their anti-tumor activity..... 42

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Салій О. О., Саченко Є. В.,
Пальчевська Т. А., Страшний В. В.*
Сучасні шляхи доставки доксицикліну
та перспективи застосування у
фармації..... 50

*Тоziюк О. Ю., Кривов'яз О. В.,
Томашевська Ю. О., Воронкіна А. С.,
Крамар Г. І., Кудря В. В., Лесько М. Т.*
Антисептичні засоби: аналіз
асортименту, технології виготовлення
та використання..... 60

Остащенко Т. М., Луцька А. В.
Аналітичні дослідження наукових
публікацій на прикладі
«Фармацевтичного журналу» за
1959–2022 рр. щодо розроблення
складу та технології лікарських засобів
для лікування ранового процесу..... 75

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Филипюк О. М., Вишнеvsька Л. І.
Дослідження деяких фармакотехноло-
гічних, фізико-хімічних та фармаког-
ностичних властивостей фенхелю зви-
чайного (*Foeniculum vulgare*) плодів.... 84

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

*Saliy O. O., Sachenko Y. V.,
Palchevska T. A., Strashnyi V. V.*
Modern ways of doxycycline delivery
and prospects of application in
pharmacy.....

*Toziuk O. Yu., Kryvoviaz O. V.,
Tomashevska Yu. O., Voronkina A. S.,
Kramar H. I., Kudria V. V., Lesko M. T.*
Antiseptics: analysis of assortment,
technologies of compounding and
using.....

Ostashchenko T. M., Lutska A. V.
Analytical studies of scientific
publications of the pharmaceutical
journal for 1959–2022 regarding the
development of the composition and
technology of medicinal products for the
treatment of the wound process.....

**PHYTOCHEMICAL
RESEARCH**

Fylypiuk O. M., Vyshnevskaya L. I.
Study of some pharmacotechnological,
physico-chemical and pharmacognostic
properties of common fennel
(*Foeniculum vulgare*) fruit.....

**РОЗВИТОК ПУБЛІЧНОГО УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ТА ФАРМАЦІЇ В УКРАЇНІ****Ключові слова:** публічне управління, публічне адміністрування, охорона здоров'я, фармація, цілі, завдання, функціїМ. М. BABENKO (<https://orcid.org/0000-0003-1012-136X>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***DEVELOPMENT OF PUBLIC ADMINISTRATION OF THE HEALTH CARE
SYSTEM AND PHARMACY IN UKRAINE****Key words:** public administration, publicgovernment, health care, pharmacy, goals, tasks, functions

Дослідження публічного управління в галузі охорони здоров'я України являє сьогодні вельми перспективний напрям, зумовлений актуальною проблематикою, яку розглядають науковці таких напрямів як право, соціологія, державне управління тощо по-різному. Так, фахівці зі зазначених напрямів намагаються розкрити коло актуальних проблем у публічному управлінні, виявити причини їх існування і представити шляхи їх вирішення [1–6].

На жаль, науковцями з охорони здоров'я, зокрема фармації, представлено досить обмежену кількість праць, де розглядається як предмет дослідження публічне управління, тим паче відсутні комплексні дослідження з цієї тематики, які враховували б сучасні тенденції його розвитку.

Провідна роль системи охорони здоров'я та фармації, яка належить до соціальної сфери, безпосередньо впливає на економічну та соціальну складову суспільства і є ключовим фактором національної безпеки України.

Наразі соціально-економічні проблеми воєнного стану в Україні ставлять перед державою завдання створення умов, за яких реалізація права громадян на отримання доступних, якісних медичних і фармацевтичних послуг стане реальністю.

Мета дослідження – висвітлення сутності публічного управління, аналіз його етапів й історії виникнення та подальшого розвитку в системі охорони здоров'я та фармації України.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження – інформація, отримана у відповідних нормативно-правових актах, що регулюють основні засади публічного управління системою охорони здоров'я та фармації України.

Як інформаційні джерела використано дані онлайн-ресурсів щодо регуляторної політики у сфері охорони здоров'я України, інформаційні матеріали щодо сутності, теоретичного, наукового та суспільного підґрунтя виникнення публічного управління.

Під час виконання дослідження використано документальний, інформаційний, методи емпіричного дослідження (узагальнення, порівняння), вивчення документів тощо.

Результати дослідження та обговорення

Формування соціуму призвело до такої сфери людської діяльності як управління. На етапі розвитку держави виникла необхідність державного регулювання суспільного життя. Саме це стало рушійним фактором еволюції процесів управління.

Перші згадки щодо свідомого управління датуються до V–III тисячоліть до н.е. у древньому Єгипті та Шумері. У другій половині XX ст. популярності набула модель ідеальної бюрократії (Макс Вебер), і в кінці XX – на початку XXI ст. відбулось реформування систем управління багатьох країн світу, які замінили традиційні механізми на демократичні, що стало причиною прояву нових форм – публічного управління та публічного адміністрування, як двох напрямів діяльності людини [7].

Термін «публічне управління» вперше було згадано у працях англійського державного службовця Демонда Кілінга у 1972 році, який описував його як використання ресурсів задля досягнення пріоритетних цілей державної політики у найкращий спосіб [8].

Специфікою публічного управління є те, що воно, спираючись на державну владу, ґрунтується і забезпечується нею, а також поширюється на все суспільство і за його межі у сфері реалізації міжнародної і державної політики, оскільки сама держава шляхом законодавчої діяльності формує базові правила поведінки людей. Окрім того слід зазначити, що публічне управління діє систематично та безперервно, пов'язуючи функціонування таких структур, як механізм держави, державний апарат, державна служба [9–11].

Тобто публічне управління, як вважають ряд науковців, – це організуючий і регулюючий вплив держави на суспільну життєдіяльність людей з метою її впорядкування, збереження чи перетворення, опираючись на владну силу, яку обмежує дієвий суспільний контроль [5, 8].

Одночасно суб'єктом і об'єктом управління є колектив людей – громада села, міста, країни, а також суб'єкти громадського суспільства, зокрема недержавні організації, професійні, конфесійні, корпоративні та інші об'єднання.

Управлінською ланкою суб'єктів управління є органи публічного управління: інституції, обрані шляхом прямих виборів та їх виконавчі структури, посадові та службові особи, обрані шляхом прямих виборів тощо.

Наукового і практичного значення набуває відмінність понять «публічного управління» і «публічного адміністрування».

Публічне управління можна розглядати як владний вплив на життєдіяльність людей із боку органів державної влади, місцевого самоврядування та громадських організацій шляхом застосування системи механізмів (економічних, адміністративних, інформаційно-психологічних та ін.) задля досягнення мети розвитку суспільства.

Публічне адміністрування як складова публічного управління – це діяльність, яка чітко регламентована законодавством і пов'язана з реалізацією функцій управління способами, висвітленими в інституціях, регламентах і процедурах, та зосереджується на впровадженні у діяльність суспільства директив, розпоряджень, наказів тощо.

Публічне управління, як вважає більшість науковців, є одним із визначальних інститутів сучасного суспільства [10].

Основа публічного управління як спеціальна наукова теорія була закладена у роки незалежності України. Її характерною ознакою є сучасний міждисциплінарний тип науково-практичних навиків, притаманний суспільству інформаційно-цифрових знань.

Наукова теорія «Публічне управління» має ряд структурних складових: філософські засади, що визначають суб'єкт, об'єкт, предмет публічного управління, його сфери, сутність заперечень та зв'язки; основний понятійно-категоріальний апарат; концептуальні ідеї, що складають базові елементи теорії публічного управління. Слід наголосити на значущості методу публічного управління як моделювання та створення його теоретичної моделі, що дає змогу докладніше вивчити його властивості та розробити практичні рекомендації. Головний структурний компонент для вивчення

етапу та процесів публічного управління є арсенал наукових методів – адміністративних, екологічних та соціально-психологічних [10, 11].

Одним із найважливіших суб'єктів публічного управління виступає сфера охорони здоров'я і фармація зокрема, що відіграють надзвичайну роль у забезпеченні належного рівня життя громадян України.

Охорона здоров'я, зокрема фармація, – це діяльність, метою якої є організація та забезпечення доступного медичного й фармацевтичного обслуговування населення як ключового компонента національної безпеки держави. Можна стверджувати, це комплекс заходів, що здійснюються органами державної влади та органами місцевого самоврядування, їх посадовими закладами охорони здоров'я, медичними і фармацевтичними працівниками і громадянами з метою збереження та відновлення фізіологічних та психологічних функцій, оптимальної працездатності та соціальної активності людини при максимальній біологічно можливій індивідуальній тривалості її життя [13].

Враховуючи поточні та прогнозовані загрози національній безпеці та національним інтересам України, реформування системи охорони здоров'я і зокрема фармацевтичного сегмента здійснювалося здебільшого несистемно та охоплювало переважно фінансову складову [12–14].

Також не могли не позначитися на діяльності сучасної системи органів публічного управління в українській державності й оновлення в системі центральних органів виконавчої влади тощо. Суттєві зміни в управлінні охороною здоров'я на державному рівні, безумовно, призвели до серйозних позитивних змін у діяльності органів публічного управління галузю.

Одночасно питання визначення діяльності органів публічного управління системою охорони здоров'я, а тим паче фармацією, у вітчизняній фармацевтичній науці залишається малодослідженим. Більшою мірою це питання розглядали в основному вчені-правознавці, юристи, спеціалісти з державного управління. Серед них слід зазначити Ю. П. Битяка, В. Б. Авер'янова, Н. В. Волка, Б. О. Логвиненка, О. С. Ховпуна, О. П. Світличного, І. Б. Дудчака, О. Г. Стрельченка та багатьох інших. Серед медиків цю проблему вивчали Л. В. Матюха, Ю. В. Вороненко, Д. В. Карамішев, М. І. Хвесюк, І. І. Фуртак, М. Хобзей, В. В. Шафранський та ін. [15–20].

Водночас слід наголосити, що увагу сучасних дослідників в області фармації привертає один із фактів вдалої комунікації професійної і наукової громадськості, пацієнтських організацій та органів державної влади України, співпраця з розбудови системи оцінки медичних технологій [15].

Систему об'єктів публічного управління системою охорони здоров'я та фармації складають численні організації державної влади та підпорядковані їм суб'єкти.

Погоджуючись із позицією Б. О. Логвиненка, вважаємо за доцільне з метою визначення цілей і задач подальшого розвитку публічного управління в охороні здоров'я й фармації виокремити такі базові (основні) його функції: визначення конкретних шляхів реалізації нормативно-правових актів чинного медичного й фармацевтичного законодавства; отримання в умовах обмежених ресурсів оптимальної користі для пацієнта на основі впровадження методології оцінки медичних технологій; інтенсифікація електронного обігу даних в медичній та фармацевтичній діяльності; забезпечення загальнодоступності ресурсів державної та комунальної охорони здоров'я; поліпшення доступу пацієнтів до ефективних, безпечних та соціально доступних лікарських засобів в Україні [2].

Аналіз цілей вітчизняних органів публічного управління, зокрема в системі охорони здоров'я й фармації, дав змогу нам визначити нормативно-правові акти, що закріплюють їх правовий статус (таблиця).

Нормативно-правові акти України, що регулюють основні засади публічного управління

Нормативно-правові акти	Режим доступу
Конституція України. Прийнята Верховною Радою 28 червня 1995 року	Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 30. – С. 141
Основи законодавства України про охорону здоров'я. Закон України від 11 листопада 1992 року	Відомості Верховної Ради України. – 1993. – № 4. – С. 19
Про лікарські засоби. Закон України від 4 квітня 1996 р.	Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 22. – С. 86
Про забезпечення санітарного і епідемічного благополуччя населення. Закон України від 24 лютого 1994 р.	Відомості Верховної Ради України. – 1994. – № 27. – С. 218
Про місцеві державні адміністрації. Закон України від 9 квітня 1999 року	Відомості Верховної Ради України. – 1999. – № 20–21. – С. 190
Про місцеві самоврядування в Україні. Закон України від 21 травня 1997 року	Відомості Верховної Ради України. – 1997. – № 24. – С. 170
Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення. Закон України від 19 жовтня 2017 року	Відомості Верховної Ради України. – 2018. – № 5. – С. 31
Про підвищення доступності та якості медичного обслуговування у сільській місцевості. Закон України від 14 листопада 2017 року	Відомості Верховної Ради України. – 2018. – № 5. – С. 32
Про стан національної системи охорони здоров'я та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою. Наказ Президента України № 369/2021 від 18 серпня 2021 року (Рішення Ради Національної безпеки і оборони України від 30 липня 2021 року [Електронний ресурс])	https://www.president.gov.ua
Про стратегію сталого розвитку «Україна – 2020». Указ Президента України № 5 від 12 січня 2015 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/5/2015
Концепція розвитку системи громадського здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України № 1002-р від 30 листопада 2016 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/1002-2015
Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади. Постанова Кабінету Міністрів України № 442 від 10 вересня 2014 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/442-2014-n
Положення про Міністерство Охорони здоров'я України. Постанова Кабінету Міністрів України № 267 від 25 березня 2015 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/267-2015-n
Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Постанова Кабінету Міністрів України № 647 від 12 серпня 2015 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-n
Державна стратегія реалізації політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року. Постанова Кабінету Міністрів України № 1022 від 5 грудня 2018 року [Електронний ресурс]	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018
Деякі питання Державної санітарно-епідеміологічної служби. Постанова Кабінету Міністрів України № 348 від 29 березня 2017 року [Електронний ресурс]	http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/348-2017
Про затвердження Положення про Головне управління Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів в області, в місті Києві. Наказ Міністерства аграрної політики та продовольства України № 209 від 12 квітня 2017 року [Електронний ресурс]	http://zakon.rada.gov.ua
Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Постанова Кабінету Міністрів України № 854 від 28 липня 2021 року	Офіційний вісник України. – 2021. – № 67. – ст. 4230
Про затвердження відшкодування вартості лікарських засобів. Постанова Кабінету Міністрів України № 853 від 9 листопада 2016 року [Електронний ресурс]	http://zakon.rada.gov.ua

Нормативно-правові акти	Режим доступу
Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1300 [Електронний ресурс]	https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-%D0%BF#Text
Про схвалення Концепції реформи фінансування системи охорони здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України № 1013 від 30 грудня 2016 року	http://zakon.3.rada.gov.ua/laws/show/1013p-2016
Про схвалення Концепції охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року. Розпорядження Кабінету Міністрів України №1018-р від 27 грудня 2017 року	https://www.kmu.gov.ua
Про схвалення Концепції розвитку електронної охорони здоров'я. Розпорядження Кабінету Міністрів України № 1671-р від 28 грудня 2020 року	https://www.kmu.gov.ua
Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки. Наказ Міністерства здоров'я України № 769 від 13 вересня 2010 року [Електронний ресурс]	http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769html
Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я України на період до 2020 року. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 454 від 1 серпня 2011 року [Електронний ресурс]	http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_2011080/_454html
Про затвердження Порядку вибору лікаря, який надає первинну медичну допомогу та форми декларації про вибір лікаря, який надає первинну медичну допомогу. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 503 від 19 березня 2018 року	Офіційний вісник України № 23 від 23. 03. 2018 р.
Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 504 від 19 березня 2018 року [Електронний ресурс]	http://zakon.rada.gov.ua
Про утворення Державного підприємства «Електронне здоров'я». Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1597 від 14 грудня 2017 року [Електронний ресурс]	http://zakon.rada.gov.ua

Система суб'єктів публічного управління в сфері охорони здоров'я, включаючи фармацію, закріплюється у ст. 15 Основ Законодавства України про охорону здоров'я [1, 5]. До таких органів належать:

1. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України – центральний орган виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

2. Інші центральні органи виконавчої влади, які реалізують державну політику у сферах, пов'язаних зі забезпеченням охорони здоров'я (Національна служба здоров'я України (НЗСУ), Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками тощо).

3. Органи публічного управління регіонального рівня (Рада Міністрів АР Крим та місцеві державні адміністрації).

Публічне адміністрування у сфері охорони здоров'я, зокрема фармації, здійснюється через: ухвалення нормативно-правових актів, що регламентують медичну та фармацевтичну діяльність; забезпечення загальнодоступної медичної та фармацевтичної допомоги (екстрена медична допомога; первинна, спеціалізована та високоспеціалізована медична допомога та медична реабілітація, фармацевтична опіка), якості та її безпеки; визначення та забезпечення гарантованого державного обсягу медичних та фармацевтичних послуг, зокрема ліків, які сплачуються з державного бюджету; здійснення державного контролю і нагляду в галузі охорони здоров'я [13].

У системі забезпечення якості та безпеки медичних і фармацевтичних послуг розрізняють органічні та функціональні складові.

До органічних складових системи забезпечення якості та безпеки медичних і фармацевтичних послуг належать галузеві органи охорони здоров'я та фармації: Держав-

на служба України з лікарських засобів і контролю за наркотиками [21], Управління ліцензування та контролю якості надання медичної допомоги МОЗ України [22], Департамент фармацевтичної діяльності МОЗ України, Державний експертний центр МОЗ України [23], Управління (департаменти) і відділи охорони здоров'я обласних, міських, районних державних адміністрацій та міських виконавчих комітетів.

До функціональних складових відносять певні процеси, реалізація яких на практиці сприяє забезпеченню якості і безпеки медичних і фармацевтичних послуг (ліцензування, акредитація, стандартизація, атестація/сертифікація та оцінка медичних технологій).

У процесі розвитку та функціонування сучасна система публічного управління загалом і в охороні здоров'я та фармації зокрема, перебуває у безперервному стані трансформації. Це зумовлює потребу у всебічному узгодженні та законодавчому і нормативно-правовому забезпеченні складових системи, як органічних, так і функціональних, з урахуванням вимог сьогодення, а також перетворення її функціонування відповідно змінюваним економічним та суспільно-політичним обставинам.

Висновки

1. Визначено, що органами загальної компетенції в системі органів державного управління України є Верховна Рада, Кабінет Міністрів України, місцеві державні адміністрації, органи місцевого самоврядування. МОЗ України здійснює міжгалузеву компетенцію. Вкрай актуальним і важливим для України є необхідність вдосконалення державної політики у сфері охорони здоров'я й фармації відповідно до сучасних суспільних потреб, які здійснюють публічні органи управління та адміністрування.

2. Розглянуто теоретичні, методологічні та науково-практичні засади публічного управління й адміністрування в охороні здоров'я і фармації. Опрацьовано нормативно-правові акти, що регламентують основні засади публічного управління і закріплюють їх правовий статус.

3. Для вдосконалення публічного управління відповідно до актуальних суспільних очікувань необхідні сучасні навчальні програми для працівників сфери охорони здоров'я й фармації в системі післядипломної освіти, а також підготовка фахівців за другим (магістерським) рівнем вищої фармацевтичної освіти, зокрема за освітньо-професійною програмою «Оцінка технологій охорони здоров'я».

4. Перспективою подальших досліджень визначено теоретико-методологічний аналіз закономірностей і принципів системи публічного управління та регулювання у фармації за умов впровадження оцінки медичних технологій в Україні.

Список використаної літератури

1. Миколенко О. М. Ефективність публічного управління в сфері охорони здоров'я // *Правова держава*. – 2019. – № 35. – С. 44–53. <https://doi.org/10.18524/2411-2054.2019.35.181346>

2. Логвиненко Б. О. Публічне адміністрування сферою охорони здоров'я в Україні: теорія і практика: дис. ... д-ра юрид. наук: 12.00.07. – К., 2018. – 428 с.

3. Самофалов Д. О. Упровадження електронної системи охорони здоров'я як складник публічного управління охороною здоров'я: світовий досвід // *Державне управління та місцеве самоврядування*. – 2020. – Вип. 1 (44). – С. 92–99. <https://doi.org/10.33287/102012>

4. Кіщенко Д. І., Долгальова О. В. Публічне управління в Україні. Становлення за європейськими стандартами / III міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., березень 2013. – Режим доступу: http://mns.2013.3dn.ru/publ/sekcija_1

5. Волк Н. В., Світличний О. П. Адміністративно-правове регулювання фармацевтичної діяльності в Україні: шляхи вдосконалення: монографія. – К.: НУБіП України, 2018. – 185 с.

6. Книш С. В. Удосконалення публічного управління сферою охорони здоров'я в Україні: аналіз реформи та європерспективи // *Актуальні проблеми правознавства*. – 2019. – № 1 (17). – С. 34–39. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aprpr_2019_1_11

7. Саух Ю. П., Александров О. В. Публічне урядування: стан та тенденції розвитку / Публічне управління: шляхи розвитку: мат. наук.-практ. конф. за міжнар. участю (Київ, 26 листоп. 2014), у 2 т. / За наук. ред. Ю. В. Ковбасюка, С. А. Романюка, О. Ю. Оболенського. – К.: НАДУ, 2014. – Т. 1. – С. 44–66.

8. Keeling D. Management in Government. – London: Allen&Unwin, 1972. – С. 210. <https://doi.org/10.4324/9780203701690>

9. Волк Н. В. Система органів публічного управління фармацевтичною галуззю України // Междунар. науч. журнал Интернаука. Юридические науки. – 2017. – № 3 (3). – С. 7–11. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/mnjju_2017_3_3

10. Оболенський Ю. Ю. Публічне управління: цивілізаційний тренд, наукова теорія і напрям освіти / Публічне управління: шляхи розвитку: мат. наук.-практ. конф. за міжнар. участю (Київ, 26 листоп. 2014 р.): у 2 т. / За наук. ред. Ю. В. Ковбасюка, С. А. Романюка, О. Ю. Оболенського. – К.: НАДУ, 2014. – Т. 1. – С. 3–10.

11. Ховтун О. С. Мета, завдання та принципи державного управління фармацією // Вісник АПСВТ. – 2020. – № 1–2. – С. 53–63. <https://doi.org/10.33287/11207>

12. Книш С. В. Відносини у сфері охорони здоров'я України: адміністративно-правовий аспект: монографія. – К.: Освіта України, 2019. – 443 с.

13. Основи законодавства України про охорону здоров'я. Закон України від 19 листопада 1992 року № 2801–XII. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>

14. Указ Президента України від 18 серпня 2021 р. № 369/2021 «Про стан національної системи ОЗ та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою» (Рішення Ради нац. безпеки і оборони України від 30 липня 2021 р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/n0052525-21#Text>

15. Немченко А. С., Назаркіна В. М., Косяченко К. Л. Сучасні засади підготовки фахівців галузі за напрямом оцінки технологій охорони здоров'я // Оцінка технологій охорони здоров'я. – 2019. – № 1. – С. 5–7.

16. Оценка медицинских технологий: мировой опыт и развитие в Украине // Щотижн. Аптека. – 2021. – № 14. – С. 2.

17. Про затвердження Настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів. Наказ Міністерства здоров'я України № 593 від 29. 03. 2021 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua.portal/dn_20210329_593.html

18. Ховтун О. С. Адміністративно-правове забезпечення фармації в Україні: дис. ... д-ра юрид. наук: 12.00.07. – Тернопіль, 2021. – 489 с.

19. Русак Л. М. Державне регулювання фармацевтичної діяльності в Україні // Науковий Вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Юриспруденція. – 2018. – Т. 1, № 36 – Режим доступу: http://vestnik-pravo.mgu.od.ua/archive/juspradenc36/part_1/27.pdf

20. Стрельченко О. Г. Публічне адміністрування сферою обігу лікарських засобів: адміністративно-правове дослідження: монографія. – К.: НАВС. – 2020. – 442 с.

21. Портал електронних сервісів Міністерства економіки [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://my.gov.ua>

22. Платформа ефективного регулювання [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://regulation.gov.ua>

23. Державний експертний центр МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua>

References

1. Mykolenko O. M. Efektyvnist publichnoho upravlinnia v sferi okhorony zdorovia // Pravova derzhava. – 2019. – № 35. – С. 44–53. <https://doi.org/10.18524/2411-2054.2019.35.181346>

2. Lohvynenko B. O. Publichne administruvannia sferoiu okhorony zdorovia v Ukraini: teoriia i praktyka: dys. ... d-ra yuryd. nauk: 12.00.07. – К., 2018. – 428 s.

3. Samofalov D. O. Uprovadzhennia elektronnoi systemy okhorony zdorovia yak skladnyk publichnoho upravlinnia okhoronoiu zdorovia: svitovyi dosvid // Derzhavne upravlinnia ta mistseve samovriaduvannia. – 2020. – Vyp. 1 (44). – С. 92–99. <https://doi.org/10.33287/102012>

4. Kishenko D. I., Dolhalova O. V. Publichne upravlinnia v Ukraini. Stanovlennia za yevropeiskymy standartamy / III mizhnar. nauk.-prakt. internet-konf., berezen 2013. – Rezhym dostupu: http://mns.2013.3dn.ru/publ/sekcija_1

5. Volk N. V., Svitlychnyi O. P. Administratyvno-pravove rehuliuвання farmatsevtichnoi diialnosti v Ukraini: shliakhy vdoskonalennia: monohrafiia. – К.: NUBiP Ukrainy, 2018. – 185 s.

6. Knysh S. V. Udoskonalennia publichnoho upravlinnia sferoiu okhorony zdorovia v Ukraini: analiz reformy ta yevroperspektivy // Aktualni problemy pravoznavstva. – 2019. – № 1 (17). – С. 34–39. – Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/aprpr_2019_1_11

7. Saukh Yu. P., Aleksandrov O. V. Publichne uriaduvannia: stan ta tendentsii rozvytku / Publichne upravlinnia: shliakhy rozvytku: mat. nauk.-prakt. konf. za mizhnar. uchastiu (Kyiv, 26 lystop. 2014), u 2 t. / Za nauk. red. Yu. V. Kovbasiuka, S. A. Romaniuka, O. Yu. Obolenskoho. – К.: NADU, 2014. – Т. 1. – С. 44–66.

8. Keeling D. Management in Government. – London: Allen&Unwin, 1972. – S. 210. <https://doi.org/10.4324/9780203701690>
9. Volk N. V. Systema orhaniv publichnogo upravlinnia farmatsevychnoiu haluzziu Ukrainy // Mezhdunar. nauch. zhurnal Ynternauka. Yurydycheskye nauky. – 2017. – № 3 (3). – S. 7–11. – Rezhym dostupu: http://nbuv.gov.ua/UJRN/mnjju_2017_3_3
10. Obolenskyi Yu. Yu. Publichne upravlinnia: tsyvilizatsiinyi trend, naukova teoriia i napriam osvity / Publichne upravlinnia: shliakhy rozvytku: mat. nauk.-prakt. konf. za mizhnar. uchastiu (Kyiv, 26 lystop. 2014 r.): u 2 t. / Za nauk. red. Yu. V. Kovbasiuka, S. A. Romaniuka, O. Yu. Obolenskoho. – K.: NADU, 2014. – T. 1. – S. 3–10.
11. Khovtun O. S. Meta, zavdannia ta pryntsypy derzhavnoho upravlinnia farmatsiieiu // Visnyk APSVT. – 2020. – № 1–2. – S. 53–63. <https://doi.org/10.33287/11207>
12. Knysh S. V. Vidnosyny u sferi okhorony zdorovia Ukrainy: administratyvno-pravovyi aspekt: monohrafiia. – K.: Osvita Ukrainy, 2019. – 443 s.
13. Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorovia. Zakon Ukrainy vid 19 lystopada 1992 roku № 2801–XII. – Rezhym dostupu: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
14. Ukaz Prezydenta Ukrainy vid 18 serpnia 2021 r. № 369/2021 «Pro stan natsionalnoi systemy OZ ta nevidkladni zakhody shchodo zabezpechennia hromadian Ukrainy medychnoiu dopomohoiu» (Rishennia Rady nats. bezpeky i oborony Ukrainy vid 30 lystopada 2021 r.) [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/n0052525-21#Text>
15. Nemchenko A. S., Nazarkina V. M., Kosiachenko K. L. Suchasni zasady pidhotovky fakhivtsiv haluzi za napriamom otsinky tekhnolohii okhorony zdorovia // Otsinka tekhnolohii okhorony zdorovia. – 2019. – № 1. – S. 5–7.
16. Ocenka medycynskikh tekhologij: mirovoj opyt i razvitie v Ukraine // Shchotyzhn. Apteka. – 2021. – № 14. – S. 2.
17. Pro zatverdzhennia Nاستanovy z derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv. Nakaz Ministerstva zdorovia Ukrainy № 593 vid 29. 03. 2021 roku [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://moz.gov.ua/ua.portal/dn_20210329_593.html
18. Khovtun O. S. Administratyvno-pravove zabezpechennia farmatsii v Ukraini: dys. ... d-ra yuryd. nauk: 12.00.07. – Ternopil, 2021. – 489 s.
19. Rusak L. M. Derzhavne rehuliuвання farmatsevychnoi diialnosti v Ukraini // Naukovyi Visnyk Mizhnarodnoho humanitarnoho universytetu. Seriya: Yurysprudentsiia. – 2018. – T. 1, № 36 – Rezhym dostupu: http://vestnik-pravo.mgu.od.ua/archive/juspradenc36/part_1/27.pdf
20. Strelchenko O. H. Publichne administruvannia sferoiu obihu likarskykh zasobiv: administratyvno-pravove doslidzhennia: monohrafiia. – K.: NAVS. – 2020. – 442 s.
21. Portal elektronnykh servisiv Ministerstva ekonomiky [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://my.gov.ua>
22. Platforma efektyvnoho rehuliuвання [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://regulation.gov.ua>
23. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.dec.gov.ua>

Надійшла до редакції 5 серпня 2022 р.
Прийнято до друку 12 серпня 2022 р.

М. М. Бабенко (<https://orcid.org/0000-0003-1012-136X>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

РОЗВИТОК ПУБЛІЧНОГО УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ФАРМАЦІЇ В УКРАЇНІ

Ключові слова: публічне управління, публічне адміністрування, охорона здоров'я, фармація, цілі, завдання, функції

А Н О Т А Ц І Я

Дослідження публічного управління у сфері охорони здоров'я України є вельми перспективним напрямом, зумовленим проблематикою публічного управління в галузі.

Науковцями з охорони здоров'я, зокрема фармації, представлено досить мало праць, де розглядається як предмет дослідження публічне управління медичною галуззю, відсутні комплексні дослідження з цієї тематики, які враховували б сучасні тенденції його розвитку.

Метою дослідження є висвітлення сутності публічного управління, аналіз його етапів і історії виникнення та подальшого розвитку в сфері охорони здоров'я України. Як об'єкт дослідження було обрано інформацію, отриману у відповідних нормативно-правових актах, що регулюють основні засади публічного управління охороною здоров'я. Інформаційними джерелами слугували дані онлайн-ресурсів про формування державної політики в сфері охорони здоров'я в Україні, інформаційні матеріали щодо сутності, теоретичного, наукового та суспільного підґрунтя виникнення публічного управління. Використано документальний, інформаційний, методи емпіричного дослідження (узагальнення, порівняння), вивчення документів.

Розглянуто теоретичні, методологічні та науково-практичні засади публічного управління в охороні здоров'я України. Опрацьовано нормативно-правові акти, що регламентують основні засади публічного управління в охороні здоров'я, визначають цілі органів публічного управління і закріплюють їх правовий статус.

Визначено, що вкрай актуальним і важливим для України є необхідність вдосконалення політики у сфері охорони здоров'я відповідно до сучасних потреб, яку здійснюють публічні органи управління.

Для вдосконалення публічного управління відповідно до оновлених суспільних очікувань необхідні сучасні навчальні програми для працівників сфери охорони здоров'я в системі післядипломної освіти, а також підготовка фахівців за другим (магістерським) рівнем вищої фармацевтичної освіти, зокрема за освітньо-професійною програмою «Оцінка технології охорони здоров'я».

M. M. Babenko (<https://orcid.org/0000-0003-1012-136X>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

DEVELOPMENT OF PUBLIC ADMINISTRATION OF THE HEALTH CARE SYSTEM AND PHARMACY IN UKRAINE

Key words: public administration, public government, health care, pharmacy, goals, tasks, functions

A B S T R A C T

The study of public administration in the field of health care system of Ukraine is a very promising direction due to the problems of public administration in the field.

Healthcare scientists, in particular pharmacy, have presented quite a few works where public administration of the medical industry is considered as a subject of research. There are no comprehensive studies on this topic that would take into account the current trends in its development.

The purpose of the study is to highlight the essence of public administration, analyze its stages and the history of its emergence and further development in the field of health care of Ukraine. The object of the study is information from relevant legal acts regulating the basic principles of public health care management. The information sources were data from online resources about the formation of state policy in the field of protection in Ukraine, informational materials about the essence, theoretical, scientific and social basis of the emergence of public administration. Documentary, informative, empirical research methods (generalization, comparison), document study were used for the research.

The theoretical, methodological and scientific and practical principles of public administration in health care of Ukraine are considered. Normative legal acts have been developed that regulate the basic principles of public administration in health care, determine the goals of public administration bodies and establish their legal status.

It was determined that the need to improve the policy in the field of health care system, in accordance with modern needs, which is carried out by public administration bodies, is extremely relevant and important for Ukraine.

To improve public administration in accordance with updated public expectations, modern training programs for health care workers in the post-graduate education system are needed, as well as the training of specialists at the second (master's) level of higher pharmaceutical education, in particular, the educational and professional program «Health Technology Assessment».

Електронна адреса для листування з автором: babenko.mi@gmail.com

(Бабенко М. М.)

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО ПЕРЕЛІКУ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА РОЗРОБЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО ЙОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ

Ключові слова: фармацевтичний ринок України, лікарські засоби, перелік безрецептурних препаратів, маркетинговий аналіз, протоколи фармацевта, відповідальне самолікування

L. O. HALA (<https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>),A. O. CHUBAI (<https://orcid.org/0000-0002-5973-2762>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***ANALYSIS OF THE DOMESTIC LIST OF OTC MEDICINES AND DEVELOPMENT OF APPROACHES TO ITS IMPROVEMENT**

Key words: pharmaceutical market of Ukraine, medicines, list of over-the-counter medicines, marketing analysis, protocols of pharmacists, responsible self-medication

В останні десятиліття, зважаючи на здобутки медичної та фармацевтичної науки й практики, суттєво змінюється психологія споживача товарів аптечного асортименту, тому кожен громадянин прагне зайняти активну позицію щодо власного здоров'я. Розповсюдженню самолікування, як складової охорони здоров'я, на практиці сприяють такі чинники як підвищення загального рівня медичної грамотності, поліпшення якості життя населення і його тривалості, розвиток ринку лікарських засобів (ЛЗ). У розвинених країнах вирішенням зазначених потреб суспільства стало формування концепції відповідального самолікування, що передбачає окрім вільного використання споживачами ефективних і безпечних ЛЗ безрецептурного відпуску, також їхню відповідальність за результати лікування. Згідно з вимогами Належної аптечної практики, проголошеної Спільною настановою Міжнародної фармацевтичної федерації та Всесвітньої організації охорони здоров'я (2011 р.), фахівці аптечних закладів мають допомагати пацієнтам раціонально використовувати ЛЗ, надавати необхідну інформацію та зрозумілі рекомендації задля досягнення максимальної користі від лікування [1]. За цих обставин фармацевт, у межах своєї соціальної функції, має допомогти прийняти правильне рішення з оптимального вибору ЛЗ або ж, у разі потреби, спрямувати пацієнта до лікаря, тобто забезпечити кожному відвідувачу аптечного закладу належну фармацевтичну опіку.

Усі цивілізовані країни законодавчо визначають правила роздрібної реалізації ЛЗ та переліки препаратів, що належать до двох основних категорій відпуску – рецептурні та безрецептурні (ОТС, від англ. over-the-counter drugs). Критерії визначення категорій відпуску ЛЗ в Україні регламентовано наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 17. 05. 2001 р. № 185 [2].

Зважаючи на вказане, соціально важливим є визначення пріоритетних підходів до формування переліку безрецептурних ЛЗ в Україні. Питання самолікування та оптимізації використання ОТС-препаратів розглянуто в наукових працях Немченко А. С., Царьової К. О. [3], Ривак Т. Б., Денисюк О. А. [4], Заремби Н. І., Зіменковського А. Б. [5], Гудзенка О. П., Барнатович С. В. [6], Городецької І. Я., Чухрай І. Л. [7] й інших. Так, автори досліджували причини розповсюдження самолікування і порушення правил рецептурного відпуску ліків, ставлення до самолікування здобувачів вищої медичної освіти, роль реклами у разі вибору безрецептурних препаратів для самолікування, використання протоколів фармацевта для забезпечення належної фармацевтичної опіки тощо.

Метою дослідження стало розроблення сучасних організаційних підходів до формування асортименту Переліку безрецептурних ЛЗ в Україні для забезпечення належного рівня надання фармацевтичної допомоги.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були переліки безрецептурних ЛЗ, затверджені наказами МОЗ України впродовж 2010–2019 рр.; Перелік препаратів, дозволених до відпуску без рецепта (за даними Державного реєстру ЛЗ України, станом на лютий 2022 р.) (далі – Перелік безрецептурних ЛЗ (2022 р.)); протоколи фармацевта. Використано методи маркетингового аналізу, аналітико-порівняльний, системний, графічний та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Формування асортименту безрецептурних ЛЗ в аптечних закладах здійснюється відповідно до нормативно-правових документів із регулювання фармацевтичної діяльності, зокрема наказу МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів». На першому етапі дослідження, зважаючи на безперервні зміни номенклатури у зв'язку з проведенням державної реєстрації (перереєстрації) препаратів на фармацевтичному ринку, проаналізовано частоту оновлення чинних переліків безрецептурних ЛЗ. У табл. 1 подано дані щодо динаміки питомої ваги ОТС-препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку протягом тривалого періоду, починаючи з 2010 р. до 2022 р. [8, 9].

Т а б л и ц я 1

Порівняльний аналіз кількості номенклатурних позицій безрецептурних препаратів в абсолютному та відносному показниках у динаміці років

№	Вихідні дані наказів МОЗ України	Кількість ЛЗ за даними реєстрації	Кількість безрецептурних ЛЗ у переліках	Питома вага безрецептурних ЛЗ, %
1	Від 06. 12. 2010 р. № 1081	14 305	3 725	26,0
2	Від 03. 02. 2012 р. № 78	13 160	3 755	28,5
3	Від 26. 02. 2013 р. № 166	13 244	3 430	25,9
4	Від 06. 05. 2014 р. № 303	13 161	3 285	25,0
5	Від 18. 05. 2015 р. № 283	12 874	3 172	24,6
6	Від 19. 01. 2017 р. № 41	13 132	3 114	23,7
7	Від 02. 04. 2018 р. № 599	11 316	3 019	26,7
8	Від 18. 04. 2019 р. № 876	12 524	2 961	23,6
9	Станом на 16. 02. 2022 р. (за даними Держреєстру ЛЗ)	13 863	2 936	21,2

За результатами проведеного аналізу вказаних Переліків препаратів, які дозволялося відпускати з аптек та їх структурних підрозділів без рецепта лікаря, за досліджуваний період встановлено, що на фармацевтичному ринку України кількість безрецептурних ЛЗ у натуральних одиницях зменшується щороку, а також знижується і їхня питома вага від кількості зареєстрованих препаратів. Зазначена тенденція також підтверджується у структурі продажу рецептурних і безрецептурних ЛЗ у грошовому і натуральному виразі за результатами аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку в 2016–2021 рр. Так, протягом указаного періоду частка споживання населенням препаратів безрецептурного відпуску знизилася з 42,5% до 37,3% у грошовому вираженні та з 63,2% до 56,4% – у натуральному, водночас зросла питома вага в структурі

продажу рецептурних препаратів із 57,5% до 62,8% у грошовому та з 36,8% до 43,6% у натуральному виразі [10].

Така особливість, на нашу думку, пов'язана з підвищенням вимог до ліків при встановленні категорії їх відпуску, необхідністю цілеспрямованого попередження неконтрольованого самолікування серед населення і його негативних проявів, спробами регулювання промоційної активності фармацевтичних компаній-виробників та реклами безрецептурних ЛЗ в інформаційному просторі. Отже, в Україні протягом останніх років зберігається тенденція до поступового зростання частки рецептурних препаратів у загальній структурі обсягів продажу ліків. Водночас міжнародний ринок ОТС-препаратів збільшується, зокрема в Європі прогнозується щорічне зростання обсягів у грошовому вираженні на рівні 4,19%, оскільки саме ця категорія ЛЗ постає доступним варіантом для забезпечення відповідального самолікування населення [11].

На другому етапі нашого дослідження здійснено порівняльний маркетинговий аналіз Переліку безрецептурних ЛЗ, затвердженого чинним наказом МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876, та Переліку безрецептурних ЛЗ (2022 р.) [9]. Розподіл безрецептурних препаратів за складом свідчить, що в обох переліках частка монопрепаратів (62,3% і 63,0% відповідно) та комбінованих засобів (37,7% і 37,0%) практично однакова. Підсумки аналізу зазначених переліків ОТС-препаратів за класифікаційними АТС-групами подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Розподіл безрецептурних лікарських засобів за класифікаційною системою АТС

Код	АТС-група	Частка препаратів, %	
		наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876	на 16. 02. 2022 р. (за даними Держресстру ЛЗ)
A	Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм	22,4	22,3
B	Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез	1,4	1,1
C	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	5,9	5,8
D	Дерматологічні засоби	12,4	12,8
G	Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	4,8	4,4
H	Препарати гормонів для системного застосування	0,2	0,2
J	Протимікробні засоби для системного застосування	1,6	0,9
L	Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби	1,1	1,1
M	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	6,9	7,4
N	Засоби, що діють на нервову систему	12,6	11,6
P	Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти	0,7	0,6
R	Засоби, що діють на респіраторну систему	23,7	24,7
S	Засоби, що діють на органи чуттів	1,2	1,1
V	Різні засоби	0,4	0,3
	АТС-код не визначено	4,7	5,7
Усього		100,0	100,0

Результати порівняння одержаних показників питомої ваги для окремих АТС-груп безрецептурних препаратів свідчать про відсутність суттєвої різниці (у межах $\pm 1,0\%$) між двома переліками (2019 р. і 2022 р.), тобто зберігаються певні підходи під час відбору ЛЗ до категорії відпуску таких, які можуть реалізовуватися споживачеві без рецепта лікаря. Широко представлені ЛЗ таких АТС-кодів, як А, D, N, R, користуються значним попитом серед населення. Так, за результатами дослідження вітчиз-

няних науковців, найчастіше споживачі звертаються до аптечного закладу з метою самолікування за такими групами ОТС-препаратів – від болю у горлі (55,0%); знеболювальні (48,0%); при нежиті (45,0%); при дисфункції шлунково-кишкового тракту (37,0%); при кашлі (34,0%); вітаміни й мікроелементи (25,0%) тощо [4].

У подальшому проаналізовано обрані Переліки безрецептурних ЛЗ стосовно розподілу за країнами-виробниками ОТС-препаратів (рис. 1) та лікарськими формами (рис. 2).

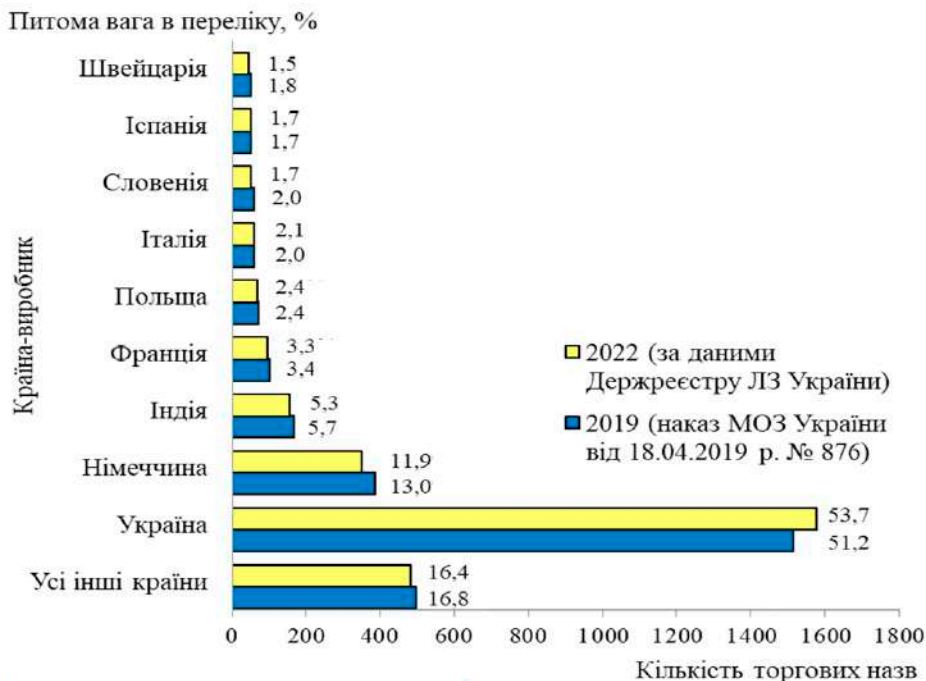


Рис. 1. Розподіл безрецептурних лікарських засобів за країнами-виробниками

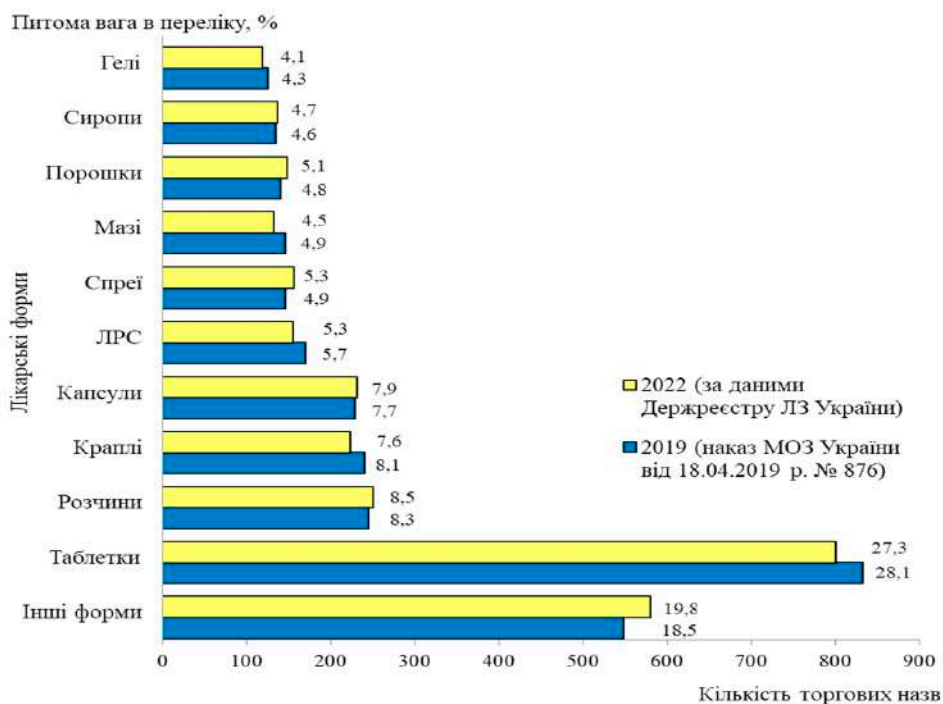


Рис. 2. Розподіл безрецептурних лікарських засобів за лікарськими формами

Отримані результати аналізу за країнами-виробниками свідчать про наступне: частка ЛЗ вітчизняного виробництва достатньо висока й становить 51,2% у 2019 р. та 53,7% 2022 р. – зростання несуттєве. Закордонні ОТС-препарати в чинному Переліку безрецептурних ЛЗ 2019 р. представлені 48 країнами, а найбільшу частку серед них займають засоби з Німеччини (13,0%), Індії (5,7%), Франції (3,4%), Польщі (2,4%) та Італії (2,0%). У Переліку безрецептурних ЛЗ (2022 р.) загальна кількість країн-виробників становить 46, при цьому більшість торгових назв ОТС-препаратів поставляється переважно з тих же країн світу, що і раніше, лише з незначною зміною їхньої питомої ваги на національному фармацевтичному ринку.

Стосовно порівняння Переліків безрецептурних ЛЗ за формами випуску слід зазначити, що їхня питома частка в 2019 р. та 2022 р. практично не змінилася. Так, за даними рис. 2, переважну більшість становлять таблетки (27,3% і 28,1%), розчини (8,5% і 8,3%), краплі (7,6% і 8,1%), капсули (7,9% і 7,3%). Інші лікарські форми з незначною питомою вагою представлено каплетами, гумками, лаками, шампунями, еліксирами, бальзамами, пінками тощо. Одержані результати свідчать про відносну стабільність на вітчизняному ринку ліків із питань співпраці з іноземними фармацевтичними компаніями та підтримки балансу асортиментних позицій.

На останньому етапі дослідження визначено проблемні, на нашу думку, аспекти чинного Переліку безрецептурних ЛЗ (наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876), що потребують детального вивчення та пошуку підходів до їх вирішення при запровадженні в повсякденну роботу аптечних закладів наступної редакції переліку ОТС-препаратів.

Так, з урахуванням даних Державного реєстру ЛЗ України стосовно терміну дії реєстраційного посвідчення серед торгових назв зазначеного вище переліку виявлено 234 назви препаратів, термін реєстрації яких закінчився у 2019–2022 рр. і не був за різних обставин подовжений заявником [12]. Як приклад, Алка-Зельтцер, табл. шип. № 10, Німеччина (термін реєстрації до 03. 09. 2019 р.); Баралгін, табл. № 10, № 20, Індія (до 21. 06. 2021 р.); Вагінорм-С, табл. вагін. 250 мг № 6, Німеччина (19. 06. 2019 р.); Гівалекс, спрей для ротової порожнини, 50 мл, Франція (до 15. 05. 2020 р.); Длянос, спрей назальний 0,1% 10 мл, Швейцарія (до 22. 08. 2019 р.) і ще багато інших. Отже, відсоток ліків, термін реєстрації яких станом на лютий 2022 р. скінчився, становить близько 8%. Також слід визнати, що для вітчизняних ЛЗ важливою причиною відсутності вчасної перереєстрації постає факт того, що окремі підприємства-виробники з 2014 р. опинилися на тимчасово окупованих територіях України (ФФ КП «Луганська обласна «Фармація»», м. Луганськ; ТОВ «Стирлбіофарм», м. Горлівка Донецької обл.).

Нами встановлено, що чинний Перелік безрецептурних ЛЗ включає 43 цілковитих повтори торгових назв за міжнародною непатентованою назвою, формою випуску, заявником, країною-заявником, виробником і країною-виробником. Тобто, список ОТС-препаратів фактично є меншим на 43 позиції, наприклад Анаферон (номери в переліку 151 і 152, табл. № 20, ТОВ «Матеріа Медика-Україна», Україна, ЗАТ Сантоніка, Литва); Біфон® Скін (номери в переліку 395 і 396, розчин нашкірний 1% 15 або 35 мл, Дермафарм АГ, Німеччина, мібе ГмбХ Арцнайміттель, Німеччина); Волвіт® (номери в переліку 612 і 613, табл., вкриті оболонкою, 5 мг № 10, Кусум хелтхкер ПВТ. ЛТД., Індія).

Виявлено торгові назви, які згідно з Державним реєстром ЛЗ України належать до рецептурної групи. Так, «умови відпуску: за рецептом» зазначено, наприклад, для таких препаратів як Ноофен, табл. 250 мг № 20, АТ «Олайнфарм», Латвія; Нуклео Ц.М.Ф. форте, капс. № 30, Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія; Пірацетам, капс. 0,4 г № 30 і № 60, АТ «Фармак», Україна; Соннікс, табл. 15 мг № 30, ТОВ «Астрафарм», Україна [12].

Враховуючи одержані результати аналізу двох Переліків безрецептурних ЛЗ (2019 р. і 2022 р.) та виявлені при його проведенні проблемні питання щодо номенклатурних позицій, пропонуємо організаційні підходи, доцільні у разі оновлення

чинного переліку, що дасть змогу у перспективі забезпечити належну якість надання фармацевтичної опіки та умови для відповідального самолікування населення:

– обов'язковий щорічний перегляд Переліку безрецептурних ЛЗ у зв'язку з безперервним процесом реєстрації та перереєстрації ЛЗ для забезпечення відповідності асортиментним позиціям на фармацевтичному ринку;

– обов'язкове оновлення Переліку безрецептурних ЛЗ паралельно зі внесенням змін до Протоколів фармацевта, зважаючи на взаємопов'язаність при використанні цих нормативних документів, оскільки одним із розділів кожного з протоколів є Перелік ЛЗ, які відпускаються без рецепта, для симптоматичного лікування;

– поступовий перехід, як варіант, до ведення електронного реєстру безрецептурних препаратів в Україні з відкритим доступом до нього для використання як фахівцями системи охорони здоров'я, так і громадянами.

Висновки

1. Проаналізовано в динаміці років у абсолютному та відносному показниках кількість номенклатурних позицій Переліків ЛЗ, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів, протягом 2010–2022 рр. від загальної кількості зареєстрованих препаратів в Україні. Встановлено тенденцію до зниження кількості безрецептурних ліків та обсягів їх продажу в грошовому і натуральному вираженні за останні роки.

2. Здійснено порівняльний маркетинговий аналіз чинного Переліку безрецептурних ЛЗ, затвердженого наказом МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876, та Переліку безрецептурних ЛЗ (за даними Державного реєстру ЛЗ України, станом на лютий 2022 р.) за складом, АТС-групами, країнами-виробниками, лікарськими формами. За результатами встановлено перевагу частки ліків вітчизняного виробництва (понад 50%), а серед іноземних виробників слід зазначити Німеччину, Індію, Францію, Польщу. Виявлено, що серед лікарських форм безрецептурних ЛЗ найбільш поширені таблетки, розчини, краплі, капсули.

3. Виявлено недоліки в чинному Переліку ЛЗ, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів (наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876), зокрема наявність ЛЗ, термін дії реєстраційного посвідчення яких скінчився у 2019–2022 рр.; дублювання окремих позицій; присутність торгових назв, що мають відпускатися за рецептом лікаря.

4. Запропоновано для подальшого наукового розроблення та впровадження в практику низку організаційних підходів, що сприятимуть належному формуванню вітчизняного переліку безрецептурних ЛЗ та його раціональному використанню споживачами для реалізації можливостей відповідального самолікування.

5. Результати виконаних досліджень можуть бути використані під час формування сучасної нормативно-правової бази в Україні, що регулює питання організації обігу безрецептурних ЛЗ на фармацевтичному ринку.

Список використаної літератури

1. Good Pharmacy Practice. Joint FIP/WHO Guidelines on GPP: Standards for quality of pharmacy services. FIP/WHO. 2011. – URL: https://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf

2. Наказ МОЗ України від 17. 05. 2001 р. № 185 «Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0464-01#Text>

3. Немченко А. С., Царьова К. О., Падецька Л. В. Дослідження сучасних проблем рецептурного відпуску лікарських засобів в Україні / Формування національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики: мат. V Всеукр. наук.-освітньої internet конф., м. Харків, 12–13 березня 2019 р. – С. 60–70.

4. Ryvak T., Denysiuk O. Public opinion study on the role of advertising in choice of non-prescription drugs for self-treatment // Pharmacia. – 2019. – V. 66, N 3. – P. 135–140. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35075>

5. Заремба Н. І., Зіменковський А. Б. Ставлення до процесу самолікування здобувачів вищої медичної освіти на до- та післядипломному етапі (згідно з результатами соціологічного дослідження) // Фармац. часопис. – 2018. – № 3. – С. 94–99. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9323>

6. Гудзенко О. П., Барнатович С. В. Експертна оцінка стану рецептурного відпуску лікарських засобів на регіональному фармацевтичному ринку та напрями його удосконалення // Фармац. журн. – 2016. – № 3–4. – С. 5–11.

7. Городецька І. Я., Чухрай І. Л. Стан організації відпуску ліків з аптеки: погляд фармацевтичних працівників // Фармац. часопис. – 2021. – № 3. – С. 50–56. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12433>

8. Нормативно-правова база України. – URL: <http://rada.gov.ua>.

9. Наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які випускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>

10. Кірсанов Д. Аптечний продаж за підсумками 2021 р.: фармринок продовжує зростання, перевищуючи очікування експертів // Еженедельник Аптека. – 2022. – № 02 (1323). – URL: <https://www.apteka.ua/article/625683>

11. Europe over the counter drugs market – forecasts from 2021 to 2026. – URL: <https://www.marketresearch.com/Knowledge-Sourcing-Intelligence-LLP-v4221/Europe-Counter-Drugs-Forecasts-14695142/>

12. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf>

References

1. Good Pharmacy Practice. Joint FIP/WHO Guidelines on GPP: Standards for quality of pharmacy services. FIP/WHO. 2011. – URL: https://www.fip.org/files/fip/WHO/GPP%20guidelines%20FIP%20publication_final.pdf

2. Nakaz MOZ Ukrainy vid 17. 05. 2001 r. № 185 «Pro zatverdzhennia kryteriiv vyznachennia katehorii vidpusku likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0464-01#Text>

3. Nemchenko A. S., Tsarova K. O., Padetska L. V. Doslidzhennia suchasnykh problem retsepturnoho vidpusku likarskykh zasobiv v Ukraini / Formuvannia natsionalnoi likarskoj polityky za umov vprovadzhennia medychnoho strakhuvannia: pytannia osvity, teorii ta praktyky: mat. V vseukr. nauk.-osvitnoi internet konf., m. Kharkiv, 12–13 bereznia 2019 r. – S. 60–70.

4. Ryvak T., Denysyuk O. Public opinion study on the role of advertising in choice of non-prescription drugs for self-treatment // Pharmacia. – 2019. – V. 66, N 3. – P. 135–140. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35075>

5. Zaremba N. I., Zimenkovskiy A. B. Stavlennia do protsesu samolikuvannia zdobuvachiv vyshchoi medychnoi osvity na do- ta pisljadiplomnomu etapi (zghidno z rezul'tatamy sotsiolohichnoho doslidzhennia) // Farmats. chasopys. – 2018. – № 3. – S. 94–99. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9323>

6. Hudzenko O. P., Barnatovych S. V. Ekspertna otsinka stanu retsepturnoho vidpusku likarskykh zasobiv na rehiohalmomu farmatsevychnomu rynku ta napriamy yoho udoskonalennia // Farmats. zhurn. – 2016. – № 3–4. – S. 5–11.

7. Horodetska I. Ya., Chukhray I. L. Stan orhanizatsii vidpusku likiv z apteky: pohliad farmatsevychnykh pratsivnykiv // Farmats. chasopys. – 2021. – № 3. – S. 50–56. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12433>

8. Normatyvno-pravova baza Ukrainy. – URL: <http://rada.gov.ua>.

9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18. 04. 2019 r. № 876 «Pro zatverdzhennia Pereliku likarskykh zasobiv, dozvolenykh do zastosuvannia v Ukraini, yaki vidpuskaiutsia bez retseptiv z aptek ta yikh strukturnykh pidrozdiliv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>

10. Kirsanov D. Aptechnyi prodazh za pidsumkamy 2021 r.: farmrynok prodovzhuie zrostannia, perevyshchuiuchy ochikuvannia ekspertiv // Ezhenedelnyk Apteka. – 2022. – № 02 (1323). – URL: <https://www.apteka.ua/article/625683>

11. Europe over the counter drugs market – forecasts from 2021 to 2026. – URL: <https://www.marketresearch.com/Knowledge-Sourcing-Intelligence-LLP-v4221/Europe-Counter-Drugs-Forecasts-14695142/>

12. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf>

Надійшла до редакції 20 липня 2022 р.

Прийнято до друку 8 серпня 2022 р.

Л. О. Гала (<https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>),

А. О. Чубай (<https://orcid.org/0000-0002-5973-2762>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО ПЕРЕЛІКУ БЕЗРЕЦЕПТУРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА РОЗРОБЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО ЙОГО ВДОСКОНАЛЕННЯ

Ключові слова: фармацевтичний ринок України, лікарські засоби, перелік безрецептурних препаратів, маркетинговий аналіз, протоколи фармацевта, відповідальне самолікування

А Н О Т А Ц І Я

В останні десятиліття кожен громадянин прагне зайняти активну позицію щодо власного здоров'я. Такі чинники як підвищення загального рівня медичної грамотності, поліпшення якості життя населення, розвиток ринку лікарських засобів сприяють розповсюдженню самолікування. Вирішенням зазначених потреб суспільства стало формування концепції відповідального самолікування, що передбачає,

зокрема, вільне використання споживачами ефективних і безпечних лікарських засобів безрецептурного відпуску.

Метою дослідження стало розроблення сучасних організаційних підходів до формування Переліку безрецептурних лікарських засобів в Україні для забезпечення належного рівня надання фармацевтичної допомоги.

Об'єктами дослідження були переліки безрецептурних лікарських засобів, затверджені наказами МОЗ України впродовж 2010–2019 рр.; Перелік препаратів, дозволених до відпуску без рецепта (за даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на лютий 2022 р.); протоколи фармацевта. Використано методи маркетингового аналізу, аналітико-порівняльний, системний, графічний та узагальнення.

На підставі аналізу вказаних Переліків безрецептурних препаратів, чинних в Україні у відповідні роки (2010–2022 рр.), встановлено, що на фармацевтичному ринку щорічно знижується їх кількість у натуральних одиницях і питома вага від кількості зареєстрованих ліків (з 26,0% до 21,2%).

За результатами порівняльного маркетингового аналізу чинного Переліку безрецептурних лікарських засобів (наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876) та Переліку безрецептурних лікарських засобів (за даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на лютий 2022 р.) виявлено лише несуттєві відмінності при розподілі асортиментних позицій за складом, класифікаційними АТС-групами, країнами-виробниками, лікарськими формами.

Визначено недоліки чинного Переліку безрецептурних лікарських засобів, такі як наявність у ньому лікарських засобів, термін реєстрації яких скінчився у 2019–2022 рр.; дублювання окремих позицій; присутність торгових назв рецептурної групи.

З огляду на результати виконаного дослідження запропоновано організаційні підходи, що сприятимуть належному формуванню наступної редакції вітчизняного Переліку безрецептурних лікарських засобів та його раціональному використанню фармацевтами і споживачами для реалізації можливостей відповідального самолікування. Результати досліджень можуть бути використані під час формування сучасної нормативно-правової бази в Україні, що регулює питання організації обігу безрецептурних лікарських засобів на фармацевтичному ринку.

L. O. Hala (<http://orcid.org/0000-0002-0086-2706>),

A. O. Chubai (<https://orcid.org/0000-0002-5973-2762>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF THE DOMESTIC LIST OF OTC MEDICINES AND DEVELOPMENT OF APPROACHES TO ITS IMPROVEMENT

Key words: pharmaceutical market of Ukraine, medicines, list of over-the-counter medicines, marketing analysis, protocols of pharmacists, responsible self-medication

A B S T R A C T

In recent decades, every citizen tries for an active position regarding his own health. Such factors as improving the general level of medical literacy and quality of life of the population, developing of pharmaceutical market contribute to the spread of self-medication. The formation of the concept of responsible self-medication, which includes the free use by consumers of effective and safe over-the-counter (OTC) medicines has been the solution to the specified needs of society.

The purpose of the study was to develop modern organizational approaches to the formation of the List of OTC medicines in Ukraine to ensure the proper level of pharmaceutical care.

The objects of the study were the Lists of OTC medicines approved by orders of the Ministry of Health of Ukraine during 2010–2019; the register of medicines allowed to be dispensed without a prescription (according to the State Register of Medicines of Ukraine, as of February 2022); protocols of the pharmacist. The methods of marketing analysis, analytical-comparative, systematic, graphic and method of generalization were used.

Based on the analysis of the Lists of OTC medicines valid in Ukraine in the relevant years (2010–2022), it was established that the number of OTC medicines and the specific weight of it in the registered drugs on the pharmaceutical market decrease annually (from 26.0% to 21.2%).

According to the results of the comparative marketing analysis of the current List of OTC medicines (order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 18, 2019 N 876) and the register of OTC medicines (according to the State Register of Drugs of Ukraine, as of February 2022), only insignificant differences were found in the distribution of assortment items by composition, ATC classification, countries of origin, dosage forms.

Deficiencies of the current List of OTC medicines were identified, such as the presence of medicines with expired registration in 2019–2022; duplication of positions; the presence of trade names of the prescription group.

According to the results of the research, organizational approaches that will contribute to the proper formation of the next edition of the domestic List of OTC medicines and its rational use by pharmacists and consumers to realize the possibilities of responsible self-medication are proposed. The results of the research can be used in the formation of a legal framework in Ukraine, which regulates the circulation of OTC medicines on the pharmaceutical market.

Електронна адреса для листування з автором: hala.liliia@gmail.com

(Гала Л. О.)

I. O. VLASENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент, здобувач,
O. O. KOMARIDA² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

L. L. DAVTIAN¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

ЕЛЕМЕНТИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ ЗА РЕАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ

Ключові слова: цукровий діабет, гуманітарна катастрофа, воєнний стан,
фармацевтична допомога, фармацевт, препарати інсуліну, Належна аптечна практика

I. O. VLASENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

O. O. KOMARIDA² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

L. L. DAVTIAN¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

ELEMENTS OF GOOD PHARMACY PRACTICE IN THE IMPLEMENTATION OF PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES DURING THE MARTIAL LAW

Key words: diabetes, humanitarian disaster, state of martial law, pharmaceutical care, pharmacist,
insulins, Good Pharmacy Practice

Сьогодні система охорони здоров'я України функціонує в умовах воєнного стану [1]. Гуманітарна криза значно впливає на надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет (ЦД), перевантажує та ускладнює прогнозування її доступності [2]. Воєнні дії, комендантська година, руйнування лікарень, аптек та пріоритет лікування травм та інфекційних захворювань перешкоджають належному доступу хворих до лікування ЦД та його ускладнень [3]. Пацієнти з ЦД зазнають труднощів в отриманні цукрознижувальних лікарських засобів (ЛЗ), включно препаратів інсуліну (ІП), глюкометрів та тест-смужок, тому хворі не можуть забезпечити відповідний самоконтроль рівня глікемії. Тягар ЦД під час надзвичайних ситуацій часто не враховується, а існуючі стандарти медичної допомоги не розроблено для таких надзвичайних ситуацій, тому проблеми хворих ЦД не вирішуються належним чином [4, 5].

Під час збройного конфлікту країни стикаються зі серйозною нестачею людських ресурсів, при цьому кількість медичних працівників, які мають підготовку й досвід у галузі діабетології, обмежена [6]. Отже, під час гуманітарних катастроф, особливо воєнних дій, відбувається перенавантаження медичних спеціалістів [2, 4].

Тому в умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтів, а в деяких випадках вони залишаються єдиними працівниками охорони здоров'я, які доступні для пацієнта. Міжнародна федерація фармацевтів/International Pharmaceutical Federation (FIP) звертає увагу на важливу і відповідальну роль фармацевта під час гуманітарних криз у розроблених документах: «Роль фармацевта в надзвичайній ситуації» (FIP Statement of policy Role of the pharmacist in disaster management) [7] та «Реагування на катастрофи: рекомендації для фармацевта» (Responding to disasters: Guidelines for pharmacy) [8].

Сьогодні в Україні часто саме фармацевти беруть на себе відповідальність за надання допомоги пацієнтам у надзвичайних ситуаціях, але вони мають бути підготовлені та навчені для здійснення такої діяльності, що забезпечить обслуговування пацієнтів відповідно стандартів Належної аптечної практики (НАП). Однак на сьогодні не існує розроблених стандартів надання фармацевтичної допомоги в умовах воєнного стану. Тому актуально дослідити мультіаспектно міжнародні рекомендації та наукову літературу щодо діяльності фармацевтів у діабетологічній допомозі хворим цієї нозології.

Мета роботи – проаналізувати законодавчі зміни, які відбулись у фармацевтичному забезпеченні хворих на ЦД під час воєнного стану. З урахуванням аналізу міжнародних рекомендацій та результатів наукових досліджень сформулювати рекомендації для фармацевтів для надання фармацевтичної допомоги хворим на ЦД згідно зі стандартами НАП в умовах воєнного стану з позицій практичної фармації.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження: нормативна база України щодо фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД; Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення; міжнародні рекомендації та результати наукових досліджень щодо надання діабетологічної допомоги населенню під час гуманітарних катастроф, зокрема збройних конфліктів; міжнародні рекомендації для хворих на ЦД в умовах гуманітарних криз за допомогою PubMed, Medline, Embase і Global Health тощо. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнюючий методи.

Результати дослідження та обговорення

Під час надзвичайних ситуацій (природні катаклізми, стихійні лиха, збройні конфлікти) світова спільнота допомагає країнам, які потерпають від таких криз, подолати їх катастрофічні наслідки.

Сьогодні гуманітарна допомога, в тому числі і для хворих на ЦД, значних обсягів надходить від урядових і громадських організацій багатьох країн у координації з МОЗ України [9]. Фармацевтичні працівники задіяні в логістиці доставки ЛЗ та виробів медичного призначення від отримання, зберігання, розподілу до відпуску. Тому дуже своєчасним є український переклад «Рекомендацій щодо пожертвування ліків»/«Guidelines for medicine donations» ВООЗ, що опубліковано під науковою редакцією директора зі взаємодії з регуляторними органами корпорації «Артеріум» доктора фармацевтичних наук Сура С. В. [10]. Для популяризації рекомендацій серед практичних фармацевтичних спеціалістів наводимо вибірково фрагменти документа, які можуть бути використані фармацевтами (лікарями) для поліпшення ефективності системи управління ЛЗ та медичними виробами, що надходять у вигляді гуманітарної допомоги (рисунок).



Рис. Вибіркові фрагменти документа «Рекомендації щодо пожертвування ліків»

Під час гуманітарних криз хворі на ЦД (особливо ЦД 1 типу) є однією з найуразливіших груп населення, так як вони застосовують життєзберігаючі ЛЗ, відсутність яких призводить до смерті. Тому, згідно з Бостонською декларацією (2019 р.), однією з цілей для запобігання катастрофічних наслідків гуманітарних катастроф для хворих на ЦД є універсальний доступ до інсуліну, інших основних препаратів та діагностики для контролю глікемії та артеріального тиску в умовах гуманітарних криз [11].

Проаналізовано актуальні документи щодо фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД в Україні. Встановлено, що в умовах воєнного стану ПІ відпускають як за електронним рецептом, так і за паперовим [12]. Це важливо, враховуючи можливу відсутність функціонування системи щодо електронного рецепту, який вже було впроваджено в країні до введення воєнного стану.

Під час гуманітарних криз виникає відсутність того чи іншого виду ПІ. Тому для спрощення отримання ПІ, які є в наявності, введено новий наказ МОЗ України щодо виписування та відпуску ПІ не за торгової назвою, а за визначеною класифікацією: 1) інсулін людський генно-інженерний короткої дії, середньої дії; 2) аналог інсуліну ультракороткої дії; 3) аналог інсуліну тривалої дії; 4) комбіновані інсуліни (людський генно-інженерний 30/70, аналоговий інсулін 30/70). Лікарям дозволено виписувати рецепти на ПІ на місяць лікування. Під час виписування та відпуску ПІ лікарі та фармацевти мають надавати пацієнтам консультативну медичну та фармацевтичну допомогу (зокрема інформацію щодо торгових назв ПІ, які пацієнту можуть відпустити в аптечному закладі (у разі наявності), згідно з виписаним рецептом [13]. Цим наказом підвищується роль та відповідальність аптечного працівника при обслуговуванні хворих на ЦД. Тому актуальним є проаналізувати та узагальнити інформацію щодо ПІ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення відповідно до останнього Реєстру ЛЗ, які відшкодовуються (від 18. 02. 2022 р.) [14], за класифікацією АТС з урахуванням тривалості дії ПІ [15]. Ця згрупована інформація допоможе практичним фармацевтам здійснювати відпуск ПІ хворим на ЦД згідно з чинним законодавством (табл. 1).

До 15. 07. 2022 р. держава здійснювала повне відшкодування вартості ПІ (доплата з пацієнтів не стягувалась) [16], але на сьогодні Уряд повернув механізм відшкодування вартості ПІ [17], що діяв до введення змін. Механізм передбачає, що реімбурсація вартості ПІ в рамках програми медичних гарантій для аптечних закладів, які мають договори з Національною службою здоров'я України, та для пацієнтів буде здійснюватись безоплатно або з доплатою з боку пацієнта згідно зі встановленою категоризації інсулінозалежних пацієнтів [18].

Одночасно МОЗ України повідомляє, що пацієнти можуть отримати безкоштовно ПІ, які надійшли як гуманітарна допомога у визначених обласних центрах (лікарнях, складах). Це стосується всіх препаратів, внесених до Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації, зокрема таблетованих форм цукрознижувальних ЛЗ.

Зазвичай перевод хворого на інший вид ПІ відбувається у стаціонарі, але в умовах збройного конфлікту ця можливість обмежена. Тому дуже актуальною для працівників галузі охорони здоров'я стала «Інструкція зі заміни препаратів інсуліну в надзвичайних ситуаціях», що розроблено міжнародною організацією The Diabetes Disaster Response Coalition у 2022 р. (доступна українська версія). Оригінальний документ затверджено Американською діабетичною асоціацією (American Diabetes Association), Ендокринологічним товариством (The Endocrine Society) та JDRF (Type 1 Diabetes Research Funding and Advocacy) [19].

Препарати інсуліну, що підлягають реімбурсації, в розрізі тривалості дії (2022 р.)

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Торгова назва	Дія		
			початок	пік	тривалість
<i>Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, швидкої дії (A10A B)</i>					
Ультракороткої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін аспарт	Новорапід Флекспен	через 5–15 хв	через 1 год	4–5 год
	Інсулін лізпро	Хумалог			
	Інсулін глюлізін	Епайдра			
Короткої дії	Інсулін людини	Актрапід НМ Актрапід НМ Флекспен Генсулін Р Інсуман Рапід Фармасулін Н Хумодар Р 100Р	через 20–30 хв	через 2–4 год	5–6 год
<i>Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, середньої тривалості дії (A10A C)</i>					
Середньої дії	Інсулін людини	Протафан НМ Протафан НМ Флекспен Генсулін Н Інсуман Базал Фармасулін Н NP Хумодар Б100Р	через 2 год	через 6–10 год	12–16 год
<i>Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, тривалої дії (A10A E)</i>					
Тривалої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін гларгін 100 ОД/мл	Лантус Солостар Айлар	через 1–2 год	не виражений	до 29 год
	Інсулін гларгін 300 ОД/мл	Тожео Солостар			до 36 год
	Інсулін детемір	Левемір Флекспен			до 24 год
Подовженої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін деглюдек	Тресіба Флекстач	через 30–90 хв	відсутній	більше 42 год
Комбінація інсуліну подовженої дії (аналоги інсуліну людини) з ліраглутидом	Інсулін деглюдек та ліраглутид	Ксалтофай	Такі ж, як у аналогів інсуліну подовженої дії та ліраглутиду		
Комбінація інсуліну подовженої дії (аналог інсуліну людини) з ліксисенатидом	Інсулін гларгінта ліксисенатид	Соліква	Такі ж, як у аналогів інсуліну подовженої дії та ліксисенатидом		
<i>Комбінації інсулінів середньої та тривалої дії з інсулінами швидкої дії (A10A D)</i>					
Комбінації інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів	Інсулін людини	Мікстард 30 НМ Мікстард 30 НМ Флекспен Генсулін М 30 Інсуман Комб 25 Фармасулін Н 30/70 Хумодар К25 100Р	Такі ж, як в інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів		
Комбінації аналогів ультракороткої дії	Інсулін аспарт	Новомікс 30 Флекспен	Такі ж, як в аналогів інсуліну ультракороткої дії і НПХ-інсулінів		
	Інсулінлізпро	Хумалог Мікс 25			
Комбінації аналогів подовженої та ультракороткої дії	Інсуліна деглюдек та інсулін аспарт	Райзодег Флекстач	Такі ж, як у аналогів інсуліну подовженої дії і аналогів інсуліну ультракороткої дії		

Згідно з цими рекомендаціями, хворі на ЦД 1 типу мають пріоритет для отримання ІІ, тому що навіть кілька годин перерваної інсулінотерапії можуть призвести до небезпечного для життя діабетичного кетоацидозу. У разі надзвичайної ситуації під час переходу на інший вид інсуліну рекомендується зменшити дозу інсуліну на 20%, щоб уникнути гіпоглікемії. Це може призвести до короткочасної, легкої гіперглікемії, поки пацієнт не повернеться до звичайної рутини та режиму інсуліну. Ці рекомендації призначені для використання лише в умовах надзвичайної ситуації, коли пацієнти не мають змоги дотримуватися свого звичайного режиму, в умовах обмежених можливостей моніторингу глюкози в крові, або не мають доступу до призначених їм ІІ. Документ допомагає не тільки українським лікарям, але й медичним спеціалістам в інших країнах надавати медичну допомогу хворим на ЦД – біженцям з України, тому що у цьому документі зазначено ІІ і вітчизняного виробника. У цьому контексті Міжнародною федерацією фармацевтів (FIP) розроблено документ «Еквівалентність лікарських засобів, зареєстрованих в Україні та інших країнах», в якому також представлено інформацію щодо еквівалентності цукрознижувальних ЛЗ українського виробництва препаратом, які в обігу інших країн [20].

Фахівцям доцільно ознайомитися з рекомендаціями щодо застосування ІІ за надзвичайних ситуацій, які розроблено в Австралії [21]. Ці рекомендації знаходяться в компетенції лікаря, тому фармацевтам як членам мультидисциплінарної діабетологічної команди важливо поширювати вищезазначені документи при взаємодії з лікарями (елемент НАП). Фармацевтична допомога включає консультування пацієнта, який починає використання іншого виду ІІ. Фармацевт при відпуску іншого виду інсуліну (у разі відсутності ІІ, який хворий застосовував до цього) має наголосити, що дуже важливо контролювати рівень глюкози в крові після зміни ІІ. Крім того, пацієнту рекомендують бути на зв'язку зі своїм медичним персоналом, пити достатньо рідини та розуміти, як запобігти та лікувати гіпоглікемію та гіперглікемію.

Під час гуманітарних криз (воєнного стану) особливої важливості набуває питання зберігання ІІ, оскільки може бути перервано постачання електроенергії, тепла тощо.

Фармацевт має звернути увагу на правильне зберігання: запас ІІ має зберігатися за температури +2–8 °С і не піддаватися заморожуванню, в захищеному від світла місці. Флакони з інсуліном або шприц-ручки, які використовують для щоденних ін'єкцій, можуть зберігатися за кімнатної температури (до +30 °С) упродовж 28 днів [22].

Відповідно до нових досліджень, під час зберігання ІІ у холодильнику вдома, існує ризик піддати його дії низьких температур, що може зменшити його ефективність, на це треба звернути увагу у разі відповідних температур у кризових ситуаціях (морозна зима) [23].

Також необхідно розглянути інші умови – високу температуру (жарке літо). Наприклад, у Східній Африці більша частина населення не має холодильників, тому, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, слід розробити інші способи безпечного зберігання ІІ у цьому разі. Флакони можна зберігати за кімнатної температури (20–25 °С). Треба звернути увагу на те, що ІІ, які використовують, слід зберігати за кімнатної температури і ніколи не занурювати у воду (для зниження температури). Занурення інсуліну у воду після того, як флакон проколото, несе високий ризик забруднення, що призводить до втрати ефективності та ймовірності спричинення ін'єкційних абсцесів [24].

У попередній роботі авторів, у якій сформульовано рекомендації для фармацевтів у разі відпуску ІІ та поради хворим на ЦД щодо зберігання ІІ, вже наведено до-

слідження щодо експериментів зі зберіганням ІІ в різних природних умовах [22]. Так, після одного року зберігання ІІ за кімнатної температури в темному місці він втратив тільки 10% своєї активності [25]. На 14–18% знижується активність ІІ за температури зберігання +32 °С – +37 °С [26]. Визначення рекомендованого терміну придатності ІІ базується більше на занепокоєнні щодо його стерильності, чим активності дії [27]. Шість тижнів зберігання флаконів з інсуліном у напівпористому глиняному горщику в пустельних умовах не спричинило явної втрати активності та біодоступності інсуліну [28].

В умовах воєнних дій підвищується можливість необхідної евакуації з дому. Інколи це потребує термінового реагування. При собі у людини має бути необхідний набір речей. Хворі на ЦД мають особливі потреби, тому фармацевт має бути обізнаний щодо комплектування «кризової діабетичної» сумки, щоб правильно проконсультувати пацієнта. Тому що, як зазначено вище, фармацевт може бути єдиним спеціалістом у медичній галузі, який доступний для хворого. Відсутність життєво необхідних речей у пацієнта може призвести до виникнення у нього критичних станів і навіть призвести до летального наслідку.

Згідно з рекомендаціями Association of Diabetes Care & Education Specialists, які адаптовані American Association of Clinical Endocrinologists, хворим на ЦД необхідно підготуватися до екстреної ситуації, одним із елементів підготовки є пакування «кризової діабетичної» сумки [29], що може заощадити час, коли дійсно необхідно буде скористатися. Заздалегідь підготовчий процес забезпечить більш адекватний підхід до комплектування сумки.

Після аналізу літератури, інформації сайтів відповідної тематики та адаптації до національних особливостей сформульовано основні елементи «кризової діабетичної» сумки, які умовно можна розподілити на інформаційний компонент та запас витратних матеріалів для лікування та контролю ЦД. Вміст «кризової діабетичної» сумки можна зберігати в зручній для транспортування водонепроникній сумці або контейнері. Інформація щодо медичного стану особи має зберігатися в герметичному поліетиленовому пакеті. Кількість витратних матеріалів для лікування та контролю ЦД необхідно розрахувати щонайменше на 1–2 тижні (табл. 2) [30].

Т а б л и ц я 2

Вміст «кризової діабетичної» сумки хворого на цукровий діабет у разі евакуації з дому

Персональна інформація хворого на ЦД щодо його медичного стану
<ul style="list-style-type: none"> • Копії рецептів на рецептурні препарати, включно інсуліни. При необхідності також копії рецепту для лікування (корекції) очей • Зазначити тип діабету • Інші захворювання, алергії та попередні операції • Назви ліків (не тільки для лікування ЦД), дози та час їх прийому. Доцільно записати адресу (номер телефону) аптеки, в якій зазвичай отримують ліки • Виписка щодо лікування ЦД із медичної картки чи виписка зі стаціонару, в яких зазначено рекомендовані ліки (якщо це можливо) • Копія останнього результату лабораторного аналізу, включно глікований гемоглобін (HbA1c) • Прізвище, номер телефону та адреса лікаря (сімейного/ендокринолога) • Номери телефонів і адреси електронної пошти родичів, друзів, колег, включно іногородні контакти • Копія договору медичного страхування (якщо є), копія договору з сімейним лікарем (якщо є) • Копія посвідчення особи з фотографією • Готівка • У разі використання помпової терапії додатково вказати: марку, модель і серійний номер інсулінової помпи або CGM; номер телефону виробника помпи, якщо знадобиться замінити пристрій

Запас витратних матеріалів для лікування та контролю ЦД (на 2 тижні)
<ul style="list-style-type: none"> • Інсулін і шприци для ін'єкції • Глюкометр • Додаткові батареї для глюкометра та інсулінової помпи • Ланцети та проколювальні пристрої • Глюкагон • Тест-смужки для визначення кетону в сечі • Пероральні цукрознижувальні препарати та інші ліки, які застосовують • Спиртові серветки (антисептик) • Цукор (таблетки глюкози) у достатній кількості для лікування гіпоглікемії • Углеводні продукти. Рационально мати солодкі сухофрукти, які не займають багато місця, але мають значне вуглеводне наповнення • Комплектуючі для інсулінової помпи та пристрої для введення • Важливо! Навіть якщо пацієнт знаходиться на помповій терапії, доцільно мати додатково шприци та інсуліни для базисно-болусної терапії (інсулін короткої та середньої/тривалої дії) у разі неможливості продовжити помпову терапію (пошкодження помпи, відсутність комплектуючих, батарейки тощо) • Бутильована вода • Олівець і блокнот для запису рівня цукру в крові, результатів інших тестів і будь-яких нових ознак/симптомів • Засоби першої допомоги, такі як бинти, ватні тампони та антибіотичні гелі/креми • Додатковий одяг, включаючи шкарпетки та білизну. Важливо слідкувати за ступнями, щоб уникнути розвитку їх ускладнень (рани, трофічні виразки тощо) • Мобільний телефон і зарядні пристрої для телефону і помпи, включаючи акумулятор • Ліхтарик і батарейки

Необхідно проінформувати хворого на ЦД, що у надзвичайних ситуаціях не потрібно викидувати ПІ, навіть якщо вони зберігалися в невідповідних умовах та термін закінчився, бо в екстрених випадках можна їх використовувати. Треба знати, що для зберігання ПІ не можна використовувати сухий лід та ПІ не можна заморожувати [29].

Доцільно хворому на ЦД носити браслет чи іншу форму ідентифікації (кулон тощо) щодо наявності ЦД (Я маю цукровий діабет / Цукровий діабет 1 тип / Я потребую інсуліну), особливо це важливо для дитини.

Незайвим буде нагадати хворому на ЦД, що дуже важливо (життєво необхідно), особливо під час воєнних дій, коли обстановка може змінитися будь-якої миті, **ОБОВ'ЯЗКОВО** мати при собі в достатній кількості цукор (глюкозу тощо) для купування гіпоглікемії.

Висновки

1. Встановлено особливості фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД в умовах воєнного стану. Хворі на ЦД можуть отримати в аптечних закладах ПІ та таблетовані цукрознижувальні ЛЗ, які підлягають реімбурсації вартості в рамках програми медичних гарантій (безоплатно або з доплатою з боку пацієнта), або безкоштовно ПІ, які надійшли як гуманітарна допомога, в обласних центрах визначених лікарень. Підкреслено важливість користування міжнародними рекомендаціями у разі отримання ліків як гуманітарної допомоги.

2. Проаналізовано та узагальнено інформацію щодо ПІ, які підлягають реімбурсації відповідно до останнього Реєстру ЛЗ, за класифікацією АТС з урахуванням тривалості дії. Ця інформація важлива для практичного використання аптечними працівниками при відпуску ПІ згідно з нововведеним наказом щодо відпуску ПІ за класифікацією по тривалості дії.

3. В умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтичних працівників, тому на вимогу часу, з урахуванням міжнародних рекомендацій та результатів на-

укових досліджень сформульовано рекомендації для фармацевтів з метою надання фармацевтичної допомоги хворим на ЦД згідно з Належною аптечною практикою в умовах воєнного стану з позицій практичної фармації. Застосування рекомендацій в практичній діяльності фармацевта сприятиме поліпшенню медичного та фармацевтичного забезпечення хворих на ЦД в період гуманітарної кризи. Враховуючи воєнний стан в Україні, доцільно застосовувати як у разі навчання фармацевтичних працівників, так і пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Указ Президента України від 24. 02. 2022 р. № 64/2022 «Про введення воєнного стану в Україні», затвердженого Законом України від 24. 02. 2022 р. № 2102-IX (зі змінами). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/341/2022#n2>
2. *Власенко І. О., Комаріда О. О., Давтян Л. Л.* Вивчення потреб та фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет під час воєнного стану // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 22–32. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.03>
3. *Crocker T. F., Brown L., Lam N. et al.* Information provision for stroke survivors and their carers // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – V 11, N 11. – CD001919. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001919.pub4>
4. *Kehlenbrink S., Smith J., Ansbro É. et al.* The burden of diabetes and use of diabetes care in humanitarian crises in low-income and middle-income countries // *Lancet. Diabetes and endocrinology. Series. Diabetes in humanitarian crises.* – 2019. – N 7 (8). – P. 638–647. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30082-8)
5. Вплив небезпечних екологічних і техногенних факторів на здоров'я населення Східної України. – 2022. – URL: <https://r2p.org.ua/wp-content/uploads/2022/05/analitichnij-zvit-shhodo-vplivu-nebezpechnih-ekologichnih-i-tehnogennih-faktoriv-na-zdorovya-naselennya-shidno%D1%97-ukra%D1%97ni-povna-versiya.pdf>
6. *Микитюк М., Караченцев Ю.* Менеджмент пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів в умовах збройного конфлікту // *Міжн. ендокрин. журн.* – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 203–207. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1172>
7. FIP Statement of policy. Role of the pharmacist in disaster management. – URL: <https://www.fip.org/file/1593>
8. International Pharmaceutical Federation (FIP). Responding to disasters: Guidelines for pharmacy 2016. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/content/pharmacy-practice/military-emergency-pharmacy/emergency-activities/2016-07-responding-to-disasters-guideline.pdf>
9. IDF and Direct Relief join forces to provide diabetes resources in emergency and crisis situations. – URL: <https://www.idf.org/news/179:collaboration-to-provide-diabetes-resources-in-emergency-and-crisis-situations-around-the-world.html>
10. Рекомендації щодо пожертвування ліків – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44647/9789241501989-ukr.pdf?sequence=8&isAllowed=y>
11. *Kehlenbrink S., Jaacks L.* Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration // *Lancet Diabetes and Endocrinology.* – 2019. – V. 7, N 8. – P. 590–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30197-40](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30197-40)
12. Наказ МОЗ України від 03. 05. 2022 р. № 727 «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо забезпечення функціонування сфери охорони здоров'я у період воєнного стану» (зі змінами). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
13. Наказ МОЗ України від 07. 03. 2022 р. № 421 (зі змінами) «Деякі питання надання медичної допомоги хворим з діабетом в умовах воєнного стану». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>
14. Наказ МОЗ України від 25 лютого 2022 року № 366 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 18 лютого 2022 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>
15. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Фармацевтичне забезпечення препаратами інсуліну в Україні за 2016–2021 рр. // *Фармац. часопис.* – 2021. – № 2. – С. 55–64. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>
16. Постанова КМУ від 12. 03. 2022 р. № 260 «Про внесення зміни до Порядку реімбурсації лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2022-%D0%BF#Text>
17. Постанова КМУ від 12. 07. 2022 р. № 780 «Про внесення зміни до Порядку реімбурсації лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/780-2022-%D0%BF#Text>
18. Постановою КМУ від 28. 07. 2021 р. № 854. Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#Text>
19. Switching Between Insulin Products in Humanitarian Response. – URL: https://static1.squarespace.com/static/5b7f00ce89c172284abdb545/t/62349c079c9a4e24dc96da76/1647614983501/Switching+Between+Insulin+Products+in+Humanitarian+Response+2022+-+Eastern+Europe+3.2022_DDRC_Ukrainian_v3.pdf

20. Equivalence between medicines registered in Ukraine and other countries. – URL: https://www.fip.org/files/content/Ukraine/00_EQU4.PDF
21. Guidelines for insulin management for adult diabetics with unrelated emergency department presentations. ECI. – 2013t. – URL: https://aci.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0010/273673/insulin-management-guidelines.pdf
22. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Фармацевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну // *Фармац. журн.* – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
23. *Krämer L., Vlasenko I., Zayani A.* Storage of insulin idf Europe awareness paper. – 2019. – URL: https://idf.org/images/IDF_Europe/Storage_of_Insulin_-_IDF_Europe_Awareness_Paper_-_FINAL.pdf
24. *Bahendeka S., Kaushik R., Swai A. B. et al.* EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management // *Diabetes Ther.* – 2019. – V. 10. – P. 341–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0574-x>
25. *Ostman J., Andersson D.* Diabetes mellitus in the book: Drugs Swedish pharmaceutical company. – 1993. – 474 p.
26. *Vimalavathini R., Gitanjali B.* Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – N 130 (2). – P. 166–169.
27. *Grajower M. M., Fraser C. G., Holcombe J. H. et al.* How long should insulin be used once a vial is started? // *Diabetes Care.* – 2003. – N 26 (9). – P. 2665–2666. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2665>
28. *Arya S. C.* Insulin storage in clay pot // *Annals of Saudi Medicine.* – 2000. – N 20. – P. 491–492. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.491a>
29. My Diabetes Emergency Plan. For additional emergency preparation resources for people with diabetes. – URL: <http://mydiabetesemergencyplan.com/>
30. Association of Diabetes Care & Education Specialists. – URL: <https://www.diabeteseducator.org/living-with-diabetes/disaster-preparedness>

Reference

1. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 64/2022 «Pro vvedennia voiennoho stanu v Ukraini», zatverdzenoho Zakonom Ukrainy vid 24. 02. 2022 r. № 2102-IX (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/341/2022#n2>
2. *Vlasenko I. O., Komarida O. O., Davtian L. L.* Vychennia potreb ta farmatsevtichnoho zabezpechennia khvorykh na tsukrovyyi diabet pid chas voiennoho stanu // *Farmats. zhurn.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 22–32. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.03>
3. *Crocker T. F., Brown L., Lam N. et al.* Information provision for stroke survivors and their carers // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – V 11, N 11. –CD001919. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001919.pub4>
4. *Kehlenbrink S., Smith J., Ansbro É. et al.* The burden of diabetes and use of diabetes care in humanitarian crises in low-income and middle-income countries // *Lancet. Diabetes and endocrinology. Series. Diabetes in humanitarian crises.* – 2019. – N 7 (8). – P. 638–647. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30082-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30082-8)
5. Vplyv nebezpechnykh ekolohichnykh i tekhnohennykh faktoriv na zdorovia naselennia Skhidnoi Ukrainy. – 2022. – URL: <https://r2p.org.ua/wp-content/uploads/2022/05/analitichnij-zvit-shhodo-vplivu-nebezpechnih-ekologichnih-i-tehnogennih-faktoriv-na-zdorov%E2%80%99ya-naselennya-shidno%D1%97-ukra%D1%97ni-povna-versiya.pdf>
6. *Mykytiuk M., Karachentsev Yu.* Menedzhment patsientiv iz tsukrovym diabetom 1-ho i 2-ho typiv v umovakh zbroinoho konfliktu // *Mizhn. endokryn. zhurn.* – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 203–207. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.4.2022.1172>
7. FIP Statement of policy. Role of the pharmacist in disaster management. – URL: <https://www.fip.org/file/1593>
8. International Pharmaceutical Federation (FIP). Responding to disasters: Guidelines for pharmacy 2016. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/content/pharmacy-practice/military-emergency-pharmacy/emergency-activities/2016-07-responding-to-disasters-guideline.pdf>
9. IDF and Direct Relief join forces to provide diabetes resources in emergency and crisis situations. – URL: <https://www.idf.org/news/179:collaboration-to-provide-diabetes-resources-in-emergency-and-crisis-situations-around-the-world.html>
10. Rekomendatsii shchodo pozhertvuvannia likiv – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44647/9789241501989-ukr.pdf?sequence=8&isAllowed=y>
11. *Kehlenbrink S., Jaacks L.* Diabetes in humanitarian crises: the Boston Declaration // *Lancet Diabetes and Endocrinology.* – 2019. – V. 7, N 8. – P. 590–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30197-40](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30197-40)
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03. 05. 2022 r. № 727 «Pro zatverdzhennia Zmin do deiakykh normatyvno-pravovykh aktiv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy shchodo zabezpechennia funktsionuvannia sfery okhorony zdorovia u period voiennoho stanu» (zi zminamy). – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
13. Nakaz MOZ Ukrainy vid 07. 03. 2022 r. № 421 (zi zminamy) «Deiaki pytannia nadannia medychnoi dopomohy khvorym z diabetom v umovakh voiennoho stanu». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0421282-22#Text>

14. Nakaz MOZ Ukrainy vid 25 liutoho 2022 roku № 366 «Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 18 liutoho 2022 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0366282-22#Text>
15. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Farmatsevychni zabezpechennia preparatamy insulynu v Ukraini za 2016–2021 rr. // *Farmats. chasopys.* – 2021. – № 2. – S. 55–64. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>
16. Postanova KMU vid 12. 03. 2022 r. № 260 «Pro vnesennia zminy do Poriadku reimbursatsii likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2022-%D0%BF#Text>
17. Postanova KMU vid 12. 07. 2022 r. № 780 «Pro vnesennia zminy do Poriadku reimbursatsii likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/780-2022-%D0%BF#Text>
18. Postanovoioi KMU vid 28. 07. 2021 r. № 854. Deiaki pytannia reimbursatsii likarskykh zasobiv za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#Text>
19. Switching Between Insulin Products in Humanitarian Response. – URL: https://static1.squarespace.com/static/5b7f00ce89c172284abdb545/t/62349c079c9a4e24dc96da76/1647614983501/Switching+Between+Insulin+Products+in+Humanitarian+Response+2022+-+Eastern+Europe+3.2022_DDRC_Ukrainian_v3.pdf
20. Equivalence between medicines registered in Ukraine and other countries. – URL: https://www.fip.org/files/content/Ukraine/00_EQU4.PDF
21. Guidelines for insulin management for adult diabetics with unrelated emergency department presentations. ECI. – 2013t. – URL: https://aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0010/273673/insulin-management-guidelines.pdf
22. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Farmatsevychna dopomoha khvorym na tsukrovyy diabet shchodo zberihannia preparativ insulynu // *Farmats. zhurn.* – 2019. – T. 74, № 5. – S. 21–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.03>
23. *Krämer L., Vlasenko I., Zayani A.* Storage of insulin idf Europe awareness paper. – 2019. – URL: https://idf.org/images/IDF_Europe/Storage_of_Insulin_-_IDF_Europe_Awareness_Paper_-_FINAL.pdf
24. *Bahendeka S., Kaushik R., Swai A. B. et al.* EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management // *Diabetes Ther.* – 2019. – V. 10. – P. 341–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0574-x>
25. *Ostman J., Andersson D.* Diabetes mellitus in the book: Drugs Swedish pharmaceutical company. – 1993. – 474 p.
26. *Vimalavathini R., Gitanjali B.* Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – N 130 (2). – P. 166–169.
27. *Grajower M. M., Fraser C. G., Holcombe J. H. et al.* How long should insulin be used once a vial is started? // *Diabetes Care.* – 2003. – N 26 (9). – P. 2665–2666. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2665>
28. *Arya S. C.* Insulin storage in clay pot // *Annals of Saudi Medicine.* – 2000. – N 20. – P. 491–492. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.491a>
29. My Diabetes Emergency Plan. For additional emergency preparation resources for people with diabetes. – URL: <http://mydiabetesemergencyplan.com/>
30. Association of Diabetes Care & Education Specialists. – URL: <https://www.diabeteseducator.org/living-with-diabetes/disaster-preparedness>

Надійшла до редакції 18 липня 2022 р.
Прийнято до друку 2 серпня 2022 р.

I. O. Власенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),
O. O. Комаріда ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),
Л. Л. Давтян ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

ЕЛЕМЕНТИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ ЗА РЕАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ

Ключові слова: цукровий діабет, гуманітарна катастрофа, воєнний стан, фармацевтична допомога, фармацевт, препарати інсуліну, Належна аптечна практика

АН О Т А Ц І Я

В умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтів, але вони мають бути підготовлені для такої діяльності, що забезпечить обслуговування пацієнтів відповідно до стандартів Належної аптечної практики. На сьогодні не існує розроблених стандартів надання фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет в умовах воєнного стану.

Мета роботи – проаналізувати законодавчі зміни, які відбулись у фармацевтичному забезпеченні хворих на цукровий діабет під час воєнного стану. Розробити рекомендації для фармацевтів для надання фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет в умовах гуманітарних катастроф.

Матеріалами слугували нормативна база України щодо забезпечення хворих на цукровий діабет та міжнародні рекомендації надання фармацевтичної допомоги таким хворим під час гуманітарних катастроф. Застосовували контент-аналіз, бібліосемантичний, аналітичний, узагальнюючий методи.

Для запобігання наслідків гуманітарних катастроф, для хворих на цукровий діабет має бути універсальний доступ до інсуліну, інших основних препаратів та діагностики для контролю глікемії та артеріального тиску в умовах гуманітарних криз. Встановлено особливості фармацевтичного забезпечення хворих на цукровий діабет в умовах воєнного стану. Хворі на цукровий діабет в Україні можуть отримати в аптечних закладах інсулін та таблетовані цукрознижувальні лікарські засоби, які підлягають реімбурсації в рамках програми медичних гарантій (безоплатно або з доплатою з боку пацієнта), або безкоштовно інсуліни, які надійшли як гуманітарна допомога, в обласних центрах визначених лікарень. Підкреслено важливість користування міжнародними рекомендаціями під час отримання ліків як гуманітарної допомоги. Проаналізовано та узагальнено інформацію щодо інсулінів, які підлягають реімбурсації відповідно до останнього Реєстру ЛЗ, за класифікацією АТС з урахуванням тривалості дії. Ця інформація важлива для практичного використання аптечними працівниками при відпуску інсуліну згідно з нововведеним наказом щодо відпуску інсуліну за класифікацією по тривалості дії.

В умовах воєнного стану підвищується роль фармацевтичних працівників. На підставі міжнародних рекомендацій та результатів наукових досліджень розроблено рекомендації для фармацевтів. Ці рекомендації доцільні для надання фармацевтичної допомоги хворим на цукровий діабет згідно з Належною аптечною практикою в умовах воєнного стану.

I. O. Vlasenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),
O. O. Komarida ² (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),
L. L. Davtian ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

² Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

ELEMENTS OF GOOD PHARMACY PRACTICE IN THE IMPLEMENTATION OF
PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES DURING THE MARTIAL LAW

Key words: diabetes, humanitarian disaster, state of martial law, pharmaceutical care, pharmacist, insulins, Good Pharmacy Practice

A B S T R A C T

During the martial law, the role of pharmacists increases, but they must be educated for such activities. It will ensure pharmaceutical care according to Good Pharmacy Practice. Currently, there are no developed standards for the provision of pharmaceutical care to patients with diabetes mellitus (DM) during the martial law.

The purpose of the work is to analyze the legislative changes that took place in the pharmaceutical provision for diabetes patients during the martial law. Recommendations for pharmacists to provide pharmaceutical care to diabetes patients in humanitarian disasters have been developed.

The regulatory framework of Ukraine for the provision of diabetes patients and international recommendations for the provision of pharmaceutical assistance to diabetes patients during humanitarian disasters. Content analysis, bibliosemantic, analytical, generalizing analyzes were used.

To prevent the consequences of humanitarian disasters for people with diabetes, there must be universal access to insulin, other essential drugs and diagnostics for monitoring of blood glucose level and blood pressure in the conditions of humanitarian crises. The peculiarities of the pharmaceutical supply of patients with diabetes during the martial law have been established. Patients with diabetes in Ukraine can receive insulin and other tableted glycemic drugs in pharmacies, which are reimbursed by medical guarantee program (free of charge or with copayment by the patient), or patients can receive insulin free of charge in regional centers (hospitals) which were received as humanitarian aid from other countries.

The importance to use international guideline recommendations when receiving drugs as humanitarian aid was underlined. The information about insulin, which are reimbursed now according to the ATC classification, taking into account the duration of action of insulin, has been analyzed and summarized. This information is important for practical use by pharmacists who dispenses insulin according to the newly introduced order (by classification of duration of action of insulin).

During the martial law, the role of pharmaceutical workers increases. Recommendations for pharmacists have been developed on the basis of international recommendations and the results of scientific research. These recommendations are appropriate for pharmaceutical care to diabetes patients according to Good Pharmacy Practice during the martial law.

Електронна адреса для листування з авторами: vlasenkoiryna5@gmail.com

(Власенко І. О.)

I. С. ДАЦЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),А. В. КАБАЧНА (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>), д-р фарм. наук, проф.*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ***ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СХЕМ
СПЕЦИФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА
ЛЕГЕНЕВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ****Ключові слова:** легенева артеріальна гіпертензія, фармакоеконімічні дослідження, показники якості життя, витрати–корисність, QALY, багатофакторний аналізI. S. DATSENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9855-2644>),A. V. KABACHNA (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv***PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF SPECIFIC THERAPY
SCHEMES FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH PULMONARY
ARTERIAL HYPERTENSION****Key words:** pulmonary arterial hypertension, pharmacoeconomic studies, quality of life indicators, cost-utility, QALY, multivariate analysis

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це прогресуюче та виснажливе захворювання, яке сприяє потовщенню та звуженню кровоносних судин у легенях, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском. Це захворювання невпинно прогресує, спричиняючи серйозне навантаження на серце, що призводить до серцевої недостатності та смерті [1].

В останні роки стала доступною значна кількість терапій для лікування ЛАГ. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору специфічної фармакотерапії потребує зважування ефективності та вартості лікування цього захворювання та є вкрай актуальним.

Враховуючи обмеженість бюджету на охорону здоров'я, вибір лікарських засобів (ЛЗ) має ґрунтуватися не лише на порівняльній клінічній ефективності лікування, а й на порівняльній ефективності витрат, що забезпечує максимальну ефективність надання фармацевтичної допомоги хворим із ЛАГ.

ЛАГ є орфанним захворюванням, що загрожує життю, з поганим прогнозом, і в багатьох випадках може знадобитися застосування комбінації специфічних ЛЗ незалежно від їх вартості. Як і виживання пацієнтів, якість життя є основним фактором у разі фармакоеконімічного обґрунтування вибору специфічних ЛЗ для лікування ЛАГ [1].

Для вирішення проблеми прийняття рішення щодо технології лікування пацієнтів із ЛАГ необхідним стає виконання фармакоеконімічного аналізу, який дає змогу порівняти економічну ефективність різних підходів до специфічної терапії ЛАГ.

Мета роботи: фармакоеконімічне дослідження специфічної терапії лікування ЛАГ та визначення показників «витрати–корисність», «якість життя», «QALY» у різних підходах до фармакотерапії ЛАГ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були результати аналізу схем фармакотерапій пацієнтів із ЛАГ відповідно до певного функціонального класу. Під час проведення дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та математичний методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Нами було здійснено фармакоекономічне дослідження щодо фармакотерапії пацієнтів із ЛАГ, що перебувають у певному функціональному класі (ФК).

Визначено ФК як клінічно значущий результат ефективності лікування пацієнтів із ЛАГ. [2].

Для фармакоекономічної оцінки існуючих в Україні технологій специфічної терапії хворих на ЛАГ нами розроблено модель із трьома станами, які відображали хворих із ФК II – ФК IV.

З огляду на виконаний нами аналіз частоти застосування ЛЗ для специфічної терапії ЛАГ, в Україні порівняльними медичними технологіями були застосування простагландинів, блокаторів кальцієвих каналів (БКК), антагоністів рецепторів ендотеліну (АРЕ), інгібіторів фосфодіестерази-5 (ІФДЕ-5) та їх різні комбінації. Наші дослідження схем комбінованої терапії були спрямовані на оцінку додаткової корисності при фокусуванні на різних механізмах дії, що можуть допомогти вирішити фармакоекономічні наслідки комбінованої терапії [3] (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Параметри моделювання

Медична технологія	Ймовірність поліпшення ФК	Ймовірність погіршення ФК
Підтримуюча терапія	0,100–0,100	0,120–0,120
Простагландини*	0,350–0,390	0,000–0,132*
АРЕ	0,125–0,400	0,000–0,125
ІФДЕ-5	0,360–0,576	0,000–0,132
Блокатори кальцієвих каналів (БКК)**	0,125–0,576**	0,000–0,132**

П р и м і т к а: * – припущення щодо верхньої границі ймовірності погіршення ФК у разі застосування простагландинів як максимальне значення серед відомих значень для інших ЛЗ; ** – припущення щодо нижньої та верхньої границі ймовірностей поліпшення та погіршення ФК у разі застосування АК як мінімальні та максимальні значення серед відомих значень для інших ЛЗ.

Перевага фармакоекономічної оцінки на основі ФК полягає в тому, що вона пов'язана з показниками якості життя (ЯЖ) у хворих на ЛАГ [4].

Показник ЯЖ все частіше використовують як кінцеву точку в клінічних дослідженнях хворих на ЛАГ, частково тому, що поліпшення показника ЯЖ є основною метою специфічної терапії. Одночасно багато клінічних досліджень беруть за основу ЯЖ, жодне з них не показало впливу лікування хворих на ЛАГ на зміну QALY. Саме тому корисність нами було прив'язано до ступеню тяжкості хворого на ЛАГ, вимірної за допомогою ФК. Корисності для кожного ФК було отримано з опублікованого дослідження, в якому були отримані значення корисності з використанням SF-36 за участю пацієнтів із ЛАГ. У цьому дослідженні було показано, що значення корисності зменшується зі збільшенням тяжкості стану хворих ЛАГ у кожному набутому ФК. При цьому вважають, що внутрішньовенні, підшкірні та інгаляційні методи введення мають додаткові побічні ефекти та знижують корисність (табл. 2) [4].

Т а б л и ц я 2

Значення корисності для кожного функціонального класу легеневої артеріальної гіпертензії

Метод введення	Функціональний клас		
	II	III	IV
Внутрішньовенно	0,6	0,54	0,47
Підшкірно	0,6	0,54	0,47
Інгаляційно	0,64	0,57	0,49
Оральні	0,67	0,6	0,52
За всіма методами введення	0,67	0,6	0,52

За відсутності довгострокових клінічних спостережень було зроблено припущення щодо тривалості впливу досліджуваних препаратів. У клінічних дослідженнях зазвичай фіксували зміни ФК на 12–16 тижні, тому вважали, що препарати для специфічної терапії ЛАГ призводять до поліпшення ФК протягом першого циклу моделі. Дані клінічних досліджень також підтверджують, що ці препарати знижують ризик погіршення стану хворих із відповідним ФК [5–7]. Тривалість цього ефекту не було досліджено в довгострокових контрольованих дослідженнях, в рамках аналізу базового випадку ми припустили, що він зберігався протягом усього життя пацієнта. Ці припущення відповідають іншим аналізам економічної ефективності.

Для виконання фармакоекономічного аналізу визначено частоту застосування ЛЗ у разі проведення підтримуючої терапії для пацієнтів хворих на ЛАГ, що відрізнялися залежно від певного ФК (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Частота використання препаратів для підтримуючої терапії хворих на легеневу артеріальну гіпертензію з певним функціональним класом

ФК	Лікарські засоби для підтримуючої терапії хворих на ЛАГ					
	С03D A01 Спіронолактон	С01С A01 Фуросемід	С03С A04 Торасемід	В01А A03 Варфарин	В03АС Препарати заліза	С01А A05 Дигоксин
IV	0,50	0,50	0,50	0,25	0,00	0,25
III	0,71	0,37	0,34	0,10	0,16	0,16
II	0,52	0,05	0,43	0,05	0,38	0,00

Витрати, пов'язані з діагностикою хворих на ЛАГ, не було включено в аналіз, оскільки припускали, що вони будуть понесені всіма пацієнтами з ЛАГ, незалежно від початкової стратегії лікування. Передбачалося також, що усім пацієнтам проводиться стандартний набір моніторингових тестів на ЛАГ, що не вплине на ефективність витрат. В аналіз було включено витрати, пов'язані з підтримуючою та специфічною терапією. Дозування препаратів було засноване на вітчизняній клінічній настанові, інструкціях зі застосування та відповідних ключових клінічних дослідженнях (табл. 4) [8–10].

Т а б л и ц я 4

Вартість лікарських засобів для фармакотерапії хворих на легеневу артеріальну гіпертензію

МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Вартість од., грн.	Дозування на добу, на цикл моделі (рік) та вартість
<i>В01А Антитромботичні засоби</i>		
Варфарин (<i>Warfarinum</i>)	0,49 (0,26–0,71) грн. за мг	7,5 (5–10) мг на добу або 2 737,5 мг (1 341 грн.) на рік
<i>С03С Сечогінні</i>		
Спіронолактон (<i>Spironolactone</i>)	0,045 (0,03–0,06) грн. за мг	87,5 (25–150) мг на добу або 31 937,5 мг (1 437 грн.) на рік
Фуросемід (<i>Furosemide</i>)	0,0055 (0,0047–0,0063) грн. за мг	70 (20–120) мг на добу або 25 550 мг (141 грн.) на рік
Торасемід (<i>Toraseמיד</i>)	0,58 (0,24–0,92) грн. за мг	7,5 (5–10) мг на добу або 2 737,5 мг (1 341 грн.) на рік

МНН, включені до Адаптованої клінічної настанови	Вартість од., грн.	Дозування на добу, на цикл моделі (рік) та вартість
<i>C01A Серцеві глікозиди</i>		
Дигоксин (<i>Digoxinum</i>)	2,4 (0,9–3,9) грн. за мг	0,625 (0,25–1,0) мг на добу або 228,125 мг (548 грн.) на рік
<i>B03AB Препарати тривалентного заліза для перорального застосування</i>		
Мальтофер (<i>Maltoferum</i>)	0,085 (0,05–0,12) грн. за мг	75 (50–100) мг на добу або 27 375 мг (2 327 грн.) на рік
<i>C08C Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини</i>		
Амлодипін (<i>Amlodipine</i>)	0,45 (0,04–0,85) грн. за мг	15 (10–20) мг на добу або 5 475 мг (2 464 грн.) на рік
Дилтіазем (<i>Diltiazem</i>)	0,11 (0,08–0,14) грн. за мг	420 (120–720 мг) на добу або 153 300 мг (16 863 грн.) на рік
<i>B01A Антитромботичні засоби(Простагландини)</i>		
Ілопрост (<i>Iloprostum</i>)	29,38 грн. за мкг	37,5 (30–45) мкг на добу або 13 687,5 мг (402 138 грн.) на рік
<i>C02K Інші антигіпертензивні засоби (Антагоністи рецепторів ендотеліну)</i>		
Бозентан (<i>Bosentanum</i>)	2,75 (2,5–3) грн. за мг	250 мг на добу на добу або 91 250 мг (250 938 грн.) на рік
<i>G04B Інші засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики (Інгібітори фосфодіестерази-5)</i>		
Силденафіл (<i>Sildenafilum</i>)	3,9 (0,36–7,44) грн. за мг	165 (60–270) мг на добу або 60 225 мг (234 878 грн.) на рік

Під час виконання фармакоеконімічного аналізу не враховано вплив побічних реакцій, що ґрунтується на даних проведених мета-аналізів, які виявили, що частота серйозних побічних реакцій і припинення лікування через це були порівнянними для специфічної та підтримуючої терапії хворих на ЛАГ [11].

Фармакоеконімічне моделювання ґрунтувалось на тому факті, що для кожного пацієнта з ЛАГ із певним ФК існує проблема прийняття рішення вибору найкращої технології лікування. Отже, функція вибору технології лікування T може бути використана для визначення застосування певного i -го ЛЗ у комплексній технології фармакотерапії:

$$T_i = \begin{cases} 1 = \text{технологія фармакотерапії застосовується} \\ 0 = \text{технологія фармакотерапії не застосовується} \end{cases}$$

Під час моделювання припускається, що схема фармакотерапії хворих на ЛАГ є незмінною протягом одного року моделювання. Враховуючи цей обмежений річний інтервал, моделювання допускає використання простагладинів, АРЕ, ІФДЕ-5 для специфічної фармакотерапії хворих у різних комбінаціях, причому хворий з окремими ФК комбінації ЛЗ враховувалися окремо.

Таким чином, для пацієнтів, що можуть перебувати у початковому стані ФК II, ФК III або ФК IV, систематичний підхід давав змогу визначити функцію T як матрицю розмірністю 3×3 , кожний елемент якої може приймати значення 0 або 1.

Моделювання враховувало, що всі досліджувані технології специфічної фармакотерапії були пов'язані з перебуванням хворих із різними ФК, корисностями, а отже різними оціночними значеннями показника QALY та відповідними витратами.

Схеми фармакотерапії вважали взаємовиключними, маючи на увазі, що протягом досліджуваного інтервалу може бути реалізована лише одна оптимальна програма

лікування для кожного ФК. Таким чином, в аналізі було застосовано стандартизовані правила прийняття рішень щодо порівняльної економічної ефективності взаємовиключних технологій фармакотерапії [12].

Домінування певної медичної технології вказує на те, що одне лікування є ефективнішим і менш витратним за інше, а це означає, що домінантне лікування є більш економічно ефективним. У випадках, коли одна схема лікування є дорожчою і ефективнішою, ніж інша, має прийматися компромісне рішення.

Ця умова вимагала перетворення класичного методу фармакоеконічного аналізу «витрати–корисність» та використання в аналізі не різниці, а середнього значення QALY для ФК до та після лікування, а отже й модифікованого коефіцієнта «витрати–корисність» CER*:

$$CER^* = \frac{(QALY_1 + QALY_2)/2}{Costs}$$

де QALY₁ – якісні роки життя у ФК до лікування;

QALY₂ – якісні роки життя у ФК після лікування;

Costs – сумарні витрати на лікування пацієнта з ЛАГ у рік у разі застосування обраної медичної технології.

Вибір оптимальної технології фармакотерапії хворих на ЛАГ передбачає не лише зміну ФК, але й можливість хворого залишитися з ліпшим ФК.

Першим етапом дослідження стало створення рейтингового списку з усіма варіантами технологій лікування, упорядкованими відповідно до зменшення витрат на лікування протягом року. Було визначено, що в цілому найбільший вплив на витрати має комбіноване застосування простагландинів та ІФДЕ-5, а найменший – застосування простагландинів як специфічної монотерапії.

Наступним кроком став розрахунок CER* для кожної існуючої медичної технології та складання рейтингового списку відповідно до зменшення CER*. При цьому, як і у випадку витрат, порівнювані медичні технології вважали взаємовиключними. Результатом такого аналізу стало визначення оптимальної технології лікування для всієї вибірки пацієнтів – застосування специфічної монотерапії АРЕ (рис. 1).

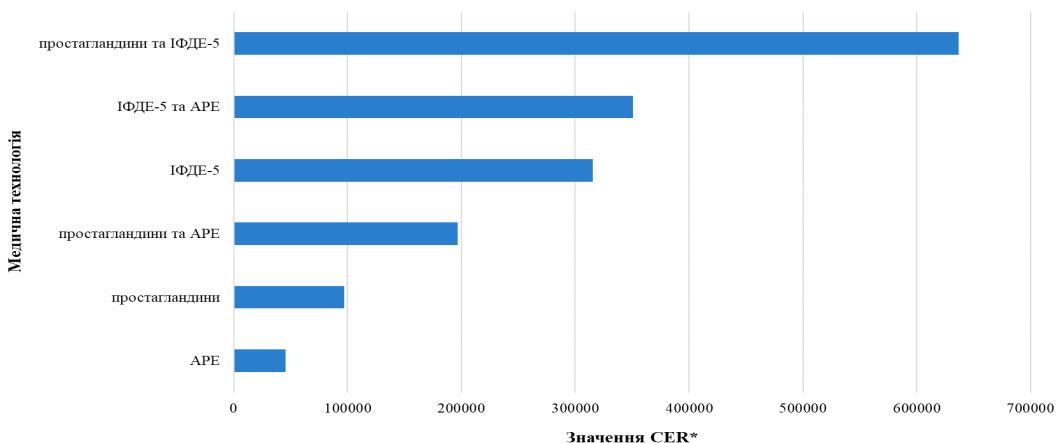


Рис. 1. Рейтинговий аналіз медичних технологій за значенням CER* для всієї вибірки пацієнтів

Для оцінки стійкості результатів моделювання до варіації вхідних параметрів, а саме – ймовірностей поліпшення або погіршення у хворого ФК упродовж одного року та витрат на специфічну фармакотерапію, було здійснено багатофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу показали, що навіть в умовах невизначеності застосування АРЕ буде найліпшим вибором для проведення специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ в існуючій популяції пацієнтів (рис. 2).

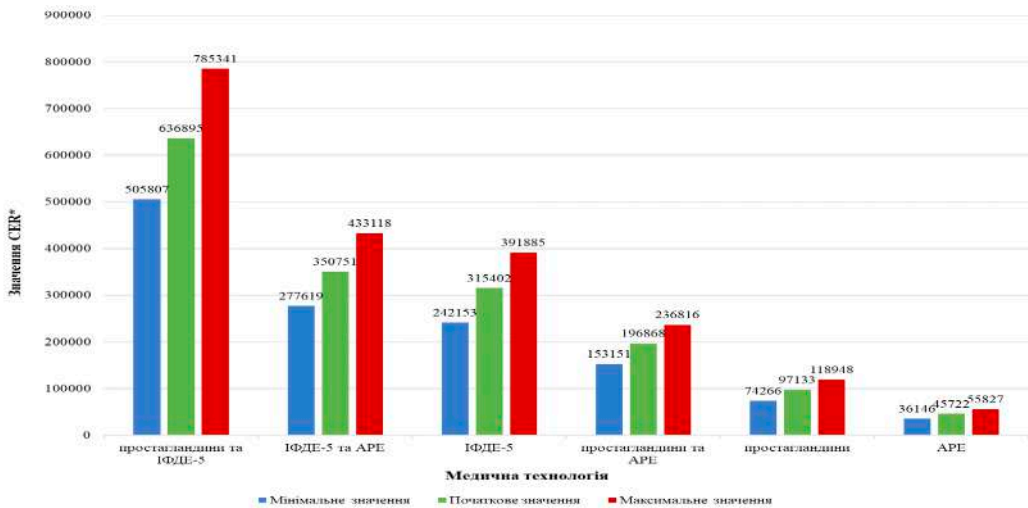


Рис. 2. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для всієї вибірки пацієнтів

Домінування певної медичної технології серед усієї вибірки пацієнтів із ЛАГ не означає, що така фармакотерапія буде очікувано найбільш економічно ефективною в межах кожного ФК.

Результати аналізу витрат та ефективності свідчать, що у разі лікування пацієнтів із ФК II застосування простагландинів, АРЕ або комбінації АРЕ та простагландинів було однаково менш витратно-ефективним і призводило до збільшення середнього показника QALY. Але з огляду на те, що за аналізом витрат менш вартісною була технологія застосування АРЕ, то саме ця технологія має бути вибором у разі лікування пацієнтів із ФК II.

Багатофакторний аналіз чутливості показав стійкість рентабельності застосування простагландинів, АРЕ або комбінації АРЕ та простагландинів для проведення специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ із ФК II (рис. 3).

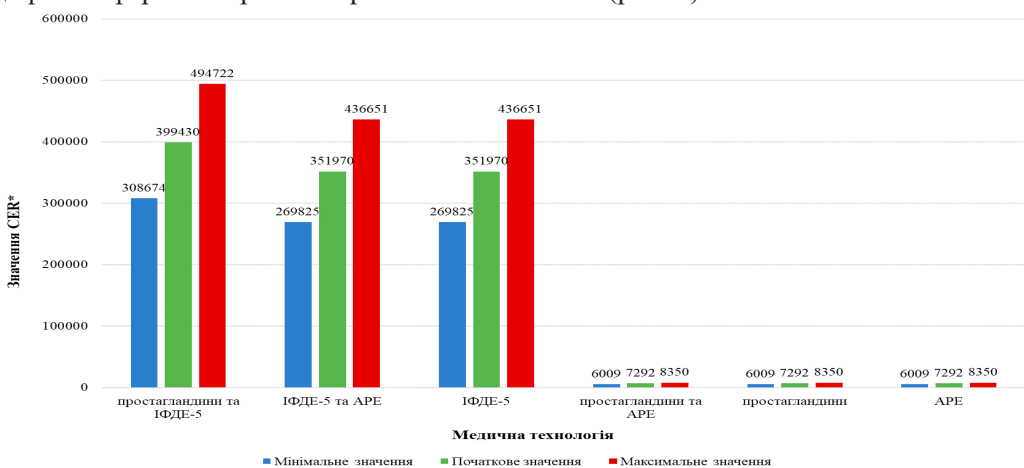


Рис. 3. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом II

Схожі результати було отримано при аналізі витрат та рентабельності різних технологій фармакотерапії ЛАГ у пацієнтів із ФК III. Використання АРЕ для лікування пацієнтів у ФК III також призводить до більшого приросту показника QALY відносно витрат на рік лікування. Всі інші медичні технології виявилися менш рентабельними порівняно з АРЕ з найгіршими показниками для комбінованої схеми фармакотерапії

простагландинами з ІФДЕ-5. Застосування такої схеми як і у попередніх розрахунках показало себе більш дорогим і з меншим середнім показником QALY, порівняно з іншими видами фармакоterapiї, більш ніж у два рази.

Багатофакторний аналіз чутливості не виявив відмінностей від одержаних результатів зі сталими параметрами та підтвердив економічну та клінічну ефективність застосування АРЕ для проведення специфічної фармакоterapiї хворих на ЛАГ із ФК ІІІ (рис. 4).

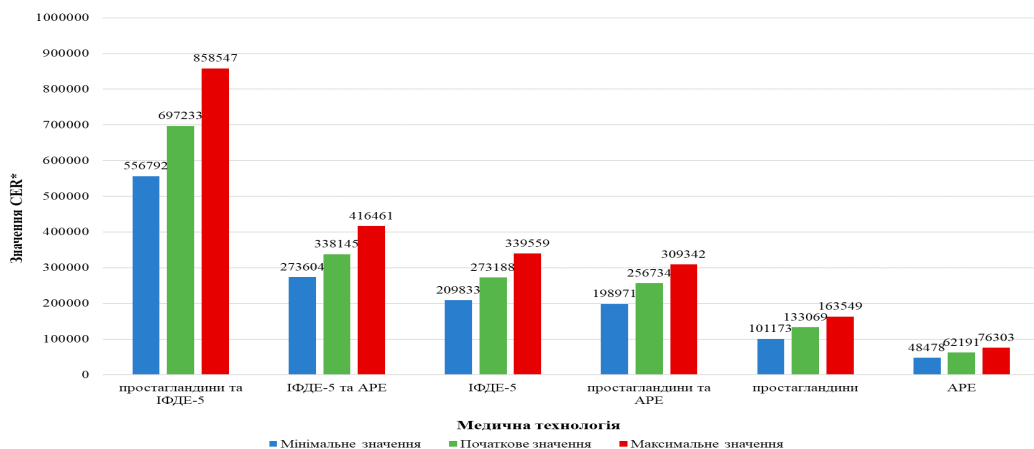


Рис. 4. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом ІІІ

Результати дослідження показали, що застосування ІФДЕ-5 у фармакоterapiї хворих на ЛАГ було більш витратним відносно збільшення показника QALY порівняно з іншими технологіями. Винятком стало застосування ІФДЕ-5 у лікуванні пацієнтів із ФК ІV, яке було більш рентабельною технологією на рівні з АРЕ. Інші технології, а саме застосування простагландинів або монотерапії, не було представлено для пацієнтів із ФК ІV, що може бути пояснено як малою вибіркою пацієнтів у цьому класі, так й існуючими протоколами лікування важкої форми хворих на ЛАГ.

Рентабельність застосування ІФДЕ-5 як монотерапії, так й у комбінації з простагландинами у разі лікування тяжкої форми ЛАГ виявилась стійкою до коливань параметрів у широкому діапазоні. Витрати на середнє QALY для обох медичних технологій виявилися співставними (рис. 5).

Результати виконаного аналізу є інструментом, який допоможе експертам вирішувати, які ЛЗ для специфічної терапії хворих на ЛАГ ліпше використовувати для лікування пацієнтів як із різними ФК, так і без виокремлення окремих ФК.

Встановлено, що ІФДЕ-5 є найбільш економічно ефективною технологією з точки зору системи охорони здоров'я США у пацієнтів із ФК ІІІ та ІV. Також в цьому аналізі ймовірність переходу зі стану в стан для всіх препаратів була заснована на коригуванні швидкості поліпшення та погіршення ФК порівняно зі застосуванням АРЕ на основі тесту 6-хвилинної ходьби [13].

Результати фармакоеконічного аналізу були подібними для пацієнтів, які розпочинали терапію з ФК ІІ, так і з ФК ІІІ. В обох варіантах АРЕ або комбінація АРЕ з простагландинами була найменш витратною стратегією і давала найбільші середні показники QALY, тобто домінувала над усіма іншими технологіями фармакоterapiї. Тільки у хворих із ФК ІV спостерігали найбільше підвищення середнього показника QALY, що було пов'язано з найбільшим терапевтичним ефектом ІФДЕ-5 щодо поліпшення ФК ІV порівняно з іншими видами лікування. Однофакторний аналіз чутливості свідчить, що результати виявилися стійкими до припущень моделі.

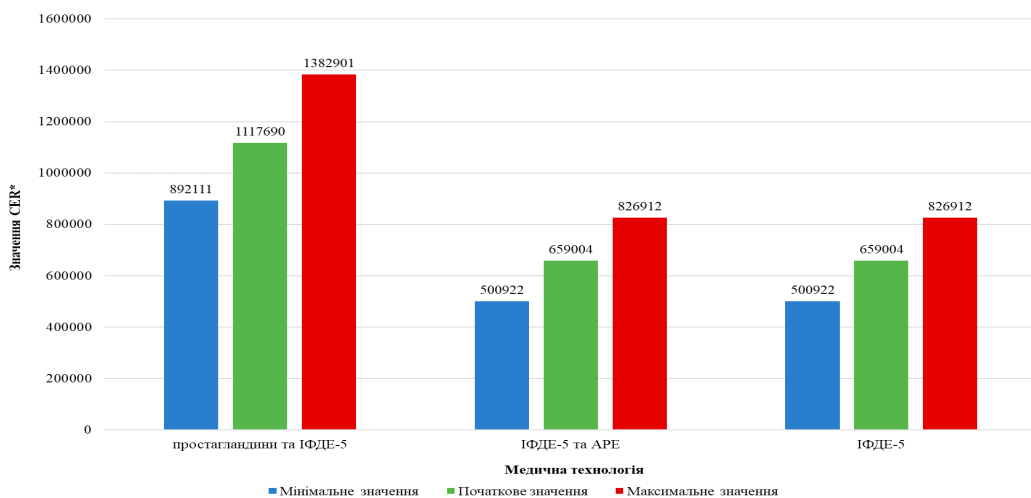


Рис. 5. Багатофакторний аналіз чутливості результатів моделювання для пацієнтів із функціональним класом IV

Реалізація розробленої моделі показала, що початкове лікування АРЕ в комбінації з простагландинами є найбільш економічно ефективним, ніж застосування ІФДЕ-5. ІФДЕ-5 (*Sildenafil*) та комбінації з ним виявилися більш витратними і не призвели до значного збільшення показника QALY. Ці результати вказують на те, що АРЕ можуть бути логічною відправною точкою для пацієнтів, які готові розпочати прийом пероральних ЛЗ. Водночас рентабельність застосування простагландинів наближається за своїми показниками до АРЕ, саме тому рішення лікаря та пацієнта може відігравати велику роль.

Значення корисності, використані в аналізі, були агрегованими для внутрішньовенного, підшкірного та інгаляційного введення ЛЗ. Нещодавні висновки про поліпшення якості життя у суб'єктів, які перейшли від підшкірного введення ліків до перорального лікування, дають змогу робити корекції в наступних дослідженнях [14]. У виконаному дослідженні було реалізовано спрощений підхід, а у клінічній практиці необхідно враховувати більше параметрів, таких як графік дозування та незручність проведення інфузійної терапії. Усі ці недоліки необхідно зважити, коли пацієнт починає приймати новий препарат.

Аналіз рішень базується на наявній інформації, і часто даних занадто мало або вони взагалі відсутні. Відсутність даних вимагає робити припущення, а відмінності в цих припущеннях можуть значно впливати на результат аналізу рішення. Дози, використані в ключових дослідженнях, були основними параметрами, використаними в аналізі. Водночас в подальшому слід точно оцінити вплив різних доз на клінічну ефективність.

Окрім того, необхідно зазначити, що для специфічної фармакотерапії хворих на ЛАГ в Україні застосовують блокатори кальцієвих каналів (БКК). Водночас була відсутньою будь-яка інформація щодо ефективності АК для поліпшення ФК хворих на ЛАГ, що не дало змоги включити цю групу ЛЗ у розрахунки. Водночас такі дослідження є перспективним напрямом у майбутньому.

У разі виконання фармакоеконічного аналізу технологій фармакотерапії хворих на ЛАГ необхідно враховувати той факт, що зазвичай клінічні дослідження є нетривалими, а це вимагає розширення часового горизонту моделювання, приймаючи той факт, що ефект від проведеної фармакотерапії буде зберігатися постійно.

Висновки

1. Розроблено математичну модель переходів пацієнтів із ЛАГ із різними ФК, на основі якої було запропоновано модифікований метод фармакоеконічного аналізу «витрати–корисність» та використання в аналізі різних підходів до фармакотерапії хворих на ЛАГ не різниці, а середнього значення QALY для ФК до та після лікування, а отже – модифікованого коефіцієнта «витрати–корисність». Основні параметри моделі, а саме якість життя, було визначено при аналізі опублікованих у літературі результатів клінічних досліджень, а витрати на ЛЗ було отримано з Реєстру оптово-відпускних цін та іншої відкритої інформації, наявної на момент дослідження.

2. Результати фармакоеконічного аналізу показали, що для пацієнтів із ФК II та ФК III ЛАГ АРЕ або комбінація АРЕ з простагландинами була найменш витратною стратегією і давала найбільші середні показники QALY. Тільки для пацієнтів із ФК IV спостерігали найбільше підвищення середніх показників QALY відносно витрат на фоні застосування ІФДЕ-5, що можна пояснити більшим ефектом поліпшення ФК IV, ніж за інших видів лікування.

3. Одержані результати дослідження є основою розроблення диференційного фінансування терапії ЛАГ для пацієнтів із різними ФК. Поточний аналіз надає оцінки економічної ефективності, стратифіковані за ФК, що представляє особливий інтерес для розроблення настанов щодо диференційного охоплення фармацевтичною допомогою пацієнтів із різними ФК.

4. Для оцінки стійкості результатів моделювання до варіації вхідних параметрів, а саме – ймовірностей поліпшення або погіршення ФК упродовж одного року та витрат на специфічну фармакотерапію, було здійснено багатофакторний аналіз чутливості. Результати аналізу показали стійкість результатів дослідження до невизначеності параметрів.

5. Виконане дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсилених додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на якість життя пацієнтів за допомогою спеціально розроблених українських запитників, які можна використовувати для оцінювання приросту показника QALY під час лікування, що дасть краще уявлення щодо ефективності цих методів лікування.

Список використаної літератури

1. *Даценко І. С., Кабачна А. В.* Клінічна характеристика хворих, госпіталізованих до Українського експертно-консультативного центру легеневої гіпертензії для дорослих // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 12–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.02>
2. *Konstantinides S. V., Guy Meyer., Becattini C. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2021. – N 41. – P. 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
3. *Klinger J. R., Elliott C. G., Levine D. J. et al.* Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2019. – N 153. – P. 565–586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>
4. *Highland K. B., Crawford R., Classi P. et al.* Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021 – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>
5. *Nazzareno G., Channick R. N., Frantz R. P. et al.* Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
6. *Simonneau G., Montani D., Celermajer D. S. et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
7. *Ghofrani H.-A., Nazzareno G., Grimminger F. et al.* Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension // *New Eng. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>
8. ДУ «Державний експертний центр» МОЗ України. Адапована клінічна настанова. – Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf

9. Tanaka Y., Hino M., Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis – an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – N 200. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0523-2>

10. Lilyasari O., Subekti Y., Atika N. et al. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021. – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4422-5>

11. Ya-Guo Zheng, Hong Ma, En-Ci Hu et al. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – N 29. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.08.005>

12. Gabrio A., Mason A. J., Baio G. Handling Missing Data in Within-Trial Cost-Effectiveness Analysis: A Review with Future recommendations // *Pharmacoeconomics Open.* – 2017. – N 1. – P. 79–97. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0015-6>

13. Frantz R. P., Hill J. W., Lickert C. A. et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors // *Pulmonary Circulation.* – 2020. – N 10. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045894019880086>

14. Keogh A. M., Jabbour A., Weintraub R. et al. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension // *The Journal of Heart and Lung Transplantation* – 2007. – N 26. – P. 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.040>

References

1. Datsenko I. S., Kabachna A. V. Klinichna kharakterystyka khvorykh, hospitalizovanykh do Ukrainskoho ekspertno-konsultatyvnoho tsentru lehenevoi hipertenzii dlia doroslykh // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 3. – С. 12–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.02>

2. Konstantinides S. V., Guy Meyer., Becattini C. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2021. – N 41. – P. 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

3. Klinger J. R., Elliott C. G., Levine D. J. et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest.* – 2019. – N 153. – P. 565–586. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>

4. Highland K. B., Crawford R., Classi P. et al. Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021 – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>

5. Nazzareno G., Channick R. N., Frantz R. P. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>

6. Simonneau G., Montani D., Celermajer D. S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respiratory J.* – 2019. – N 53. – P. 1–22. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

7. Ghofrani H.-A., Nazzareno G., Grimminger F. et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension // *New Eng. J. Med.* – 2013. – N 369. – P. 330–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209655>

8. DU «Derzhavnyi ekspertnyi tsentr» MOZ Ukrainy. Adaptovana klinichna nastanova. – Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_614_akn_leggipert.pdf

9. Tanaka Y., Hino M., Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis – an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – N 200. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0523-2>

10. Lilyasari O., Subekti Y., Atika N. et al. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2021. – N 202. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4422-5>

11. Ya-Guo Zheng, Hong Ma, En-Ci Hu et al. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2014. – N 29. – P. 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.08.005>

12. Gabrio A., Mason A. J., Baio G. Handling Missing Data in Within-Trial Cost-Effectiveness Analysis: A Review with Future recommendations // *Pharmacoeconomics Open.* – 2017. – N 1. – P. 79–97. <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0015-6>

13. Frantz R. P., Hill J. W., Lickert C. A. et al. Medication adherence, hospitalization, and healthcare resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors // *Pulmonary Circulation.* – 2020. – N 10. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045894019880086>

14. Keogh A. M., Jabbour A., Weintraub R. et al. Safety and efficacy of transition from subcutaneous treprostinil to oral sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension // *The Journal of Heart and Lung Transplantation* – 2007. – N 26. – P. 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.040>

Надійшла до редакції 2 серпня 2022 р.
Прийнято до друку 9 серпня 2022 р.

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

A. В. Кабачна (<https://orcid.org/0000-0002-5809-5298>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ СХЕМ СПЕЦИФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, фармакоеконімічні дослідження, показники якості життя, витрати–корисність, QALY, багатофакторний аналіз
A N O T A Ц І Я

Легенева артеріальна гіпертензія – це прогресуюче та виснажливе захворювання, яке сприяє потовщенню та звуженню кровоносних судин у легенях, що змушує серце перекачувати кров через легені під високим тиском.

В останні роки стала доступною значна кількість терапій для лікування ЛАГ. Фармакоеконімічне обґрунтування вибору специфічної фармакотерапії потребує зважування ефективності та вартості лікування цього захворювання та є вкрай актуальним.

Враховуючи обмеженість бюджету на охорону здоров'я, вибір лікарських засобів має ґрунтуватися не лише на порівняльній клінічній ефективності лікування, а й на порівняльній ефективності витрат, що забезпечує максимальну ефективність надання фармацевтичної допомоги хворим із легеневою артеріальною гіпертензією.

Легенева артеріальна гіпертензія є орфанним захворюванням, що загрожує життю, з поганим прогнозом, і в багатьох випадках може знадобитися застосування комбінації специфічних ЛЗ незалежно від їх вартості. Як і виживання пацієнтів, якість життя є основним фактором при фармакоеконімічному обґрунтуванні вибору специфічних ЛЗ для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

Мета роботи – фармакоеконімічне дослідження специфічної терапії лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією та визначення показників «витрати–корисність», «якість життя», «QALY» у різних підходах до фармакотерапії.

Об'єктом дослідження були результати аналізу схем фармакотерапії пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією відповідно до певного функціонального класу. Під час виконання дослідження використано аналітичний, документальний, інформаційний, графічний та математичний методи дослідження.

Зроблений нами фармакоеконімічний аналіз щодо фармакотерапії пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, що перебували у певному функціональному класі, свідчить, що для пацієнтів із функціональним класом II та III антагоністи рецепторів ендотеліну або комбінація їх із простагландінами була найменш витратною стратегією лікування і давала найбільші середні показники QALY.

Водночас, одержані результати дослідження є основою розроблення диференційного фінансування терапії легеневої артеріальної гіпертензії для пацієнтів із різними функціональними класами.

Слід зазначити, що виконане дослідження є першим в Україні та може бути основою для подальших досліджень, підсиленних додатковою інформацією та прямим вимірюванням впливу специфічного лікування на якість життя пацієнтів за допомогою спеціально розроблених українських запитників, які можна використовувати для оцінки приросту показника QALY під час лікування, що дасть краще уявлення щодо ефективності цих методів лікування.

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

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

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF SPECIFIC THERAPY SCHEMES FOR THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: pulmonary arterial hypertension, pharmacoeconomic studies, quality of life indicators, cost-utility, QALY, multivariate analysis

A B S T R A C T

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and debilitating disease that causes the blood vessels in the lungs to thicken and narrow, forcing the heart to pump blood through the lungs at high pressure.

In recent years, a significant number of therapies have become available for the treatment of PAH. Pharmacoeconomic justification of the choice of specific pharmacotherapy requires weighing the effectiveness and cost of treatment of this disease and is extremely relevant.

Given the limited budget for health care, the choice of drugs (drugs) should be based not only on the comparative clinical effectiveness of treatment, but also on the comparative cost-effectiveness, which ensures the maximum effectiveness of providing pharmaceutical care to patients with PAH.

PAH is a life-threatening orphan disease with a poor prognosis, and in many cases a combination of specific drugs may be required regardless of their cost. Like patient survival, quality of life is the main factor in the pharmacoeconomic justification of the choice of specific drugs for the treatment of PAH.

The objective of the paper – pharmacoeconomic research of specific therapy for the treatment of PAH and determination of «cost–utility», «quality of life», «QALY» indicators in various approaches to pharmacotherapy of PAH.

The object of the study was the results of the analysis of pharmacotherapy schemes of patients with PAH in accordance with a certain functional class. Analytical, documentary, informational, graphic and mathematical research methods were used during the research.

Our pharmacoeconomic analysis of the pharmacotherapy of patients with PAH who were in a certain functional class (FC) showed that for patients with FC II and FC III PAH, endothelin receptor antagonists (APE) or the combination of APE with prostaglandins was the least expensive treatment strategy and gave the largest average QALYs.

At the same time, the obtained research results are the basis for the development of differential financing of PAH therapy for patients with different FCs.

It should be noted that the study conducted by us is the first in Ukraine and can be the basis for further studies, strengthened by additional information and direct measurement of the impact of specific treatment on the quality of life of patients with the help of specially developed Ukrainian questionnaires, which can be used to estimate the increase in the QALY indicator during treatment, which will give a better idea about the effectiveness of these treatment methods.

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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.015.11

DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.05

Л. М. ГАВРИЩУК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2261-5474>),

В. Я. ГОРИШНІЙ ² (<https://orcid.org/0000-0002-5497-6485>), канд. фарм. наук, доцент,

Р. Б. ЛЕСИК ² (<https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Івано-Франківський національний медичний університет

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ ДИХЛОРОАЦЕТАМІДІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ

Ключові слова: дихлороацетаміди, фізико-хімічні властивості, протипухлинна активність

L. M. HAVRYSHCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2261-5474>),

V. Ya. HORISHNYI ² (<https://orcid.org/0000-0002-5497-6485>),

R. B. LESYK ² (<https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>)

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SYNTHESIS OF DICHLOROACETAMIDES AND STUDY OF THEIR ANTI-TUMOR ACTIVITY

Key words: dichloroacetamides, physical and chemical properties, antitumor activity

Експериментально-клінічні дослідження натрію дихлороацетату та інших похідних дихлорооцтової кислоти здійснюють упродовж останніх сорока п'яти років. Дихлорооцтова кислота є структурним аналогом піривиноградної кислоти і її біологічна активність пов'язана з активацією піруватдегідрогеназного комплексу, що призводить до зниження концентрації лактату на локальному рівні і, відповідно, у крові, тому зазначена кислота та її похідні виявляють властивості метаболічних цитопротекторів. На сьогодні здійснюють активні дослідження зазначених похідних щодо індукції апоптозу та імуногенної загибелі клітин. Дані висновки зумовлюють використання натрію дихлороацетату як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими методами для лікування тяжких метаболічних розладів, кардіоваскулярної патології та в онкології [1]. Дихлороацетат натрію використовують для лікування спадкових мітохондріальних розладів, які призводять до лактоацидозу, а також легеневої гіпертензії та деяких пухлин, завдяки своїй здатності скасовувати ефект Варбурга в ракових клітинах і відновлювати аеробний гліколіз [2]. Запропоновано потенціювання фотодинамічної терапії клітин аденокарциноми молочної залози людини MCF-7 за допомогою метаболічного перепрограмування дихлорооцтовою кислотою, що може мати пряме відношення до оригінальних стратегій лікування раку [3]. Окрім того, ще одним перспективним напрямом медичної хімії є пошук нових похідних дихлорооцтової кислоти як потенційних протиракових засобів. Так, одержано 3,7-біс(дихлороацетил)-1,3,7-тріаза-5-фосфабіцикло[3.3.1]нонан зі здатністю індукції мітохондріального апоптозу у ракових клітинах [4]. Описано селективну протипухлинну активність щодо раку молочної залози для двоядерного співкристалу міді (II) « $[\text{Cu}_2(\text{valdien})_2 \cdots 2\text{Cl}_2\text{CHCOOH}]$ » [5]. Детальне вивчення гібридних молекул 3,5-біс(бензиліден)-4-піперидонів і дихлорооцтової кислоти дало змогу ідентифікувати потужну селективну цитотоксичність щодо клітин раку товстої кишки HCT116 [6]. Враховуючи наведене, пошук нових похідних дихлорооцтової кислоти як потенційних протипухлинних агентів має певну перспективу і може бути успішним для молекулярного дизайну «лікоподібних» структур.

З метою реалізації системного вивчення наведеної вище наукової проблеми на першому етапі досліджень ми опрацювали синтетичні підходи до одержання амідів дихлорооцтової кислоти, для яких здійснено первинний скринінг протипухлинної активності.

© Колектив авторів, 2022

Матеріали та методи дослідження

Експериментальна хімічна частина. Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ^1H ЯМР вимірювали на приладі Varian VXR-400, розчинник $\text{DMSO-}d_6$, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри одержано на приладі Agilent 1100 Series LCMS. Елементний аналіз на вміст карбону, гідрогену та нітрогену відповідає розрахованому ($\pm 0,3\%$).

Методика синтезу 2,2-дихлоро-N-арил(гетерил)етилацетамідів (1–4). У плоскодонній колбі перемішують 5 ммоль відповідного аміну та 5,5 ммоль метилдихлороацетату до утворення осаду після процесу розчинення реагентів. Реакційну суміш залишають на 30 хв за кімнатної температури, після чого нагрівають до $60\text{ }^\circ\text{C}$ і утворення розчину. Залишають при $60\text{ }^\circ\text{C}$ на 15 хв. Після охолодження осад відфільтровують, висушують і перекристалізують із бензолу (сполуки **2**, **3**) або суміші бензол–петролейний ефір (сполуки **1**, **4**).

2,2-Дихлоро-N-фенетилацетамід (1). Вихід 98%. $T_{\text{пл}}$ $79\text{--}81\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.76 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.36 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.42 с (1H, CHCl_2), 7.19–7.25 м (3H, аром.), 7.27–7.34 м (2H, аром.), 8.64 шс (1H, NH). LCMS (ESI): m/z 232/234 (100,0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$: С, 51.75; Н, 4.78; N, 6.03. Знайдено: С, 51.60; Н, 4.95; N, 6.00.

2,2-Дихлоро-N-[2-(4-метоксифеніл)етил]ацетамід (2). Вихід 96%. $T_{\text{пл}}$ $96\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.69 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.31 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.72 с (3H, OCH_3), 6.42 с (1H, CHCl_2), 6.86 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.13 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 8.64 т (1H, $J = 5.0$ Гц, NH). LCMS (ESI): m/z 262/264 (100,0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: С, 50.40; Н, 5.00; N, 5.34. Знайдено: С, 50.60; Н, 4.95; N, 5.25.

2,2-Дихлоро-N-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]ацетамід (3). Вихід 92%. $T_{\text{пл}}$ $128\text{--}130\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.70 т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 3.35 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 3.72 с (3H, OCH_3), 3.74 с (3H, OCH_3), 6.43 с (1H, CHCl_2), 6.72 дд (1H, $J = 1.9, 8.2$ Гц, аром.), 6.80 д (1H, $J = 1.9$ Гц, аром.), 6.87 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 8.59 т (1H, $J = 5.1$ Гц, NH). LCMS (ESI): m/z 292/294 (100,0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: С, 49.33; Н, 5.18; N, 4.79. Знайдено: С, 49.20; Н, 5.05; N, 4.90.

2,2-Дихлоро-N-(4-морфолінілетил)ацетамід (4). Вихід 96%. $T_{\text{пл}}$ $145\text{--}148\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 2.34–2.46 (6H, 3^*CH_2), 3.25 кв (2H, $J = 6.1$ Гц, CH_2), 3.56 кв (4H, $J = 4.3$ Гц, 2^*CH_2), 6.49 с (1H, CHCl_2), 6.72 дд (1H, $J = 1.9, 8.2$ Гц, аром.), 6.80 д (1H, $J = 1.9$ Гц, аром.), 6.87 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 8.49 шс (1H, NH). LCMS (ESI): m/z 241/243 (100,0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: С, 39.85; Н, 5.85; N, 11.62. Знайдено: С, 39.70; Н, 5.75; N, 11.80.

Методика синтезу 2,2-дихлороацетиламінобензойних кислот (5–8). У круглодонній колбі зі зворотним холодильником кип'ятять 20 ммоль відповідної амінобензойної кислоти в 10 мл метилдихлороацетату протягом 7 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують, промивають бензолом та петролейним ефіром, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти (сполуки **5**, **6**, **8**) або бензолу (сполука **7**).

4-(2,2-Дихлороацетиламіно)бензойна кислота (5). Вихід 57%. $T_{\text{пл}}$ $249\text{--}251\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 6.61 с (1H, CHCl_2), 7.72 д (1H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.95 д (1H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 10.94 с (1H, NH), 12.86 шс (1H, COOH). LCMS (ESI): m/z 248/250 (100,0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_3$: С, 43.58; Н, 2.84; N, 5.65. Знайдено: С, 43.70; Н, 2.70; N, 5.75.

3-(2,2-Дихлороацетиламіно)бензойна кислота (6). Вихід 89%. $T_{\text{пл}}$ $257\text{--}259\text{ }^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 6.60 с (1H, CHCl_2), 7.51 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.72 дт (1H, $J = 1.1, 7.8$ Гц, аром.), 7.81 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 8.24 т (1H, $J = 1.8$ Гц, аром.), 10.86 с (1H,

NH), 13.06 шс (1H, COOH). LCMS (ESI): m/z 248/250 (100,0%, [M+H]⁺). Розраховано для C₉H₇Cl₂NO₃: C, 43.58; H, 2.84; N, 5.65. Знайдено: C, 43.60; H, 2.85; N, 5.55.

2-(2,2-Дихлороацетиламіно)бензойна кислота (7). Вихід 83%. T_{пл} 176–178 °C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.97 с (1H, CHCl₂), 7.23 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.67 т (1H, J = 8.6 Гц, аром.), 8.04 д (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 8.41 д (1H, J = 8.3 Гц, аром.), 12.07 с (1H, NH), 13.94 шс (1H, COOH). LCMS (ESI): m/z 248/250 (100,0%, [M+H]⁺). Розраховано для C₉H₇Cl₂NO₃: C, 43.58; H, 2.84; N, 5.65. Знайдено: C, 43.75; H, 2.90; N, 5.80.

4-Хлоро-2-(2,2-дихлороацетиламіно)бензойна кислота (8). Вихід 44%. T_{пл} 231–233 °C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7.01 с (1H, CHCl₂), 7.36 дд (1H, J = 2.0, 8.5 Гц, аром.), 8.05 д (1H, J = 8.5 Гц, аром.), 8.51 д (1H, J = 2.0 Гц, аром.), 12.24 с (1H, NH), (1H, COOH, дейтерообмін). LCMS (ESI): m/z 282/284/286 (96,0%, [M+H]⁺). Розраховано для C₉H₆Cl₃NO₃: C, 38.26; H, 2.14; N, 4.96. Знайдено: C, 38.40; H, 2.00; N, 5.00.

Методика синтезу 2,2-дихлороацетиламіно-2-гідроксибензойних кислот (9, 10). До гарячого розчину відповідної аміносаліцилової кислоти і 20 ммоль триетиламіну в 8 мл безводного діоксану (сполука 9) або в суміші 15 мл ДМФА і 15 мл безводного діоксану додають розчин 21 ммоль дихлороацетилхлориду в 5 мл діоксану. Утворену суміш перемішують, нагрівають до 90–95 °C і витримують 10 хв. Після охолодження розводять водою очищеною, підкислюють 3 мл концентрованої HCl. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти.

4-(2,2-Дихлороацетиламіно)-2-гідроксибензойна кислота (9). Вихід 62%. T_{пл} 236–238 °C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.59 с (1H, CHCl₂), 7.10 дд (1H, J = 1.8, 8.6 Гц, аром.), 7.32 д (1H, J = 1.8 Гц, аром.), 10.94 с (1H, NH), 7.78 д (1H, J = 8.7 Гц, аром.), 10.45с (1H, OH), 10.88 с (1H, NH), 11.42 шс (1H, COOH). LCMS (ESI): m/z 264/266 (100,0%, [M+H]⁺). Розраховано для C₉H₇Cl₂NO₄: C, 40.94; H, 2.67; N, 5.30. Знайдено: C, 40.80; H, 2.75; N, 5.45.

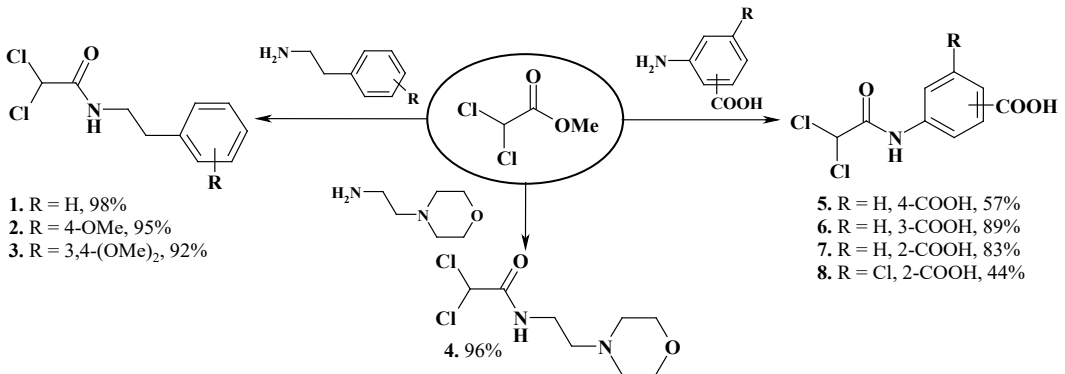
5-(2,2-Дихлороацетиламіно)-2-гідроксибензойна кислота (10). Вихід 58%. T_{пл} 260–262 °C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.56 с (1H, CHCl₂), 6.98 д (1H, J = 8.9 Гц, аром.), 7.67 дд (1H, J = 2.7, 8.9 Гц, аром.), 8.11 д (1H, J = 2.7 Гц, аром.), 10.39с (1H, OH), 10.63 с (1H, NH), 11.48 шс (1H, COOH). LCMS (ESI): m/z 264/266 (100,0%, [M+H]⁺). Розраховано для C₉H₇Cl₂NO₄: C, 40.94; H, 2.67; N, 5.30. Знайдено: C, 41.00; H, 2.70; N, 5.45.

Експериментальна біологічна частина. Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [7–9]. Сполуки вивчали в концентрації 10⁻⁵ М на 60 лініях ракових клітин, в тому числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Культури інкубували 48 год, а індикатором був барвник сульфородамін В (SRB), який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісним критерієм активності був відсоток росту клітин (GR, %) порівняно з контролем, який оцінювали спектрофотометрично.

Результати дослідження та обговорення

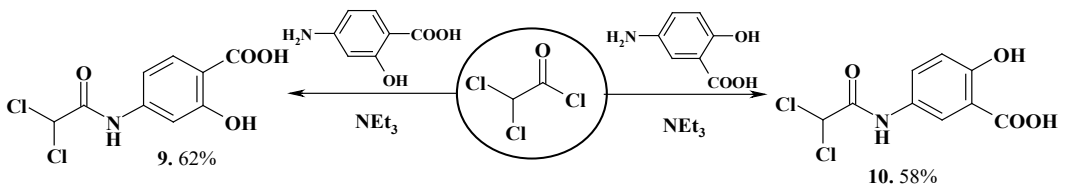
Як вихідні речовини для синтезу цільових амідів використано дихлороацетилхлорид та метилдихлороацетат залежно від властивостей відповідного аміну. Так, амідні на основі заміщених етиламінів (**1–4**) та амінобензойних кислот (**5–8**) синтезовано з використанням метилдихлороацетату як ацилюючого агента (схема 1). Важливо зазначити, що у цій реакції аліфатичні аміни реагують за кімнатної температури, а похідні ароматичних амінокислот потребують тривалого кип'ятіння у середовищі надлишку реагенту.

Схема 1



Аміди аміногідроксibenзойних кислот (**9, 10**) синтезовано з використанням дихлороацетилхлориду в середовищі діоксану та в присутності триетиламіну для зв'язування гідрогенхлориду, що виділяється в процесі реакції (схема 2).

Схема 2



Використання двох методів ацилювання амінів дає змогу одержати цільові сполуки з достатньою чистотою та задовільними виходами (44–98%). Структуру, склад і чистоту синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H ЯМР. У спектрах ¹H ЯМР синтезованих дихлороацетамідів характерним є синглет протона групи СНCl₂, який проявляється у ділянці 6.42–7.01 м. ч. Сигнал протона амідної групи ариламідів **5–10** резонує широким синглетом у ділянці слабого магнітного поля (10.45–12.24 м. ч.). Для 2,2-дихлоро-N-арил(гетерил)етилацетамідів **1–4** зазначений сигнал зміщений у сильніше магнітне поле і проявляються як триплет чи широкий синглет у ділянці 8.49–8.64 м. ч. Спектри сполук **1–4** також характерні наявністю субспектра фрагмента СН₂СН₂ у вигляді триплету та квартету при 2.40–2.76 та 3.25–3.36 м. ч. із константами спин-спинової взаємодії 6.1–7.2 Гц.

Для сполук **1, 4** та **9** здійснювали вивчення протипухлинної активності в концентрації 10⁻⁵ моль/л *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) [7–9]. Тестовані сполуки **1, 4, 9** не виявляють помітної протипухлинної активності і середні значення мітотичної активності становлять 102,11–104,58%. Можна зазна-

чити помірний вплив сполук на окремі клітинні лінії меланоми, лейкемії та раку нирок (таблиця). Так, на фоні впливу 4-(2,2-дихлороацетиламіно)-2-гідроксибензойної кислоти **9** мітотична активність лінії меланоми LOX IMV становить 45,83%. Для зазначеної сполуки також характерний помірний цитостатичний ефект на лінію раку нирок A498 (рисунок). У загальному варто зазначити, що попередні дані вивчення протипухлинної дії свідчать про певні перспективи пошуку протиракових агентів у групі дихлороарилцетамідів порівняно з алкіламідами.

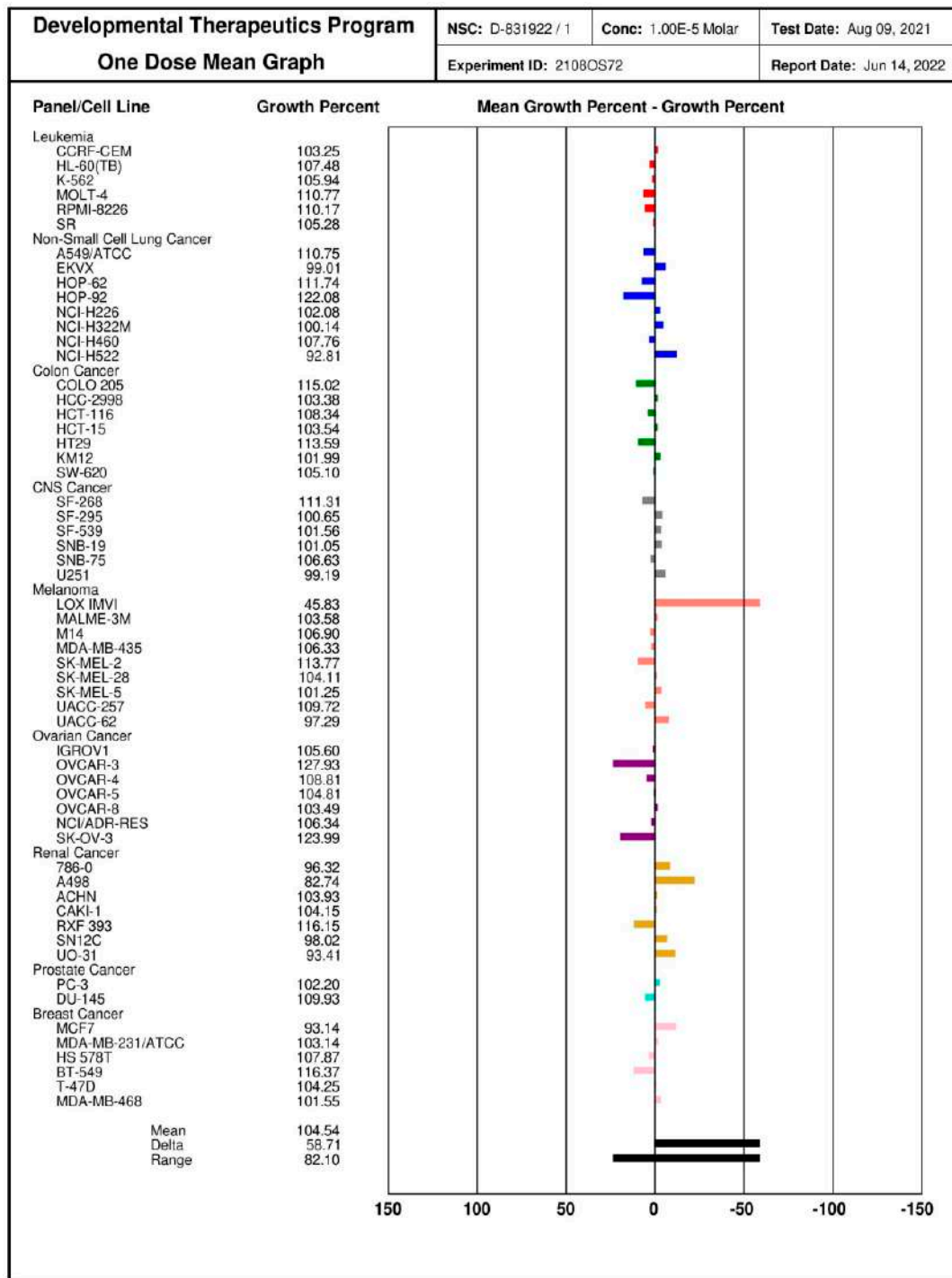


Рис. Протокол вивчення протипухлинної активності сполуки **9**

**Протипухлинна активність сполук 1, 4 та 9 у концентрації
10⁻⁵ моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин**

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найчутливіші лінії ракових клітин та їхня мітотична активність на фоні сполук (GP, %)
1	104,58	91,45–118,12	UO-31 (91,45) рак нирок
4	102,11	90,51–120,72	UO-31 (90,51) рак нирок SR (90,70) лейкемія
9	104,54	45,83–122,08	LOX IMV (45,83) меланома A498 (82,74) рак нирок

В и с н о в к и

1. Показано, що дихлороацетилхлорид та метилдихлороацетат є ефективними ацилюючими агентами, що підтверджено синтезом серії амідів на основі заміщених етиламінів та ароматичних амінокислот.

2. Структуру, склад і чистоту синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H ЯМР.

3. Встановлено помірну протипухлинну активність дихлороацетамідів на окремі клітинні лінії меланоми, лейкемії та раку нирок.

Автори статті висловлюють подяку Г. Моррісу (G. Morris) із відділу синтезу та хімії ліків Національного інституту раку США (Бетезда, Меріленд) за оцінку протипухлинної активності *in vitro*.

Автори щиро вдячні всім хоробрим захисникам України, завдяки яким стало можливим написання цієї статті.

Список використаної літератури

1. Michelakis E., Webster L., Mackey J. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer // Br. J. Cancer. – 2008. – V. 99. – P. 989–994. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604554>
2. James M. O., Jahn S. C., Zhong G. et al. Therapeutic applications of dichloroacetate and the role of glutathione transferase zeta-1 // Pharmacol. Therap. – 2017. – V. 170. – P. 166–180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.018>
3. Stacpoole P. W., Harwood H. J. Jr., Varnado C. E. Regulation of rat liver hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase by a new class of noncompetitive inhibitors. Effects of dichloroacetate and related carboxylic acids on enzyme activity // J. Clin. Invest. – 1983. – V. 72, N 5. – P. 1575–1585. <https://doi.org/10.1172/JCI111116>
4. Marvelli L., Ferretti V., Bertolasi V. et al. A new amido-phosphine of dichloroacetic acid as an active ligand for metals of pharmaceutical interest. Synthesis, characterization and tests of antiproliferative and pro-apoptotic activity // J. Inorg. Biochem. – 2019. – V. 199. – P. 110787. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110787>
5. Mohammad U., Farukh A., Rais A. K. et al. Biological evaluation of dinuclear copper complex/dichloroacetic acid cocystal against human breast cancer: design, synthesis, characterization, DFT studies and cytotoxicity assays // RSC Adv. – 2017. – V. 76, N 7. – P. 47920–47932. <https://doi.org/10.1039/C7RA08262B>
6. Dimlich R. V., Kaplan J., Timerding B. L., Van Ligten P. F. Effects of various doses of sodium dichloroacetate on hyperlactatemia in fed ischemic rats // Ann. Emerg. Med. – 1989. – V. 18, N 11. – P. 1162–1171. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80053-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80053-8)
7. Boyd M. R., Paull K. D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen // Drug Dev. Res. – 1995. – V. 34. – P. 91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
8. Alley M. C., Scudiero D. A., Monks P. A. et al. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // Cancer Res. – 1988. – V. 48. – P. 589–601. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/48/3/589/493419/Feasibility-of-Drug-Screening-with-Panels-of-Human>
9. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // Nature Rev. Cancer. – 2006. – V. 6. – P. 813–823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>

References

1. *Michelakis E., Webster L., Mackey J.* Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer // *Br. J. Cancer.* – 2008. – V. 99. – P. 989–994. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604554>
2. *James M. O., Jahn S. C., Zhong G. et al.* Therapeutic applications of dichloroacetate and the role of glutathione transferase zeta-1 // *Pharmacol. Therap.* – 2017. – V. 170. – P. 166–180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.018>
3. *Stacpoole P. W., Harwood H. J. Jr., Varnado C. E.* Regulation of rat liver hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase by a new class of noncompetitive inhibitors. Effects of dichloroacetate and related carboxylic acids on enzyme activity // *J. Clin. Invest.* – 1983. – V. 72, N 5. – P. 1575–1585. <https://doi.org/10.1172/JCI111116>
4. *Marvelli L., Ferretti V., Bertolasi V. et al.* A new amido-phosphine of dichloroacetic acid as an active ligand for metals of pharmaceutical interest. Synthesis, characterization and tests of antiproliferative and pro-apoptotic activity // *J. Inorg. Biochem.* – 2019. – V. 199. – P. 110787. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110787>
5. *Mohammad U., Farukh A., Rais A. K. et al.* Biological evaluation of dinuclear copper complex/dichloroacetic acid cocrystal against human breast cancer: design, synthesis, characterization, DFT studies and cytotoxicity assays // *RSC Adv.* – 2017. – V. 76, N 7. – P. 47920–47932. <https://doi.org/10.1039/C7RA08262B>
6. *Dimlich R. V., Kaplan J., Timerding B. L., Van Ligten P. F.* Effects of various doses of sodium dichloroacetate on hyperlactatemia in fed ischemic rats // *Ann. Emerg. Med.* – 1989. – V. 18, N 11. – P. 1162–1171. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80053-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80053-8)
7. *Boyd M. R., Paull K. D.* Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen // *Drug Dev. Res.* – 1995. – V. 34. – P. 91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
8. *Alley M. C., Scudiero D. A., Monks P. A. et al.* Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // *Cancer Res.* – 1988. – V. 48. – P. 589–601. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/48/3/589/493419/Feasibility-of-Drug-Screening-with-Panels-of-Human>
9. *Shoemaker R. H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Rev. Cancer.* – 2006. – V. 6. – P. 813–823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>

Надійшла до редакції 7 липня 2022 р.

Прийнято до друку 22 липня 2022 р.

Л. М. Гавришук¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2261-5474>),

В. Я. Горішній² (<https://orcid.org/0000-0002-5497-6485>),

Р. Б. Лесик² (<https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>)

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ ДИХЛОРОАЦЕТАМІДІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ

Ключові слова: дихлороацетаміди, фізико-хімічні властивості, протипухлинна активність

А Н О Т А Ц І Я

Дихлорооцтова кислота та її похідні виявляють властивості метаболічних цитопротекторів та індукторів апоптозу. На сьогодні здійснюють активні дослідження зазначених похідних щодо індукції імуногенної загибелі клітин. Тому пошук нових похідних дихлорооцтової кислоти як потенційних протипухлинних агентів має певну перспективу і може бути успішним для молекулярного дизайну «ліко-подібних» структур.

Метою роботи було опрацювання синтетичних підходів до одержання амідів дихлорооцтової кислоти та первинний скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук.

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ¹H ЯМР вимірювали на приладі Varian VXR-400, а хромато-мас-спектри – на приладі Agilent 1100 Series LCMS. Протиракову активність синтезованих сполук вивчали згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту раку США – DTP (Developmental Therapeutic Program).

Синтезовано аміді на основі реакцій ацилювання відповідних заміщених етиламінів та амінобензойних кислот метилдихлороацетатом та дихлороацетилхлоридом. Використання запропонованих двох методів ацилювання амінів дає змогу одержати цільові сполуки з достатньою чистотою та задовільними виходами (44–98%). Структуру, склад і чистоту синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H ЯМР.

Показано, що дихлороацетилхлорид та метилдихлороацетат є ефективними ацилюючими агентами, що підтверджено синтезом серії амідів на основі заміщених етиламінів та ароматичних амінокислот. Встановлено помірну протипухлинну активність дихлороацетамідів на окремі клітинні лінії меланоми, лейкемії та раку нирок. Найвищу активність спостерігали для 4-(2,2-дихлороацетиламіно)-2-гідроксибензойної кислоти, на фоні якої мітотична активність лінії меланоми LOX IMV становила 45,83%. Попередні дані вивчення протипухлинної дії свідчать про певні перспективи пошуку протиракових агентів у групі дихлороарилацетамідів порівняно з алкіламідами.

L. M. Havryshchuk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2261-5474>),

V. Ya. Horishny ² (<https://orcid.org/0000-0002-5497-6485>),

R. B. Lesyk ² (<https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>)

¹ *Ivano-Frankivsk National Medical University*

² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

SYNTHESIS OF DICHLOROACETAMIDES AND STUDY OF THEIR ANTI-TUMOR ACTIVITY

Key words: dichloroacetamides, physical and chemical properties, antitumor activity

ABSTRACT

Dichloroacetic acid and its derivatives exhibit the properties of metabolic cytoprotectors and apoptosis inducers. Nowadays evaluation of these derivatives is being conducted regarding the induction of immunogenic cell death. Therefore, the search for new derivatives of dichloroacetic acid as potential antitumor agents has a certain perspective and may be successful for the molecular design of «drug-like» structures.

The aim of the work was the development of synthetic approaches to the obtaining of dichloroacetic acid amides and the primary screening of the anti-tumor activity of the synthesized compounds.

Synthetic studies were conducted using reagents from the companies «Merck» (Darmstadt, Germany) and «Sigma-Aldrich» (Missouri, USA). ¹H NMR spectra were measured on a Varian VXR-400 instrument, and LC-MS spectra on an Agilent 1100 Series LCMS instrument. The anticancer activity of the synthesized compounds was studied according to the international scientific program of the US National Cancer Institute – DTP (Developmental Therapeutic Program).

Amides were synthesized based on acylation reactions of the corresponding substituted ethylamines and aminobenzoic acids with methyl dichloroacetate and dichloroacetyl chloride. The use of two methods of acylation of amines allows obtaining the target compounds with sufficient purity and satisfactory yields (44–98%). The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by the methods of elemental analysis, LCMS spectrometry and ¹H NMR spectroscopy.

It was shown that dichloroacetyl chloride and methyl dichloroacetate are effective acylating agents, which was confirmed by the synthesis of a series of amides based on substituted ethylamines and aromatic amino acids. Moderate anti-tumor activity of dichloroacetamides was established on some melanoma, leukemia, and renal cancer cell lines. The highest activity was observed for 4-(2,2-dichloroacetylamino)-2-hydroxybenzoic acid, against which the mitotic activity of the LOX IMV melanoma line was 45.83%. Preliminary data on the anti-tumor activity indicate certain prospects for the search for anticancer agents in the group of dichloroarylacetamides in comparison with alkyl amides.

Електронна адреса для листування з авторами: dr_r_lesyk@org.lviv.net

(Лесик Р. Б.)

О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,

Є. В. САЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),

Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,

В. В. СТРАШНИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>), д-р фарм. наук, проф.

Київський національний університет технологій та дизайну

СУЧАСНІ ШЛЯХИ ДОСТАВКИ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: доксицикліну хіклат, доставка лікарських засобів, лікарські форми, пролонгована дія, контрольоване вивільнення

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

Y. V. SACHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),

T. A. PALCHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

V. V. STRASHNYI (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)

Kyiv National University of Technologies and Design

MODERN WAYS OF DOXYCYCLINE DELIVERY AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PHARMACY

Key words: doxycycline hyclate, drug delivery, dosage forms, sustained drug release, controlled release

На сьогодні глобальне зростання резистентності збудників до широко застосованих антибіотиків вимагає повернення до практики використання деяких класичних препаратів зі збереженою активністю, пошук нових шляхів та напрямків доставки антибіотиків до місць розташування мікроорганізмів, що спричинюють захворювання, та застосування антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності [1]. Останнім часом інтенсивно досліджують альтернативні підходи до застосування антибіотиків для лікування інфекційних захворювань [2], а також концепції антибіотичних ад'ювантів, здатних відновлювати антибіотичну активність проти стійких штамів мікроорганізмів [3].

Доксициклін є антибіотиком широкого спектра дії, синтетично отриманий із тетрацикліну та використовується в клінічній практиці більше 40 років [4]. Препарати з доксицикліном добре переносяться організмом, доксициклін діє через пригнічення бактеріальних рибосом. Зазвичай його призначають у дозі 100 мг на добу або двічі на добу. [5]. Доксициклін застосовують для лікування інфекцій сечовивідних, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, він є препаратом першого вибору у разі кліщових захворювань, таких як хвороба Лайма та риккетсійних інфекцій [5, 6]. У період поширення коронавірусної хвороби COVID-19 для початкової терапії пневмонії пероральним антибіотиком першого вибору рекомендують доксициклін, оскільки він є нетрадиційним антибіотиком із встановленим профілем безпеки, потенційною ефективністю щодо вірусних збудників, таких як лихоманка денге та чікунгуя, початкової інфекції, реплікації та системної реакції на тяжкий гострий респіраторний синдром SARS CoV-2 [7, 8].

На українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату дуже обмежений та представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення [9]. На світовому фармацевтичному ринку зареєстровано лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну, як порошки або ліофілізати для приготування розчину для ін'єкцій, оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані та лікарські форми з відстроченим вивільнен-

ням – таблетки, капсули, гранули, що запобігають поширеним побічним реакціям, таким як розлад шлунково-кишкового тракту або езофагіт [10]. Відмінна абсорбція та розподіл у тканинах роблять його особливо корисним для тяжкохворих порівняно з іншими антибіотиками.

Отже, існує потреба у розробленні нових стратегій доставки антибіотиків, які можуть змінити цілісність зовнішньої мембрани бактерії та/або її проникність, оскільки остання значно обмежує дифузію численних гідрофільних молекул антибіотиків як доксициклін [3]. Завдяки його широкому спектру дії та клінічних застосувань, на теперішній час описано численні дослідження доксицикліну у напрямках як розширення терапевтичної дії, зокрема захворювань, пов'язаних із COVID-19, так і пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних із високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

Мета роботи – виконати аналіз сучасних шляхів доставки доксицикліну, визначити перспективи застосування у фармації, узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення у разі розроблення лікарських засобів із заданими фармакотехнологічними параметрами.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту лікарських засобів здійснювали згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [9], класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, далі – ЕМА) станом на квітень 2022 р.

Об'єктами дослідження також слугувала інформація щодо наукових публікацій у мережі інтернет на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу: Web of Science (далі – WoS) Clarivate Analytics, Scopus, PubMed® (платформа посилань на біомедичну літературу). Додатково вивчали наукові публікації і здійснювали пошук із використанням браузеру Медичні предметні рубрики (Medical Subject Headings, далі – MeSH) за ключовими словами: «доксициклін», «доставка лікарських засобів», «новітні лікарські форми». Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Доксициклін (альфа-6-дезокситетрациклін) – напівсинтетичний антибіотик другого покоління тетрациклінів і є похідним окситетрацикліну, був розроблений фахівцями компаній Pfizer і Lederle Laboratories та схвалений FDA в 1967 р. [11]. Структурну формулу доксицикліну наведено на рисунку.

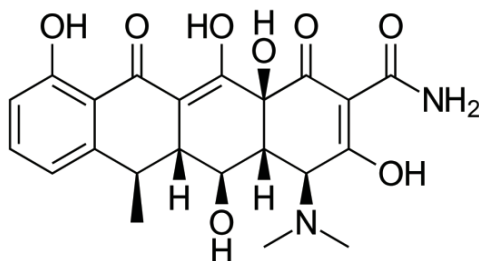


Рис. Структурна формула доксицикліну

Для доксицикліну характерно чотири конденсованих кільця (A, B, C і D) у системі нафтаценкарбоксаміду. Іншими поширеними структурними елементами є диметил-аміногрупа в положенні C₄, амідна група в положенні C₂, система чергування

кето-енолів (позиції C₁₁, C₁₂ і 12 а) і асиметричні вуглеці на з'єднанні кілець А–В. Вищезазначені елементи вважають мінімальним фармакофором (6-дезоксидиметилтетрациклін), необхідним для антимікробної активності молекули [12].

На етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні та за кордоном лікарські засоби, що містять доксициклін, сформовано інформаційний набір даних найменувань лікарських препаратів (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Асортимент зареєстрованих лікарських засобів, що містять доксициклін

Торгова назва	Виробник	Лікарська форма	Дозування
<i>Зареєстровано в Україні</i>			
Доксициклін-Дарниця	ПрАТ «ФФ Дарниця»	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксициклін	ПАТ НВЦ Борщагівський ХФЗ	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксицикліну гідрохлорид	ТОВ «Харківське ФП "Здоров'я народу"»	Тверді желатинові капсули	100 мг
Доксициклін-Тева	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Таблетки без оболонки	100 мг
Vibramycin D	Pfizer	Таблетки дисперговані	100 мг, 200 мг
<i>Зареєстровано за кордоном</i>			
Vibramycin	Pfizer	Порошок для р-н/ін'єкцій	100 мг
Doxy 100	Fresenius Kabi	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Doxycycline	Mylan Institutional, Zydus	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Доксициклін-Ферейн	ПАТ «Бринцалов-А»	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	100 мг, 200 мг
Юнідокс-Солютаб	Astellas Pharma Europe	Таблетки дисперговані	100 мг
Acticlate	Aqua Pharmaceuticals	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	75, 150 мг
Doryx	Mayne Pharma Group L.	Таблетки з відстроченим вивільненням	50, 75, 100, 150, 200 мг
LymePak	Chartwell Pharmaceuticals	Таблетки з відстроченим вивільненням	100 мг
Doryx	Mayne Pharma Group L.	Гранули з відстроченим вивільненням	75, 100 мг
Vibramycin Cap	Pfizer	Тверді желатинові капсули	100 мг
Monodox	Aqua Pharmaceuticals	Тверді желатинові капсули	50, 75, 100 мг
Doxicip-100	Cipla Limited	Тверді желатинові капсули	100 мг
Oracea	Group Limited	Капсули з відстроченим вивільненням	40 мг
Vibramycin	Pfizer	Порошок для оральної суспензії	25 мг/5мл
Vibramycin Calcium	Pfizer	Сироп	50 мг/5 мл

З наведених даних встановлено, що компанія Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc має у своєму портфелі 5 лікарських форм із доксицикліном та пропонує парентеральний та оральний шляхи доставки антибіотика. Український сегмент препаратів із доксици-

кліном, що забезпечують 5 компаній-виробників, представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлено лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули. Отже пошук нових шляхів доставки є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

Антибактеріальна дія доксицикліну опосередкована великою кількістю механізмів. Досліджено механізми протизапальної дії доксицикліну такі як пригнічення активації та міграції нейтрофілів; активація та проліферація Т-лімфоцитів; пригнічення фосфоліпази, ангиогенезу, синтезу оксиду азоту та утворення гранульоми, вивільнення запальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8); зменшення активних форм кисню [13]. Проте найвідомішим механізмом протизапальної дії є інгібування матриксних металопротеїназ (ММП), де доксициклін інгібує ММП у субантимікробних дозах, що робить його привабливим як потенційного засобу лікування хронічних ран [14]. Різні форми солей доксицикліну, як хіклат і моногідрат, однаково терапевтично-ефективні. Хіклат має більшу розчинність, ніж моногідрат, але моногідратна форма краще переноситься за перорального прийому. У разі вибору та/або заміни виробників доксицикліну для оральних форм роблять порівняльні дослідження *in vitro* для забезпечення гарантованої ефективності препарату [15].

Доксицикліну хіклат (ДХ) є одним із антибіотиків, які зазвичай використовують для лікування шкірних інфекцій [16]. Проведено дослідження гелю на основі натрій карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), що містить мікрочастинки ДХ. Олейнову кислоту (ОА) додавали до складу гелю для підвищення проникності мікрочастинок ДХ. Спочатку готували мікрочастинки ДХ із використанням матриці полі(молочно-гліколевої) кислоти (ПМГК), потім вводили в гель на основі NaКМЦ із різними концентраціями ОА: 0%, 2,5%, 5%, 7,5% і 10%. Тест на утримування показав, що композиція утримує 1 236,46 мкг ДХ у шкірі. Встановлено, що утримування шкірою ДХ із гелю, наповненого мікрочастинками, було значно вищим порівняно з гелем із вільним ДХ, що вказує на те, що мікрочастинки є надзвичайно ефективними для утримання ДХ в інфікованій області шкіри [17].

Оцінено результати клінічних випробувань пародонтальної терапії, що включали нехірургічне лікування за допомогою ручного і ультразвукового очищення та одноразового місцевого застосування ДХ. Встановлено, що гель із 14%-м вмістом ДХ із повільним вивільненням був здатен вивільняти терапевтично ефективні дози діючої речовини упродовж більш ніж 10 днів навіть після одноразового місцевого введення та показав високу ефективність лікування запалень у глибоких пародонтальних кишнях (≥ 6 мм) навколо немолярних зубів [18].

Описано дослідження інноваційного і легкого підходу лікування хронічних ран шляхом доставки ДХ через мембрану Strat-MTM за допомогою роликів із мікроголками. Кількість і швидкість доксицикліну, що дифундує через мікропори, безпосередньо корелює зі збільшенням довжини мікроголок (250, 500 і 750 мкм). Результати демонструють, що оброблення епідермісу роликками з мікроголками забезпечує достатню проникність при дифузії ДХ та інгібування активності ММП. Ролики з мікроголками є перспективним, клінічно готовим засобом, придатним для внутрішньошкірного введення ДХ для лікування хронічних ран [19].

Вагінальний шлях введення лікарських засобів широко використовують в комплексній терапії змішаних уrogenітальних інфекцій. Для уретрального введення представлено рецептурні прописи екстемпорального виготовлення пессаріїв на поліетиленоксидній основі, з метою удосконалення складу розроблено пессарії на основі

суміші масла какао з воском бджолиним у співвідношенні 95,0:5,0. Завдяки використанню лікарських форм місцевої дії досягається підвищення місцевого впливу ДХ на осередок ураження [20].

Останнім часом інгаляційні антибіотики стали цінним інструментом у лікуванні захворювань легенів для підвищення ефективності введення ліків у місці інфекції, що дає можливість зменшити інгаляційну дозу ліків порівняно з тим, що вводиться перорально або парентерально, зберігаючи той самий місцевий ефект. Досліджено здатність поліаміно-ізопренілової сполуки (ПІС716) потенціювати активність доксицикліну для лікування легеневої інфекції. Комбінація ДХ/ПІС716 виглядає як потужний цінний препарат для лікування легневих інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, що трапляються у пацієнтів із муковісцидозом. Завдяки новій інтерпретації механізму дії нецитотоксичної сполуки ПІС716 та її активної частини доксицикліну, нові стратегії фармацевтичної розробки можуть забезпечити додаткову легеневу терапію для зменшення тривалості лікування та підвищення ефективності поточної схеми лікування. Похідне поліаміноізопренілової солі ПІС716 було визнано придатним для аерозолізації, а морфологія та розмір крапель були в межах, придатних для доставки в легені [3].

Описано доклінічні дослідження введення ДХ мишам методом інгаляції, де спостерігали більш стійкий фенотип слизової метаплазії, ніж у мишей, які отримували ДХ системно. Крім того, були відсутні небажані фенотипи поза легенями, які були очевидні за системного прийому доксицикліну. Після титрування дози ДХ та часу інгаляції набір отриманих трансгенних мишей може бути використаний для вивчення біології дихальних шляхів [21].

Ін'єкційний шлях введення виключає проблеми гіркового смаку та уповільненого вивільнення доксицикліну, які присутні за перорального застосування. Але водні розчини на основі ДХ, приготовані загальноприйнятим способом, мають проблеми зі стабільністю у разі тривалого зберігання, а саме: зміна забарвлення препарату, зсув рН розчину, утворення деяких домішок, які можуть призвести до виникнення токсичних побічних ефектів та становлять приховану небезпеку для клінічної практики. Представлені дослідження з розроблення складу та визначення бактеріостатичної дії ліофілізованого порошку для приготування розчину для ін'єкцій із ДХ дають змогу зробити висновок про придатність розробленого складу ліофілізату для подальших клінічних досліджень у терапії інфекційних захворювань [22].

За останнє десятиліття з'явилося достатньо наукових джерел, які припускають, що інфекція, спричинена *Propionibacterium acnes*, може відігравати значну роль у різноманітних патологічних станах, що вражають заморожене плече та адгезивний капсуліт. Представлено проспективне рандомізоване пілотне дослідження, де введення внутрішньосуглобово антибіотика ДХ, ефективного проти *P. acnes*, порівняно з поточним золотим стандартом внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів показало кращі результати лікування адгезивного капсуліту [23].

Однією з потенційних стратегій для підвищення проникнення та антибактеріальної активності антибіотиків є використання нанотехнологій. Повідомляється про інноваційний синтез полімерного комплексу стабільних пегільованих наночастинок золота (PEGylated-gold nanoparticles (PEG-AuNPs)), навантажених ДХ. Стабільність і бактеріостатичну активність лікарського засобу з ДХ у наночастинках визначали на панелі грампозитивних і грамнегативних бактерій порівняно з класичною оральною формою препарату [24].

Одним із сучасних напрямів сьогодення є розроблення та дослідження систем контрольованого вивільнення ДХ для уникнення стійкості окремих штамів до антибіотика протягом тривалого періоду застосування. Так, вперше показано, що церієво-кремнієві мезопористі матеріали (ЦКММ- CeO_2) можуть бути використані як матриці для конт-

рольованої доставки доксицикліну. Композитні матеріали «ядро–оболонка» та ЦКММ- CeO_2 було отримано шляхом покриття наночастинок церію мезопористим кремнеземом. ДХ адсорбували на носіях діоксиду церію та кремнію MCM-41 та характеризували структуру одержаних гібридних зразків на неорганічному носії за допомогою малого і ширококутного рентгенівського випромінювання XRD, ізотерм сорбції-десорбції N_2 , FTIR-спектроскопії та скануючої електронної мікроскопії. Профілі вивільнення доксицикліну *in vitro* визначали у фосфатному буферному розчині, pH 5,5, за допомогою UV-VIS спектроскопії. Склад ЦКММ- CeO_2 , що містить 10% наночастинок церію, показав найповільнішу швидкість вивільнення ДХ та демонструє нове застосування мезопористих матеріалів із діоксиду кремнію як носіїв для доставки ліків [25].

Також було вивчено таку систему для контрольованого вивільнення, як утворення на поверхні титанового сплаву гібридних оксидно-полімерних покриттів, що містять ДХ (Ti–15Mo). Система розкладається в організмі одночасно з вивільненням діючої речовини. Процес гідролітичної деградації гібридного шару, вивільнення доксицикліну з поверхні, що деградує, та біологічні властивості, такі як цитосумісність та антибактеріальна активність, досліджено з використанням найбільш репрезентативних клітин (остеобластоподібних клітин MG-63) та еталонних штамів бактерій *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis* [26].

Ліпосомальні системи доставки антибіотиків дають змогу знизити частоту прийому лікарського засобу порівняно з класичними рецептурами. Для контрольованого вивільнення доксицикліну розроблено нову ліпосомальну систему градієнтного завантаження доксицикліну (ДЛ) сірчаною кислотою, що призвело до одержання ліпосом із вмістом доксицикліну вищої концентрації. Для лікування шкірних інфекцій шурам вводили підшкірно доксициклін ДЛ (50 мг/кг) та доксициклін стандартний розчин (ДС) у концентрації 5 мг/кг, але з частішим прийомом. Спостерігали відсутність запалень у разі введення ДЛ порівняно з діагностуванням запальних ділянок на шкірі щурів за введення ЛС [27]. Створення ліпосом, вкритих поліетиленгліколю дистеароїлфосфатидилетаноламін-метокси-поліетиленгліколь 2000 та наповнених доксицикліном у дозі 2,5 мг/кг на добу, дало змогу ефективно знищити паразитів у крові, що призвело до поліпшення виживання мишей під час лікування малярії. Дослідження демонструє, що доксициклін у ліпосомальній системі має величезний хіміотерапевтичний потенціал проти плазмодійних інфекцій у менших дозах [28].

Узагальнені дані щодо досліджень нових систем доставки доксицикліну, репрезентованих у науковій літературі, подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Узагальнені дані щодо сучасних досліджень шляхів доставки доксицикліну хіклату

Модифікація діючої речовини	Лікарська форма	Специфічність дії, шлях введення	Показання до застосування
ДХ у мікрочастинках на матриці полі(молочно-когліколевої) кислоти	Гель	Пролонгована дія, утримування концентрації певної ДХ в інфікованій області	Інфекційні захворювання шкіри
ДХ та певні допоміжні речовини	Гель	Пролонгована дія. Однократне застосування та вивільнення упродовж 10 днів	Пародонтальна терапія
ДХ та певні допоміжні речовини	Ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій	Парентеральна терапія показана у випадках, коли пероральна терапія неможлива	Інфекційні захворювання
ДХ та певні допоміжні речовини	Розчин для ін'єкцій	Внутрішньосуглобова ін'єкція для ліквідації інфекції <i>P. acnes</i>	Адгезивний капсуліт Заморожене плече

Модифікація діючої речовини	Лікарська форма	Специфічність дії, шлях введення	Показання до застосування
Ролики з мікроголками з ДХ	Імплант	Внутрішньошкірне введення, достатня проникність	Лікування запальних хронічних ран
ДХ та суппозиторна основа	Песарії	Вагінальний шлях, місцева дія, екстемпоральне виготовлення	Інфекційно-запальні гінекологічні захворювання
ДХ та поліаміно-ізопренілова сполука	Аерозоль	Інгаляційний шлях введення	Інфекційні захворювання легенів
ДХ та матриця з церівско-кремнієвих мезопористих матеріалів	Оральне введення	Пролонгована дія	Інфекційні захворювання
ДХ та матриця з титанового сплаву гібридних оксидно-полімерних покриттів	Зубний імплантат	Контрольована система вивільнення ДХ. Проліферація остеобластоподібних клітин	Пародонтальна терапія
ДХ, навантажений на пегільовані наночастинки золота (PEG-AuNPs)	Оральне введення	Підвищення проникнення та антибактеріальної активності	Інфекційні захворювання
ДХ у ліпосомах	Оральне введення	Підвищення проникнення та антибактеріальної активності	Малярія
Ніосоми з ДХ	Офтальмологічне застосування	Пролонгована дія, відстрочене вивільнення	Інфекційні захворювання очей

З даних табл. 2 випливає, що наукові дослідження спрямовано у напрямках модифікації молекули доксицикліну, а саме – комплекси з речовинами для підвищення проникності та penetрації, полімерні матриці для пролонгації дії ДХ, ліпосоми, матриці з мезопористих матеріалів, наночастинки для контрольованого вивільнення діючої речовини. Розроблення нових лікарських форм із модифікованим ДХ, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізати для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотику шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення та розширення спектра терапевтичної дії.

Перспективу застосування визначає поєднання доксицикліну з молекулами різних фармакологічних груп. Представлено полімерну систему для лікування пародонтозу, що містить доксициклін та лідокаїн. Розроблений пристрій місцевої дії розміщується поблизу аберагного зуба. Завдяки сформованій м'якій каміді відбувається уповільнене вивільнення лікарських речовин, досягається пролонгована місцева дія доксицикліну порівняно з консервативними лікарськими формами [29].

За результатами клінічних досліджень івермектин у поєднанні з доксицикліном зменшує час клінічного одужання у дорослих із легкою та середньою інфекцією COVID-19, оскільки доксициклін за рахунок високої ліпофільності створює хелатний комплекс із цинковим компонентом ММП, від яких залежить виживання, клітинна інфільтрація та реплікація коронавірусу [30].

Оскільки коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) є серйозною проблемою для громадського здоров'я, вживаються великі зусилля для відкриття нових ефективних засобів, тому існує необхідність перепрофілювання відомих препаратів для нових показань. Згідно з недавніми дослідженнями, антибіотик доксициклін є основним антибіотиком, який зараз використовують для лікування COVID-19 за

рахунок його здатності інгібувати ММП. Оскільки у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 спостерігають імунну травму легень, то доксициклін може регенерувати пошкоджену легеневу тканину та прискорити відновлення. Доксициклін має бактериостатичні властивості разом з активністю щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій. Доксициклін є важливим протизапальним препаратом, окрім того, виявляє противірусну дію проти кількох РНК-вірусів, проти *Mycoplasma pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, які є вторинними бактеріальними причинами пневмонії під час пандемії COVID-19 [31].

Проаналізовані дані свідчать, що сучасні наукові дослідження ефективної системи доставки ліків спрямовані на підвищення ефективності існуючої антибактеріальної, протизапальної та противірусної дії доксицикліну та зниження резистентності до застосування антибіотика.

Висновки

1. Доксициклін належить до антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Завдяки його широкому спектру дії та клінічних застосувань, сьогодні описано численні дослідження доксицикліну у напрямках розширення терапевтичної дії, зокрема за інфекційних захворювань легень, шкіри, в офтальмологічній та гінекологічній практиці, у разі захворювань, пов'язаних із COVID-19, та пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних із високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

2. Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

3. Визначено, що сучасні наукові дослідження спрямовано у напрямках модифікації молекули доксицикліну, а саме – комплекси з речовинами для підвищення проникності і penetрації, полімерні матриці для пролонгації дії ДХ, ліпосоми, матриці з мезопористих матеріалів, наночастинки для контрольованого вивільнення діючої речовини.

4. Розроблення нових лікарських форм із модифікованим ДХ, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотика шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення та розширення спектра терапевтичної дії.

5. Доведено, що доксициклін перспективний у фармацевтичній практиці для лікування COVID-19 як за рахунок його здатності інгібувати матриксні металопротеїнази (ММП), так і противірусної дії, особливо дії проти *Mycoplasma pneumoniae*, яка є вторинною бактеріальною причиною пневмонії під час пандемії COVID-19.

Список використаної літератури

1. Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P T. – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521
2. Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? // The Canadian J. Infectious Diseases Med. Microbial. – 2006. – V. 17, N 5. – P. 287–290. <https://doi.org/10.1155/2006/707296>. PMID: 18382641
3. Douafer H., Andrieu V., Wafo E., Brunel J. M. Characterization of a new aerosol antibiotic/adjuvant combination for the treatment of *P. aeruginosa* lung infections // Int. J. Pharmac., Elsevier. – 2020. – V. 586. – P. 119548. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119548>. hal-03085007f

4. Zhanel G. G., Homenuik K., Nichol K. et al. The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines // *Drugs*. – 2004. – V. 64. – P. 63–88.
5. Holmes N. E., Charles P. G. P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline // *Clin. Med. Insights: Therapeutics*. – 2009. <https://doi.org/10.4137/CMT.S2035>
6. Schroeder C., Chowdhury L., Narra H. et al. Human rickettsioses: Host response and molecular pathogenesis // In *Rickettsiales: Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development*. – 2016. – P. 399–446. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46859-4_19
7. Yates P. A., Newman S. A., Oshry L. J. et al. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. – 2020. – V. 14. – P. 1753466620951053. <https://doi.org/10.1177/1753466620951053>. PMID: 32873175; PMCID: PMC7476338
8. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165 [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>
9. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
10. Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2008. – V. 7. – P. 571–577. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.5.571>
11. Rusu A., Buta E. L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives // *Pharmaceutics*. – 2021. – V. 13. – P. 2085. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>
12. Heinemann F. W., Leybold C. F., Roman C. R. et al. X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline // *J. Chem. Crystallography*. – 2013. – V. 43. – P. 213–222.
13. Farrah G., Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: A new approach // *Dermatol. Therapy*. – 2016. – V. 29. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1111/dth.12370>
14. Manning M. W., Cassis L. A., Daugherty A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – V. 23. – P. 483–488.
15. Салій О. О., Куришко Г. Г., Озеренко З. О., Гетало О. В. Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини // *Вісн. Київського нац. ун-ту технологій та дизайну. Серія Технічні науки*. – 2020. – № 3 (146). – С. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>
16. Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails // *Antibiotics*. – 2020. – V. 9 (2), N 56. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020056>
17. Aliyah A., Oktaviana W. W., Dwipayanti K. S. et al. Enhanced skin localization of doxycycline using microparticles and hydrogel: Effect of oleic acid as penetration enhancer // *Pharmaciana*. – 2021. – V. 11. – P. 239. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v11i2.21044>
18. Abundo R., Corrente G., Perelli M. et al. Topical doxycycline after nonsurgical instrumentation of deep periodontal pockets: Results from a prospective case series with 12 months' follow-up // *J. Oral Sci. Rehabilitation*. – 2019. – V. 5, Iss. 4. – P. 38–42.
19. Omolu A., Bailly M., Day R. M. Assessment of solid microneedle rollers to enhance transmembrane delivery of doxycycline and inhibition of MMP activity // *Drug Delivery*. – 2017. – V. 24, N. 1. – P. 942–951. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1337826>
20. Чушенко В. М., Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Юр'єва Г. Б. Удосконалення складу і розробка екстемпоральної технології пєсаріїв із доксицикліном хіклатом на основі масла какао // *Фармац. часопис*. – 2020. – № 1. – С. 35–41. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10979>
21. Tata P. R., Pardo-Saganta A., Prabhu M. et al. Airway-specific inducible transgene expression using aerosolized doxycycline // *Amer. J. Respiratory Cell Mol. Biol*. – 2013. – V. 49, N 6. – P. 1048–1056. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0412OC>
22. Салій Е. А., Гончарук А. Ю., Гетало О. В., Тарасенко А. В. Разработка и оценка лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе доксициклина // *Вестн. фармации*. – 2021. – № 3 (93). – С. 53–63. <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>
23. Intra-articular Doxycycline: A Novel Treatment of Adhesive Capsulitis (DOXY). – 2018 [Elektronnyi resurs]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479502>
24. Haddada M. B., Jeannot K., Spadavecchia J. Novel Synthesis and Characterization of Doxycycline-Loaded Gold Nanoparticles: The Golden Doxycycline for Antibacterial Applications // *Particle & Particle Systems Characterization*. – 2019. – V. 36. – P. 1800395. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201800395>
25. Petrescu M., Mitran R.-A., Luchian N. A.-M. et al. Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline // *U. P. B. Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science*. – 2015. – V. 77, N 3. – P. 13–24.
26. Kazek-Kęsik A., Nosol A., Plonka J. et al. Physico-chemical and biological evaluation of doxycycline loaded into hybrid oxide-polymer layer on Ti-Mo alloy // *Bioactive Materials*. – 2020. – V. 5, Iss. 3. – P. 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.009>
27. Rebekah K. Franklin, Sarah A. Marcus, Adel M. Talaat et al. A Novel Loading Method for Doxycycline Liposomes for Intracellular Drug Delivery: Characterization of *In Vitro* and *In Vivo* Release Kinetics and Efficacy in a J774A.1 Cell Line Model of *Mycobacterium smegmatis* Infection // *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*. – 2015. – V. 43, N 8. – P. 1236–1245. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063602>

28. Rajendran V., Singh C., Ghosh P. C. Improved efficacy of doxycycline in liposomes against *Plasmodium falciparum* in culture and *Plasmodium berghei* infection in mice // Canadian J. Physiol. Pharmacol. – 2018. – V. 96, N 11. – P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0067>
29. Birtia G., Mahapatra S. K. Study of the Antibacterial Activity of a New Prolonged-Release Dental Dosage form Containing Doxycycline and Lidocaine // J. Pharmac. Res. Inter. – 2020. – V. 32, N 36. – P. 62–72. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i3630993>
30. Mahmud R., Rahman M. M., Alam I. et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial // J. Inter. Med. Res. 2021. – V. 49, N 5. – P. 3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
31. Malek A. E., Granwehr B. P., Kontoyiannis D. P. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies // IDCases. – 2020. – V. 21, N 2020. – P. e00864. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864>

References

- Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // P T. – 2015. – V. 40, N 4. – P. 277–283. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521
- Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? // The Canadian J. Infectious Diseases Med. Microbial. – 2006. – V. 17, N 5. – P. 287–290. <https://doi.org/10.1155/2006/707296>. PMID: 18382641
- Douafer H., Andrieu V., Wafo E., Brunel J. M. Characterization of a new aerosol antibiotic/adjuvant combination for the treatment of *P. aeruginosa* lung infections // Int. J. Pharmac., Elsevier. – 2020. – V. 586. – P. 119548. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119548>. hal-03085007f
- Zhanel G. G., Homenuik K., Nichol K. et al. The Glycylcyclines: A Comparative Review with the Tetracyclines // Drugs. – 2004. – V. 64. – P. 63–88.
- Holmes N. E., Charles P. G. P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline // Clin. Med. Insights: Therapeutics. – 2009. <https://doi.org/10.4137/CMT.S2035>
- Schroeder C., Chowdhury L., Narra H. et al. Human rickettsioses: Host response and molecular pathogenesis // In Rickettsiales: Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development. – 2016. – P. 399–446. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46859-4_19
- Yates P. A., Newman S. A., Oshry L. J. et al. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2020. – V. 14. – P. 1753466620951053. <https://doi.org/10.1177/1753466620951053>. PMID: 32873175; PMCID: PMC7476338
- COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community (NG165). NICE guideline. Published: 3 April 2020/ www.nice.org.uk/guidance/ng165 [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng165/resources/covid19-rapid-guideline-managing-suspected-or-confirmed-pneumonia-in-adults-in-the-community-pdf-66141902429125>
- Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
- Sloan B., Scheinfeld N. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines // Expert Opinion on Drug Safety. – 2008. – V. 7. – P. 571–577. <https://doi.org/10.1517/14740338.7.5.571>
- Rusu A., Buta E. L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives // Pharmaceutics. – 2021. – V. 13. – P. 2085. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122085>
- Heinemann F. W., Leybold C. F., Roman C. R. et al. X-Ray Crystallography of Tetracycline, Doxycycline and Sancycline // J. Chem. Crystallography. – 2013. – V. 43. – P. 213–222.
- Farrar G., Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: A new approach // Dermatol. Therapy. – 2016. – V. 29. – P. 377–384. <https://doi.org/10.1111/dth.12370>.
- Manning M. W., Cassis L. A., Daugherty A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – V. 23. – P. 483–488.
- Salii O. O., Kuryshko H. H., Oherenko Z. O., Hetalo O. V. Porivnialni doslidzhennia profiliv vyvylnennia doksytzyklinu khiklatu z tverdykh zhelatynovykh kapsul pry zmini vyrobnykyv diiuchoi rechovyny // Visn. Kyivskoho nats. un-tu tekhnolohii ta dyzainu. Seriya Tekhnichni nauky. – 2020. – № 3 (146). – S. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>
- Smith R., Russo J., Fiegel J., Brogden N. Antibiotic delivery strategies to treat skin infections when innate antimicrobial defense fails // Antibiotics. – 2020. – V. 9 (2), N 56. – P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020056>
- Aliyah A., Oktaviana W. W., Dwipayanti K. S. et al. Enhanced skin localization of doxycycline using microparticles and hydrogel: Effect of oleic acid as penetration enhancer // Pharmacia. – 2021. – V. 11. – P. 239. <https://doi.org/10.12928/pharmacia.v11i2.21044>
- Abundo R., Corrente G., Perelli M. et al. Topical doxycycline after nonsurgical instrumentation of deep periodontal pockets: Results from a prospective case series with 12 months' follow-up // J. Oral Sci. Rehabilitation. – 2019. – V. 5, Iss. 4. – P. 38–42.
- Omolu A., Bailly M., Day R. M. Assessment of solid microneedle rollers to enhance transmembrane delivery of doxycycline and inhibition of MMP activity // Drug Delivery. – 2017. – V. 24, N. 1. – P. 942–951. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1337826>

20. Chushenko V. M., Yarnykh T. H., Rukhmakova O. A., Yur'ieva H. B. Udoskonalennia skladu i rozrobka ekstemporalnoi tekhnologii pesariiv iz doksytsyklinom khiklatom na osnovi masla kakao // Farmats. chasopys. – 2020. – № 1. – S. 35–41. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10979>
21. Tata P. R., Pardo-Saganta A., Prabhu M. et al. Airway-specific inducible transgene expression using aerosolized doxycycline // Amer. J. Respiratory Cell Mol. Biol. – 2013. – V. 49, N 6. – P. 1048–1056. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0412OC>
22. Saliy E. A., Honcharuk A. Yu., Hetalo O. V., Tarasenko A. V. Razrabotka y otsenka lyofylyzrovannoho poroshka dlia pryhotovleniya rastvora dlia yneksy na osnove doksytsyklyna // Vestn. Farmatsyy. – 2021. – № 3 (93). – S. 53–63. <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.3.53>
23. Intra-articular Doxycycline: A Novel Treatment of Adhesive Capsulitis (DOXY). – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03479502>
24. Haddada M. B., Jeannot K., Spadavecchia J. Novel Synthesis and Characterization of Doxycycline-Loaded Gold Nanoparticles: The Golden Doxycycline for Antibacterial Applications // Particle & Particle Systems Characterizatio. – 2019. – V. 36. – P. 1800395. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201800395>
25. Petrescu M., Mitran R.-A., Luchian N.A.-M. et al. Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline // U. P. B. Scientific Bulletin, Series B: Chemistry and Materials Science. – 2015. – V. 77, N 3. – P. 13–24.
26. Kazek-Kęsik A., Nosol A., Płonka J. et al. Physico-chemical and biological evaluation of doxycycline loaded into hybrid oxide-polymer layer on Ti–Mo alloy // Bioactive Materials. – 2020. – V. 5, Iss. 3. – P. 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.009>
27. Rebekah K. Franklin, Sarah A. Marcus, Adel M. Talaat et al. A Novel Loading Method for Doxycycline Liposomes for Intracellular Drug Delivery: Characterization of *In Vitro* and *In Vivo* Release Kinetics and Efficacy in a J774A.1 Cell Line Model of *Mycobacterium smegmatis* Infection // Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals. – 2015. – V. 43, N 8. – P. 1236–1245. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063602>
28. Rajendran V., Singh C., Ghosh P. C. Improved efficacy of doxycycline in liposomes against Plasmodium falciparum in culture and Plasmodium berghei infection in mice // Canadian J. Physiol. Pharmacol. – 2018. – V. 96, N 11. – P. 1145–1152. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0067>
29. Birtia G., Mahapatra S. K. Study of the Antibacterial Activity of a New Prolonged-Release Dental Dosage form Containing Doxycycline and Lidocaine // J. Pharmac. Res. Inter. – 2020. – V. 32, N 36. – P. 62–72. <https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i3630993>
30. Mahmud R., Rahman M. M., Alam I. et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial // J. Inter. Med. Res. 2021. – V. 49, N 5. – P. 3000605211013550. <https://doi.org/10.1177/03000605211013550>
31. Malek A. E., Granwehr B. P., Kontoyiannis D. P. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies // IDCases. – 2020. – V. 21, N 2020. – P. e00864. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00864>

Надійшла до редакції 23 червня 2022 р.
Прийнято до друку 10 липня 2022 р.

О. О. Салій (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
Є. В. Саченко (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),
Т. А. Пальчевська (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
В. В. Страшний (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)
Київський національний університет технологій та дизайну

СУЧАСНІ ШЛЯХИ ДОСТАВКИ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Ключові слова: доксицикліну хіклат, доставка лікарських засобів, лікарські форми, пролонгована дія, контрольоване вивільнення
А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні глобальне зростання резистентності збудників до широко застосованих антибіотиків вимагає повернення до практики використання деяких класичних препаратів зі збереженою активністю, пошук нових шляхів та напрямів доставки антибіотиків до місць розташування мікроорганізмів, що спричиняють захворювання, та застосування антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Доксициклін належить до антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Сьогодні описано численні дослідження доксицикліну у напрямках як розширення терапевтичної дії, зокрема за захворювань, пов'язаних із COVID-19, так і пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних з високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності.

Мета роботи – виконати аналіз сучасних шляхів доставки доксицикліну, визначити перспективи застосування у фармації, узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення у разі розроблення лікарських засобів зі заданими фармакотехнологічними параметрами.

Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну хіклату представлений лише твердими пероральними лікарськими формами – таблетками та капсулами негайного вивільнення, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені

лікарські форми, що забезпечують парентеральний шлях доставки доксицикліну та оральні форми – порошки для оральної суспензії, сиропи, таблетки дисперговані, лікарські форми з відстроченим вивільненням – таблетки, капсули та гранули, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі доксицикліну.

Розроблення нових лікарських форм із модифікованим доксицикліну хіклатом, таких як імпланти, аерозолі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотика шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення, та розширення спектра терапевтичної дії.

Доксициклін перспективний у фармацевтичній практиці для лікування COVID-19, як за рахунок його здатності інгібувати матриксні металопротеїнази, так і противірусної дії, особливо дії проти *Mycoplasma pneumoniae*, яка є вторинною бактеріальною причиною пневмонії під час пандемії COVID-19.

O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
Y. V. Sachenko (<https://orcid.org/0000-0002-9918-7009>),
T. A. Palchevska (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
V. V. Strashnyi (<https://orcid.org/0000-0002-9188-1821>)

Kyiv National University of Technologies and Design

MODERN WAYS OF DOXYCYCLINE DELIVERY AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PHARMACY

Key words: doxycycline hyclate, drug delivery, dosage forms, sustained drug release, controlled release
A B S T R A C T

Currently, the global increase in resistance of pathogens to widely used antibiotics requires a return to the practice of using some classic drugs with preserved activity, finding new ways and directions of delivery of antibiotics to the locations of pathogenic microorganisms and the use of antimicrobial drugs that are not yet resistant. Doxycycline refers to antimicrobial drugs that do not yet have widespread resistance. Numerous studies of doxycycline have now been described as enhancing therapeutic effects, including COVID-19-related diseases, and finding new delivery routes to limit systemic side effects associated with high doses and avoid antibiotic resistance.

The aim of the work was to analyze modern ways of doxycycline delivery, to determine the prospects for use in pharmacy, to summarize and systematize data on its functional purpose in the development of drugs with specified pharmaco-technological parameters.

It is established that in the Ukrainian pharmaceutical market the range of drugs based on doxycycline hyclate is represented only by solid oral dosage forms – tablets and capsules for immediate release, but in the global pharmaceutical market there are additional dosage forms that provide parenteral delivery of doxycycline and oral forms. suspensions, syrups, dispersed tablets and delayed-release dosage forms – tablets, capsules and granules, which are the basis for the development of domestic drugs based on doxycycline.

Development of new dosage forms with modified DH, such as implants, aerosols, lyophilisate for solution for injection, development of new manufacturing technologies, selection of excipients and delivery systems can improve the pharmacological action of antibiotics by reducing the dose and frequency of administration, prolonged or controlled programming, and expanding the range of therapeutic action.

Doxycycline is promising in pharmaceutical practice for the treatment of COVID-19, both due to its ability to inhibit matrix metalloproteinases (MMPs) and antiviral activity, especially against *Mycoplasma pneumoniae*, which is a secondary bacterial cause of pneumonia during the COVID-19 pandemic.

Електронна адреса для листування з авторами: saliy.oo@knuud.edu.ua

(Салій О. О.)

О. Ю. ТОЗІЮК (<https://orcid.org/0000-0002-8429-6624>), канд. фарм. наук, доцент,
О. В. КРИВОВ'ЯЗ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>), д-р фарм. наук, проф.,
Ю. О. ТОМАШЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>), канд. фарм. наук, доцент,
А. С. ВОРОНКИНА (<https://orcid.org/0000-0003-2750-0884>), канд. фарм. наук, доцент,
Г. І. КРАМАР (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>), канд. фарм. наук,
В. В. КУДРЯ (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>), канд. фарм. наук, доцент,
М. Т. ЛЕСЬКО (<https://orcid.org/0000-0003-2460-0548>)

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ: АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Ключові слова: антисептичні засоби, гігієнічна обробка рук, етанол

О. Yu. TOZIUK (<https://orcid.org/0000-0002-8429-6624>),
O. V. KRYVOVIAZ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),
Yu. O. TOMASHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),
A. S. VORONKINA (<https://orcid.org/0000-0003-2750-0884>),
H. I. KRAMAR (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>),
V. V. KUDRIA (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>),
M. T. LESKO (<https://orcid.org/0000-0003-2460-0548>)

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

ANTISEPTICS: ANALYSIS OF ASSORTMENT, TECHNOLOGIES OF COMPOUNDING AND USING

Key words: antiseptics, hygienic treatment of hands, ethanol

Історія виникнення асептики, а відповідно і використання антисептичних та дезінфікуючих засобів, починається з другої половини XIX сторіччя та пов'язана з іменами всесвітньо відомих науковців: Е. Бергмана, С. Шиммельбуша, І. Земмельвейса, Луї Пастера, Дж. Лістера, М. І. Пирогова, Н. В. Скліфосовського та ін. [1]. Знадобилися десятиріччя наполегливої роботи, тисячі досліджень та десятки тисяч летальних випадків, щоб основні постулати вчення про асептику та антисептику встановилися у медичній сфері [2, 3]. На сьогодні триває інтенсивна робота щодо популяризації культури дотримання гігієни рук у соціальній сфері, що, зокрема, пов'язано з поширенням коронавірусної хвороби COVID-19 та низкою карантинних заходів [4–7]. Відомо, що через дотики можуть передаватися мікроорганізми та віруси від інших осіб або з контамінованих предметів [2, 8]. Одним із превентивних заходів, спрямованих на попередження розповсюдження вірусних, бактеріальних та грибкових захворювань, є використання дезінфекційних та антисептичних засобів. На сьогодні в Україні не уніфіковано визначення понять «антисептик» і «дезінфекційний засіб». Поділ на вказані групи є доволі умовним, адже ті самі речовини у різних концентраціях можуть використовуватися як для обробки шкірних покривів, слизових оболонок чи ран як антисептики, так і для знищення збудників у навколишньому середовищі (дезінфекція) [9].

Виділяють наступні способи гігієни рук: миття, гігієнічна та хірургічна обробки [4, 10]. Згідно з трактуванням нормативних документів: «Гігієнічна обробка рук – це обробка рук шляхом втирання антисептика в шкіру рук для ліквідації транзиторних мікроорганізмів» [4].

У побуті, безумовно, миття рук з милом є достатнім заходом неспецифічної профілактики захворювань із фекально-оральним і повітряним механізмами передачі за умови, що сама процедура триває не менше 40 с [4]. Після миття руки слід насухо витерти, краще за все користуватися разовими паперовими серветками [4, 5, 11]. Проте варто зауважити, що доступ до чистої води та можливість належним чином

вмити руки є не завжди. У таких випадках теж доцільно використовувати антисептичні засоби [2, 12]. Зважаючи на широкий асортимент засобів, призначених для антисептичної обробки рук, представляло інтерес дослідити номенклатуру діючих та допоміжних речовин у їхньому складі та активні концентрації. Також актуальність представляла оцінка можливості екстемпорального виготовлення санітайзера і моніторинг дотримання гігієни рук.

Метою дослідження був аналіз асортименту антисептичних засобів на фармацевтичному ринку України, виготовлення антисептика для рук оптимального складу, контроль якості та оцінка дотримання гігієни рук.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкт дослідження – виготовлені зразки антисептичних розчинів, які відрізнялися за складом діючих та допоміжних речовин, а також дані анкети-опитувальника, поширеної серед здобувачів вищої освіти.

Аналіз ринку здійснювали за даними Державного реєстру лікарських засобів та Державного реєстру дезінфекційних засобів методами узагальнення та систематизації.

Виготовлення серій досліджуваних розчинів санітайзерів виконували відповідно до вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України № 197 «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем». За кожним із відібраних прописів виготовляли 4 серії антисептичних розчинів. Для приготування антисептичних розчинів використовували: «Септил плюс» розчин 96% по 100 мл у флаконах виробництва ТОВ «ДКП "Фармацевтична фабрика"», Україна (далі – етанол 96%); Гліцерин розчин для зовнішнього застосування 85% по 25 г у флаконах виробництва ПРАТ «Фітофарм», Україна; Перекису водню розчин для зовнішнього застосування 3% по 100 мл у флак. скл. виробництва ПРАТ «Фармацевтична фабрика "Віола"», Україна; Календули настойка по 40 мл у флаконах виробництва ПРАТ «Фармацевтична фабрика "Віола"», Україна; Вода для ін'єкцій розчинник д/парентер. заст. по 400 мл у пляш. скляних виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», Україна. Для дозування лікарських речовин за об'ємом використовували відкалібрований мірний посуд, усі операції робили за температури 20 °С. Гліцерин згідно з правилами дозували за масою, відважуючи його у попередньо старований посуд на технічних терезах ВКТ-1000. На етапі виготовлення враховували явище контракції, яке спостерігається під час розведення спирту [13].

Контроль якості виготовлених розчинів здійснювали згідно з нормативними документами [14, 15]. На етапі виготовлення санітайзерів та під час контролю готового продукту визначали фармакотехнологічні та органолептичні показники: колір, запах, однорідність змішування, відсутність механічних домішок та відчуття на руках після нанесення.

Під час фізико-хімічного контролю за допомогою спиртоміра визначали відсотковий вміст етанолу за об'ємом (% об/об), що характеризує концентрацію етанолу у розчині як кількість об'ємів етанолу в 100 об'ємах рідини. Дослідження робили при 20 °С [16].

Анкету-опитувальник для оцінки дотримання гігієни рук було розроблено за методологією Центру прикладних досліджень [17, 18]. Створення анкети, збір відповідей та їх аналіз здійснювали за допомогою застосування Microsoft Forms. Опитувальник було поширено серед здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (ВНМУ) 1–5 курсів доступними каналами зв'язку. Відповідно до налаштувань, кожен здобувач міг пройти опитування один раз.

Статистичну обробку та візуалізацію даних здійснювали за допомогою програмного пакета «Microsoft Office Excel» з урахуванням параметричного t-критерію Ст'юдента для оцінки статистичної значущості відмінностей міжгрупових результатів.

Результати дослідження та обговорення

В аптечних закладах та торгових мережах доступний широкий асортимент засобів для гігієнічної обробки рук із позначенням на етикетці «антибактеріальний». Однак, потрібно звертати увагу на маркування, адже велика кількість запропонованих засобів є косметичними і не мають підтвердженої дезінфекційної дії. В Україні дезінфекційні засоби підлягають гігієнічній регламентації та державній реєстрації [19]. Зокрема, здійснюється реєстрація засобів, призначених для: дезінфекційних заходів в осередках інфекційних хвороб, закладах охорони здоров'я, дошкільних навчальних закладах; «холодної» стерилізації медичних виробів; дезінфекції рук медичних працівників; промислової дезінфекції тощо [9, 20]. Якщо засіб пройшов дослідження специфічної активності, перевірку на безпечність, що підтверджено відповідними висновками, занесений до державного реєстру, відповідно має бути маркування «дезінфікуючий засіб або дезінфікуюча дія» [9, 19].

Діючою речовиною таких засобів є дезінфікуючий агент або «біоцид» – речовина, що інактивує патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Також до складу антисептиків входять допоміжні речовини, які сприяють дії активних інгредієнтів, мають доглядові властивості та визначають форму випуску цих засобів [4, 21]. Слід зазначити, що ефективність гігієнічної антисептики рук залежить від якості самого засобу та дотримання правил його використання.

Антисептики для рук випускають у таких формах [21, 22]: розчин, гель, спрей, крем, серветки. Вказані засоби відрізняються складом діючих та допоміжних речовин та способом застосування [20–22].

Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної (АТХ) класифікації лікарських засобів більшість антисептиків належать до групи «D» дерматологічні засоби [22]. За терапевтичним призначенням категорія антисептичних та дезінфікуючих засобів позначена кодом АТХ D08, що за основними активними фармацевтичними інгредієнтами класифікується на:

- D08AC Бігуаніди та амідини
 - D08AC02 Хлоргексидин
 - D08AC52 Хлоргексидин, комбінації
- D08AD Препарати борної кислоти
- D08AF Похідні нітрофурану
 - D08AF01 Нітрофурал
- D08AG Препарати йоду
 - D08AG02 Повідон-йод
 - D08AG03 Йод
- D08A J Сполуки четвертинного амонію
 - D08AJ10 Інші препарати, включаючи комбінації
 - D08AJ57 Октенідин, комбінації
- D08A X Інші антисептики та дезінфектанти
 - D08AX01 Перекис водню
 - D08AX08 Етанол
 - D08AX53 Пропанол, комбінації

На сьогодні в Україні не існує єдиної уніфікованої бази засобів, дозволених до використання як антисептики для рук. Низку засобів представлено у Державному реєстрі дезінфекційних засобів, частину зареєстровано як лікарські засоби [21], деякі з них реєструють як косметичні засоби або навіть медичні вироби [22]. Наразі для врегулювання розбіжностей та уніфікації документів створено робочу групу

з питань удосконалення нормативно-правових актів у сфері державної реєстрації дезінфекційних засобів, відповідно до наказу МОЗ України від 18. 08. 2021 р. № 1756 [9].

У своїй роботі ми використовували дані Державного реєстру дезінфекційних засобів (2021 р.), адже не всі антисептичні та дезінфікуючі засоби, дозволені до використання в Україні, зареєстровано як лікарські засоби [20–22].

Державний реєстр дезінфекційних засобів включає 419 позицій, серед яких 241 – засоби, що дозволені до використання на шкірних покриттях, тобто належать до категорії антисептиків. Номенклатуру антисептиків представлено однокомпонентними (36%) та комбінованими (64%) засобами, розподіл яких наведено на рис. 1.

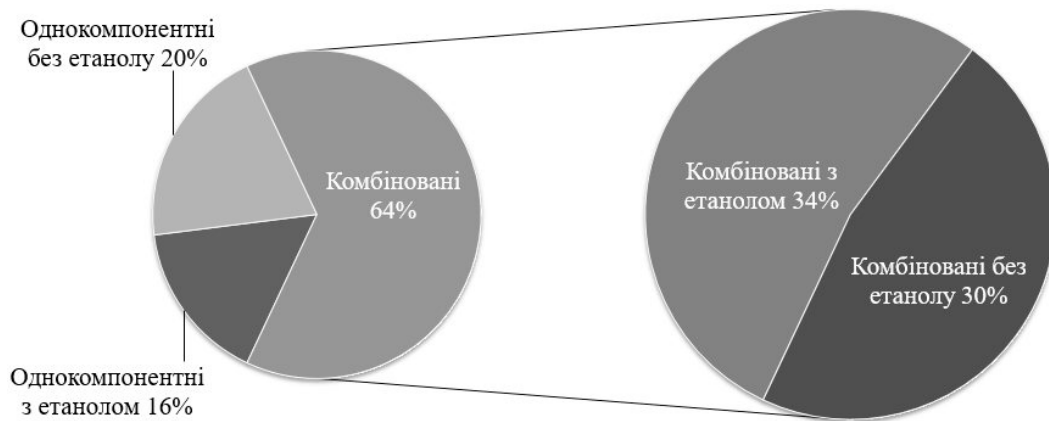


Рис. 1. Номенклатура антисептичних засобів

Слід зауважити, що етанол входить до складу половини засобів, серед яких частка однокомпонентних становить 16%, а комбінованих – 34% (рис. 1).

Діючі речовини однокомпонентних антисептиків представлено засобами, що належать до різних фармакологічних груп, відрізняються механізмом дії та рівнем активності. Найчисленніші сегменти складають засоби з вмістом етанолу (40 найменувань), спирту ізопропілового (14 найменувань), полігексаметиленгуанідину (ПГМГ) (9 найменувань).

Активний інгредієнт значною мірою визначає розвиток побічних реакцій. За даними літератури, приблизно 25% респондентів відзначають симптоми дерматиту у разі регулярного використання антисептиків [10, 23]. При цьому найчастіше контактний дерматит виникає у разі застосування йодовмісних засобів. Водночас подразнення від використання спиртовмісних засобів зафіксовано на рівні з таким від миття рук з милом [10, 23].

Загальна кількість антисептиків комбінованого складу становила 155 засобів, серед яких більшість містила етанол (рис. 1).

У прописах комбінованих антисептичних засобів найчастіше присутні спирт ізопропіловий, етанол, алкилдиметилбензиламонію хлорид, дидецилдиметиламоній хлорид, ПГМГ, хлоргексидин, безналконію хлорид, 2-феноксіетанол та додещилдипропілен триамін. Вказані речовини зазначено як діючі у багатокомпонентних прописах у різних концентраціях та комбінаціях. При цьому слід зауважити, що найчастіше у багатокомпонентних прописах присутні певні поєднання речовин. Найпоширеніші з них наведено на рис. 2.

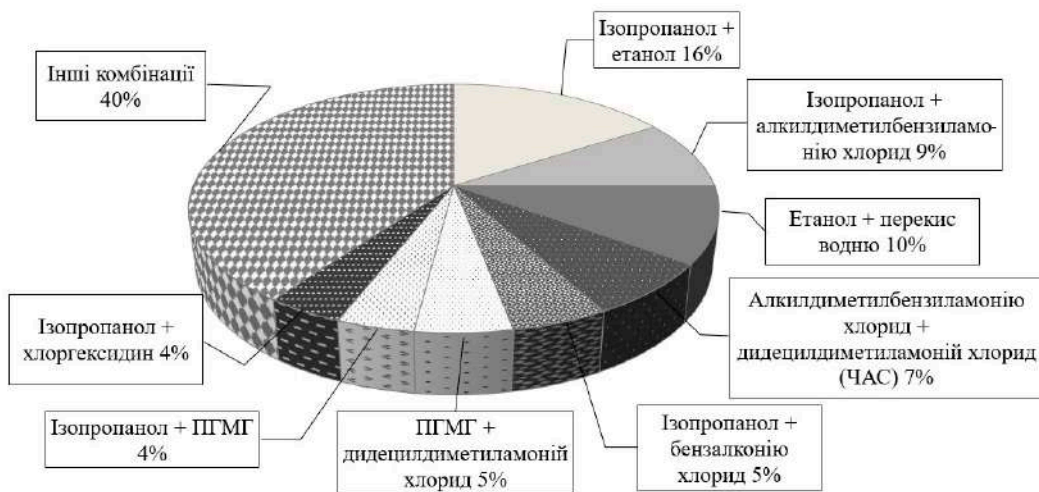


Рис. 2. Найпоширеніші комбінації речовин у складі багатокомпонентних засобів

Решту засобів було представлено іншими комбінаціями (40%), кожна з яких траплялася порівняно невелику кількість разів (менше 2%).

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) виготовити якісний антисептик можливо в домашніх умовах [12], що є досить актуальним, зважаючи на необхідність регулярного використання, високу вартість засобів промислового виготовлення, а часом і їх дефіцит, що пов'язано з панічними настроями у суспільстві [8, 24].

З початком пандемії, спричиненої коронавірусною хворобою COVID-19, у засобах масової інформації почали з'являтися заклики до виготовлення антисептиків у домашніх умовах. Це було зроблено з метою популяризації гігієни рук та підвищення рівня забезпечення населення антисептичними засобами.

Вибір прописів антисептиків для рук індивідуального виготовлення, що було виготовлено в лабораторних умовах та піддано подальшим дослідженням, здійснювали на підставі результатів вивчення асортименту діючих речовин на основі опрацювання прописів, рекомендованих для самостійного виготовлення санітаїзерів; аналізу фармакологічних властивостей діючих речовин та фармакотехнологічних властивостей допоміжних речовин антисептика для рук; рекомендацій нормативних документів щодо складу санітаїзерів; обґрунтування вибору активних інгредієнтів.

У результаті виконаного за вищезазначеними показниками аналізу прописів антисептиків для індивідуального виготовлення було виявлено низку невідповідностей. Тому для подальшого дослідження не використовували прописи, що містили етанол у концентрації менше 65% або без зазначення концентрації, такий інгредієнт, як «алкогольні напої», настойки глоду та квіток календули, а також спиртові розчини борної та саліцилової кислоти, розчини бензалконію хлориду та хлоргексидину, зважаючи, зокрема, на недоведену антисептичну ефективність або високий ризик виникнення побічної дії зазначених компонентів [1, 5, 8, 12, 16]. Під час вибору прописів, перспективних для подальшого виготовлення, також уникали засобів із використанням великої кількості допоміжних речовин, щоб попередити розвиток можливих побічних реакцій [1, 22].

Отже, з-поміж наведених прописів антисептиків було відібрано 4 (табл. 1), до складу яких входив етанол у концентрації не нижче 65%, що відповідає рекомендаціям ВООЗ [11, 12].

Прописи антисептиків, відібраних для виготовлення

№ пропису	Склад
1	Етанол 96% 3 ч. Гліцерин 1 ч. Розчин перекису водню 3% 1ч. Вода стерильна 1 ч.
2	Настойка календули 50 мл Гліцерин 30 мл Вода 50 мл
3	Етанол 96% 83 мл Гліцерин 1,4 мл Розчин перекису водню 3% 4 мл Вода стерильна 100 мл
4	Етанол 80% 80 мл Гліцерин 20 мл Вода 40 мл

Окрім етанолу до складу обраних прописів входили також гліцерин, розчин перекису водню 3%-й та вода. Вказані речовини використовували у різних ваго-об'ємних співвідношеннях, вони відігравали роль допоміжних: перекис водню – спороцидний засіб, гліцерин – зволожуючий та пом'якшуючий шкіру, вода очищена – співрозчинник.

Технологію виготовлення неводних розчинів регламентовано Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 197 «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм із рідким дисперсійним середовищем», вона містить низку послідовних технологічних стадій. Технологічну схему виготовлення антисептичних розчинів наведено на рис. 3.



Рис. 3. Технологічна схема виготовлення антисептичних розчинів

Слід зазначити, що серед великого розмаїття рекомендованих для домашнього приготування прописів санітайзерів, для жодного з них не було вказано детальної інструкції, як це правильно зробити. Зокрема, не враховано необхідність дозування гліцерину за масою, додавання етанолу в останню чергу, використання якісного мірного посуду та проведення усіх технологічних операцій за кімнатної температури. Вказані особливості технології можуть мати суттєвий негативний вплив на якість готового розчину.

Виготовлення зразків антисептиків за відібраними прописами здійснювали у лабораторії технології ліків ВНМУ згідно з вимогами нормативних документів, регламентованих для неводних розчинів.

Усі розчини на стадіях виготовлення контролювали на однорідність змішування та відсутність механічних домішок.

Контроль якості виготовлених розчинів робили згідно з вимогами нормативних документів [14, 15]. Органолептичний контроль готового санітайзера виконували за показниками кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень та відчуття на руках після нанесення. Результати контролю якості виготовлених зразків наведено у табл. 2.

Значною мірою на показник «колір/прозорість» впливали фізико-хімічні властивості інгредієнтів. Розчини, виготовлені за прописами № 1, 3, 4 були безбарвними та прозорими, водночас наявність у складі пропису № 2 настойки календули, надала препарату характерного жовтувато-коричневого забарвлення. За показниками «запах» та «однорідність змішування» усі прописи отримали однаково задовільні результати. У розчинах, виготовлених за прописом № 2, було відзначено наявність механічних включень, що пояснюється випадінням осаду при зберіганні настойки календули, що є допустимим для цього засобу [21]. Після нанесення на руки зразків прописів № 2 та № 4 залишалося відчуття плівки та липкості, що може бути пов'язано з високим вмістом гліцерину у даних засобах.

Т а б л и ц я 2

Результати органолептичного контролю антисептичних розчинів

($n = 4$)

№ пропису	Показники якості				
	колір/прозорість	запах	однорідність змішування	механічні включення	відчуття після нанесення
1	Безбарвний/ Прозорий	Виражений спиртовий	Однорідний	Відсутні	Дискомфорт відсутній
2	Жовтувато-коричневий/ Опалесценція	Виражений спиртовий	Однорідний	Наявні	Липкість рук Відтінок
3	Безбарвний/ Прозорий	Виражений спиртовий	Однорідний	Відсутні	Дискомфорт відсутній
4	Безбарвний/ Прозорий	Виражений спиртовий	Однорідний	Відсутні	Липкість рук

Варто звернути увагу, що більшість розчинів після декількох разів нанесення спричинювали сухість шкіри – це пов'язано з дегідратуючою дією етанолу і є прогнозованим побічним ефектом, задля усунення якого рекомендовано застосовувати зволожуючий крем [10].

Оскільки низкою експериментальних досліджень встановлено, що засіб із вмістом етанолу у концентрації 65–80% має виражену антисептичну дію [11, 23], ефективність виготовлених нами розчинів оцінювали за вмістом етанолу

[16]. Під час фізико-хімічного контролю визначали відсотковий вміст етанолу за об'ємом. Результати фізико-хімічного контролю антисептичних розчинів наведено у табл. 3.

Встановлено, що концентрація етанолу у виготовлених розчинах коливалася у межах 45–78%. За даними опрацьованих джерел літератури відомо, що належна антисептична дія етанолу виявляється у концентрації 65–80% [8, 12, 24]. Отже, вимогам якості антисептичного розчину за вмістом етанолу відповідають лише розчини, виготовлені за прописом № 3.

Т а б л и ц я 3

Результати фізико-хімічного контролю антисептичних розчинів

Пропис	Концентрація етанолу, % об
1	47,0 ± 1,0
2	45,0 ± 1,0
3	78,0 ± 0,5
4	58,0 ± 0,5

Примітки: $n = 4$, $p < 0,05$.

Таким чином, задовільні результати за усіма показниками контролю якості отримали серії розчинів, виготовлених за прописом № 3, під час виготовлення яких використовували етанол 96%, гліцерин дозували за масою та дотримувалися послідовності додавання інгредієнтів при виготовленні спиртових розчинів згідно з нормативними документами.

Зауважимо, що поряд зі складом та ефективністю антисептиків, що використовують, надважливими є техніка проведення гігієнічної обробки рук та її регулярність. Для оцінки обізнаності населення щодо дотримання гігієни рук було виконано опитування, в якому взяли участь 97 здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету 1–5 курсів ВНМУ. Анкета містила 17 обов'язкових запитань закритого типу (рис. 4). Деякі питання серед запропонованих мали варіант «інше/власний варіант». Респондентам пропонували вибрати один або декілька варіантів можливих відповідей, які, на їх думку, найбільше відповідають дійсності. Варіанти відповідей охоплювали весь спектр імовірних тверджень та суджень стосовно заявленої тематики.

За результатами опрацювання анкетних даних виявлено, що половині респондентів не відомо про існування Державного реєстру дезінфекційних засобів. Також встановлено, що 75% опитаних регулярно обробляють руки антисептичними розчинами, при чому більшість використовує засіб, розміщений у дезінфекційних куточках ВНМУ. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, для однієї обробки рук слід використовувати 3 мл спиртовмісного засобу, а таку кількість можна отримати шляхом 25 натискань кишенькового диспенсера. 80% респондентів зазначили, що зазвичай роблять 2–3 натискання. Відповідно, такої кількості засобу недостатньо для якісної обробки рук.

У разі купівлі санітайзера 81% респондентів не перевіряє реєстрацію засобу у Державному реєстрі дезінфекційних засобів. Під час вибору засобу визначальними для опитаних є склад (65%), ціна (18%) та органолептичні властивості (17%).

Узагальнюючи одержані результати слід зазначити, що у ході дослідження виявлено низку суперечливих моментів щодо реєстрації та обігу в Україні антисептичних засобів промислового виробництва. Також встановлено невідповідність складу антисептиків індивідуального виготовлення за номенклатурою та концентрацією діючих та допоміжних речовин. Такий стан речей свідчить про необхідність просвітницької роботи серед населення з метою мотивації до раціонального аналізу інформації, що наводиться у маркуванні, правильного виготовлення та використання антисептичних засобів.

Чисті руки - це здоров'я

Дане опитування є анонімним. Форма не збирає імена, прізвища та електронні адреси. Будь ласка, відповідайте чесно та неупереджено. Щиро дякуємо за співпрацю!!

Розділ 1. Гігієна рук загальні знання

- Гігієнічна обробка рук – це:
 - обробка рук шляхом втирання антисептика для рук в шкіру рук
 - миття рук з милом
 - обробка гігієнічними серветками
 - власний варіант
- При митті рук у громадських місцях (заклади харчування, туалети і тд) Ви надасте перевагу у використанні:
 - твердому милу
 - рідкому милу
- Після миття руки краще:
 - вигерти одноразовими паперовими рушниками
 - висушити електросушаркою
 - не витирати
 - вигерти рушником загального користування
- Рекомендована тривалість миття рук з милом складає:
 - до 10 сек
 - 10-20 сек
 - 20-30 сек
 - 30-40 сек
 - 40-60 сек
 - більше 1 хв
- Вкажіть рекомендовану кількість рідкого антисептика для однієї обробки рук:
 - 1 мл
 - 2 мл
 - 3 мл
 - 5 мл
- Рекомендована тривалість обробки рук антисептиком становить:
 - до 10 сек
 - 10-20 сек
 - 20-30 сек
 - 30-40 сек
 - 40-60 сек
- Якщо засіб пройшов необхідні дослідження і має підтвержену ефективність та безпечність має бути маркування:
 - дезінфекційний
 - антибактеріальний
 - очислюючий
 - косметичний
- Чи відомо Вам про існування Державного реєстру дезінфекційних засобів?
 - так
 - ні

Розділ 2. Моя історія чистих рук

- Скільки разів на день Ви мисте руки з милом?
 - 2
 - 2-5
 - 5-10
 - більше 10
- Скільки часу у Вас займає миття рук насправді?
 - мило дуже швидко (до 10 сек)
 - 10-20 сек
 - 20-30 сек
 - 30-40 сек
 - 40-60 сек
 - більше хвилини
- Скільки разів на день Ви користуєтеся антисептиком?
 - не використовую
 - 1-2
 - 2-5
 - 5-10
 - більше 10
- Скільки натискань кшпенюкового диспенсера Ви використовуєте для однієї обробки рук рідким антисептиком?
 - 2-3
 - 5-10
 - 15-20
 - 25-30
- Як Ви застосовуєте антисептик?
 - наношу розтираю до повного висихання
 - наношу і витираю серветкою
 - наношу і висушую електросушаркою
 - наношу і змиваю водою
- При купівлі антисептика Ви перевіряєте чи засіб зареєстровано в Україні?
 - так
 - ні
- Що є фактором вибору при купівлі антисептика?
 - ціна
 - колір/запах
 - склад
 - упаковка
- На Вашу думку, у складі антисептика має бути (доступно кілька відповідей):
 - етанол 50%
 - етанол 65-80%
 - ефірна олія
 - рослинні екстракти
 - гліцерин
 - перекис водню
 - хлоргексидин
 - спирт ізопропіловий 75%
 - пантенол
- Як часто протягом дня використовуєте засоби з дезінфекційних куточків, розміщених у ВНМУ?
 - не користуюся, використовую власний санітайзер
 - 1-2 рази
 - 3-4 рази
 - більше 5 рази

Рис. 4. Анкета для оцінки дотримання гігієни рук

Висновки

1. У результаті опрацювання нормативних документів визначено проблемні питання реєстрації та обігу в Україні антисептичних засобів, наслідком чого є поширення недобросовісної практики реалізації засобів, що не мають підтвердженої дезінфекційної дії.

2. На підставі аналізу джерел літератури встановлено активні компоненти антисептичних засобів промислового та екстемпорального виготовлення.

3. Встановлено, що більшість засобів, рекомендованих для виготовлення в домашніх умовах, не відповідали вимогам нормативних документів за складом та концентрацією діючих речовин. Це є ознакою поширення серед населення недостовірної інформації, що може зашкодити здоров'ю.

4. Обґрунтовано необхідність дотримання правил дозування інгредієнтів та технологічних особливостей виготовлення неводних розчинів.

5. За результатами фізико-хімічного контролю встановлено, що необхідна концентрація етанолу у готовому продукті досягається у разі виготовлення розчинів за прописом № 3, до складу яких входив етанол 96%-й.

6. Наявність у ВНМУ дезінфекційних куточків, безумовно, популяризує гігієну рук серед здобувачів вищої освіти. На це вказує висока частота використання студентами засобів, розміщених у відповідних місцях. Разом із цим встановлено необхідність проведення серед студентів роз'яснювальної роботи, що сприятиме підвищенню рівня поінформованості щодо нормативної бази зареєстрованих дезінфекційних засобів, належного складу, маркування та способу використання.

Список використаної літератури

1. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/WJ2AOfd>
2. Шевчук Н. Б. Особливості використання антисептичних засобів у закладах охорони здоров'я України // Медсестринство. – 2016. – № 1. – С. 59–62.
3. Ковальова О. М., Гончарова Ю. О., Чернявська Ю. І., Белорус А. І., Варяниця О. О. Ефективність застосування рекомендацій ВООЗ із гігієни рук у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії в зниженні частоти внутрішньолікарняних інфекцій // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 3. – С. 44–49.
4. Інструкція з впровадження покращення гігієни рук в закладах охорони здоров'я та установах/закладах надання соціальних послуг/соціального захисту населення, затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України 03 серпня 2021 року № 1614 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/AJ0jEE2>
5. World Health Organization. Hand Hygiene: Why, How & When? World Heal Organ [Internet]. – 2009. – P. 1–7. – Available from: <https://cutt.ly/OJ2Ambj>
6. Дзюблик І. В., Трохименко О. П., Соловійов С. О. та ін. Ефективність *in vitro* декаметоксину для швидкої інактивації респіраторного коронавірусу // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 87–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.09>
7. Заліська О. М., Семенов О. М., Максимович Н. М. та ін. Дослідження ролі провізора у забезпеченні карантинних заходів під час пандемії COVID-19 // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
8. Nigro F., Tavares M., Monteiro M. Changes in work flow to a University Pharmacy to facilitate compounding and distribution of antiseptics for use against COVID-19 // Research in Social and Administrative Pharmacy. – 2021. – V. 17, Iss. 1. – P. 1997–2001.
9. Дмитрик К. Дезінфекційні засоби: проблеми легалізації та обігу. Чого очікувати операторам ринків косметики та деззасобів у 2022 р.? // Щотижневик Аптека. – 2021. – № 43 – С. 9.
10. Хандога Е. В., Кочін І. В., Терехов Р. Л. та ін. Сучасні підходи до забезпечення гігієни рук медичного персоналу в комплексі заходів профілактики внутрішньолікарняних інфекцій у закладах охорони здоров'я // Медицина невідкладних станів. – 2021. – Т. 17, №4. – С. 32–38. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237724>
11. Лехнюк Н., Микитюк С., Конечна Р. та ін. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії антисептиків для рук і антибактеріальних вологих серветок, доступних на ринку України // Праці НТШ. Медичні науки. – 2020. – Т. 59, № 1. – С. 100–110. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.08>
12. Як власноруч зробити антисептик для рук: рецепти Всесвітньої організації охорони здоров'я. Методичні рекомендації для місцевого виробництва [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/NJ2St0T>

13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 197 від 07. 09. 1993 р. «Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/RJ2SfZm>
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 812 від 14. 10. 2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/VJ2Sllq>
15. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015», яку введено в дію наказом МОЗ України від 01. 07. 2015 року № 398 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/fJ2SH1u>
16. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид, доп. 5. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2021. – С. 117.
17. Анкетне опитування. Центр прикладних досліджень. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/eJT3OeB>
18. *Богдан О.* Що варто знати про соціологію та соціальні дослідження? – Посібник-довідник для громадських активістів та всіх зацікавлених / Консультант-рецензент *В. Паніотто*. – К.: Дух і Літера, 2015. – 380 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/cJT31Hh>
19. Постанова КМУ № 908 «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) дезінфекційних засобів» від 3 липня 2006 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/908-2006-%D0%BF#Text>
20. Державний реєстр дезінфекційних засобів за 2021 рік [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cutt.ly/FiklwXI>
21. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://cutt.ly/jJ2S3i6>
22. Компендіум. Лікарські препарати [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/>
23. *Ho Y-H., Wang Y-C., Loh E-W., Tam K-W.* Antiseptic efficacies of waterless hand rub, chlorhexidine scrub, and povidone-iodine scrub in surgical settings: a meta-analysis of randomized controlled trials// *Journal of Hospital Infection.* – 2019. – V. 101, Iss. 4. – P. 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.11.012>
24. *Немченко А. С., Міщенко В. І., Винник О. В., Данилюк Б. Я.* Огляд розвитку виробництва антисептичних засобів в Україні // *Young Scientist.* – 2020. – № 10 (86). – С. 279–283. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2020-10-86-57>

References

1. *Farmatsevtichna entsyklopediia* [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/WJ2AOfd>
2. *Shevchuk N. B.* Osoblyvosti vykorystannia antyseptychnykh zasobiv u zakladakh okhorony zdorovia Ukrainy // *Medsestrynstvo.* – 2016. – № 1. – С. 59–62.
3. *Kovalova O. M., Honcharova Yu. O., Cherniavska Yu. I., Bielorus A. I., Varyantsia O. O.* Efektyvnist zastosuvannia rekomendatsii VOOZ iz hihiieny ruk u neonatalnykh viddlienniakh intensyvnoi terapii v znyzhenni chastoty vnutrisholikarnianykh infektsii // *Ukraina. Zdorovia natsii.* – 2015. – № 3. – С. 44–49.
4. Інструкція з впровадження покращення гігієни рук у закладах охорони здоров'я та установках/ закладках надання соціальної послуги/соціального захисту населення, затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України 03 серпня 2021 року № 1614 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/AJ0jEE2>
5. World Health Organization. Hand Hygiene: Why, How & When? *World Heal Organ* [Internet]. – 2009. – R. 1–7. – Available from: <https://cutt.ly/OJ2Ambj>
6. *Dziublyk I. V., Trokhymenko O. P., Soloviov S. O. ta in.* Efektyvnist *in vitro* dekametoksynu dlia shvydkoi inaktyvatsii respiratornoho koronavirusu // *Farmats. zhurn.* – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 87–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.09>
7. *Zaliska O. M., Semenov O. M., Maksymovych N. M. ta in.* Doslidzhennia roli provizora u zabezpechenni karantynnykh zakhodiv pid chas pandemii COVID-19 // *Farmats. zhurn.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 16–25. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.02>
8. *Nigro F., Tavares M., Monteiro M.* Changes in work flow to a University Pharmacy to facilitate compounding and distribution of antiseptics for use against COVID-19 // *Research in Social and Administrative Pharmacy.* – 2021. – V. 17, Iss. 1. – P. 1997–2001.
9. *Dmytryk K.* Dezinfektsiini zasoby: problemy lehalizatsii ta obihu. Choho ochikuvaty operatoram ryнкiv kosmetyky ta dezzasobiv u 2022 r.? // *Shchotyzhnevyyk Apteka.* – 2021. – № 43 – С. 9.
10. *Khandoha E. V., Kochin I. V., Tieriekhov R. L. ta in.* Suchasni pidkhody do zabezpechennia hihiieny ruk medychnoho personalu v kompleksi zakhodiv profilaktyky vnutrishnolikarnianykh infektsii u zakladakh okhorony zdorovia // *Medytsyna nevidkladnykh staniv.* – 2021. – Т. 17, №4. – С. 32–38. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237724>
11. *Lekhniuk N., Mykytiuk S., Konechna R. ta in.* Doslidzhennia protymikrobnoi ta protyhyrbkovoi dii antyseptykiv dlia ruk i antybakterialnykh volohykh servetok, dostupnykh na rynku Ukrainy // *Pratsi NTSh. Medychni nauky.* – 2020. – Т. 59, № 1. – С. 100–110. <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.01.08>

12. Yak vlasnoruch zrobyty antyseptyk dlia ruk: retsepty Vsesvitnoi orhanizatsii okhorony zdorovia. Metodychni rekomendatsii dlia mistsevoho vyrobnytstva [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/NJ2St0T>
13. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 197 vid 07. 09. 1993 r. «Pro zatverdzhennia Instruksii po pryhotuvanni v aptekakh likarskykh form z ridkym dyspersiynym seredovyschem» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/RJ2SfZm>
14. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 812 vid 14. 10. 2012 r. «Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/VJ2Sllq>
15. Natanova «Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh apteky. ST-N MOZU 42-4.5:2015», yaku vvedeno v diiu nakazom MOZ Ukrainy vid 01. 07. 2015 roku № 398 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/fJ2SH1u>
16. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd, dop. 5. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2021. – S. 117.
17. Anketne opytuvannia. Tsentr prykladnykh doslidzhen. – [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/eJT3OeB>
18. Bohdan O. Sheho varto znaty pro sotsiologii ta sotsialni doslidzhennia? – Posibnyk-dovidnyk dlia hromadskykh aktyvistiv ta vsikh zatsikavlenykh / Konsultant-retsenzent V. Paniotto. – K.: Dukh i Literatura, 2015. – 380 s. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/cJT31Hh>
19. Postanova KMU № 908 «Pro zatverdzhennia Poriadku derzhavnoi reiestratsii (perereiestratsii) dezinfektsiinykh zasobiv» vid 3 lypnia 2006 r. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/908-2006-%D0%BF#Text>
20. Derzhavnyi reiestr dezinfektsiinykh zasobiv za 2021 rik [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://cutt.ly/FiklwXI>
21. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu : <https://cutt.ly/jJ2S3i6>
22. Compendium. Likarski preparaty [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua/uk/>
23. Ho Y-H., Wang Y-C., Loh E-W., Tam K-W. Antiseptic efficacies of waterless hand rub, chlorhexidine scrub, and povidone-iodine scrub in surgical settings: a meta-analysis of randomized controlled trials// Journal of Hospital Infection. – 2019. – V. 101, Iss. 4. – P. 370–379. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.11.012>
24. Nemchenko A. S., Mishchenko V. I., Vynnyk O. V., Danyliuk B. Ya. Ohliad rozvytku vyrobnytstva antyseptychnykh zasobiv v Ukraini // Young Scientist. – 2020. – № 10 (86). – S. 279–283. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2020-10-86-57>

Надійшла до редакції 30 червня 2022 р.
Прийнято до друку 3 серпня 2022 р.

О. Ю. Тозюк (<https://orcid.org/0000-0002-8429-6624>),
О. В. Кривов'яз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),
Ю. О. Томашевська (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),
А. С. Воронкіна (<https://orcid.org/0000-0003-2750-0884>),
Г. І. Крамар (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>),
В. В. Кудря (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>),
М. Т. Лесько (<https://orcid.org/0000-0003-2460-0548>)

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

АНТИСЕПТИЧНІ ЗАСОБИ: АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Ключові слова: антисептичні засоби, гігієнічна обробка рук, етанол
А Н О Т А Ц І Я

Дотримання гігієни рук перериває ланцюги поширення низки інфекційних захворювань, а отже, є запорукою збереження здоров'я людини. Широке використання антисептичних засобів населенням актуалізує питання їх ефективності, безпечності та доступності. Разом із цим культура дотримання гігієни рук є пріоритетом для всіх сфер суспільства.

Мета роботи – дослідження асортименту антисептичних засобів на фармацевтичному ринку України, оцінка особливостей їх використання, виготовлення антисептика для рук оптимального складу та контроль його якості.

У дослідженні використовували інформаційно-пошуковий, фармакотехнологічний, органолептичний, фізико-хімічний, графічний та статистичний методи.

На підставі аналізу інформаційних джерел встановлено активні інгредієнти та їх оптимальні концентрації у складі антисептиків промислового та екстемпорального виготовлення. За результатами цього етапу роботи обрано чотири прописи антисептичних розчинів різного складу для подальшого виготовлення. Встановлено, що задовільні результати контролю якості органолептичних та фізико-хімічних показників відзначено для розчину, для приготування якого використовували етанол 96%-й та дотримувалися особливостей технологічного процесу.

У результаті опрацювання нормативних документів визначено проблемні питання реєстрації та обігу в Україні антисептичних засобів, наслідком чого є поширення недобросовісної практики реалізації засобів, що не мають підтверженої дезінфекційної дії. На підставі аналізу джерел літератури встановлено активні компоненти антисептичних засобів промислового та екстемпорального виготовлення. Встановлено, що більшість засобів, рекомендованих для виготовлення в домашніх умовах, не відповідали вимогам нормативних документів за складом та концентрацією діючих речовин. Це є ознакою поширення серед населення недостовірної інформації, що може зашкодити здоров'ю. Обґрунтовано необхідність дотримання правил дозування інгредієнтів та технологічних особливостей виготовлення неводних розчинів. За результатами фізико-хімічного контролю встановлено, що необхідна концентрація етанолу у готовому продукті досягається у разі виготовлення розчинів за прописом № 3, до складу яких входить етанол 96%-й. Наявність у Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова дезінфекційних куточків, безумовно, популяризує гігієну рук серед здобувачів вищої освіти. На це вказує висока частота використання студентами засобів, розміщених у відповідних місцях. Разом з цим встановлено необхідність проведення серед студентів роз'яснювальної роботи, що сприятиме підвищенню рівня поінформованості щодо нормативної бази зареєстрованих дезінфекційних засобів, належного складу, маркування та способу використання.

O. Yu. Toziuk (<https://orcid.org/0000-0002-8429-6624>),
O. V. Kryvoviaz (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),
Yu. O. Tomashevskaya (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),
A. S. Voronkina (<https://orcid.org/0000-0003-2750-0884>),
H. I. Kramar (<https://orcid.org/0000-0001-5569-3965>),
V. V. Kudria (<https://orcid.org/0000-0001-6613-8035>),
M. T. Lesko (<https://orcid.org/0000-0003-2460-0548>)

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

ANTISEPTICS: ANALYSIS OF ASSORTMENT, TECHNOLOGIES OF COMPOUNDING AND USING

Key words: antiseptics, hygienic treatment of hands, ethanol

A B S T R A C T

Proper hand hygiene disrupts the spread of a numerous infections and is therefore a guarantee of good human health. Wide use of antiseptics by the public raises questions about their effectiveness, safety and availability. At the same time, the culture of hand hygiene is a priority for all spheres of society.

The aim of the work is to study the range of antiseptics on the pharmaceutical market of Ukraine and assess the peculiarities of their use, to compound the antiseptic for hands of optimal composition and provide its quality control.

The study used information retrieval, pharmacological, organoleptic, physical and chemical, graphic and statistical methods.

Based on the analysis of information sources, the active ingredients and their optimal concentrations in the composition of antiseptics of industrial and extemporaneous production have been established. According to the results of this stage of work, four prescriptions of antiseptics with different compositions were selected for further compounding. It was found that positive results of quality control according to the organoleptic and physical and chemical parameters were received for the solution compounded using 96% ethanol and paying attention to key technological features that are decisive in the compounding of non-aqueous solutions and affect the quality of the product.

The problematic issues of registration and circulation of antiseptics in Ukraine were identified as a result of the development of normative documents. Its consequence is the spread of unscrupulous practices of selling products that do not have a proven disinfection effect. The active components of industrial and extemporaneous antiseptic agents were determined based on the analysis of literary sources. It was established that most of the products recommended for home production did not meet the requirements of regulatory documents in terms of composition and concentration of active substances. This is a sign of the spread of unreliable information among the population, which can harm health. The need to comply with the rules for dosing ingredients and the technological features of manufacturing of non-aqueous solutions is substantiated. It was established that the required concentration of ethanol in the finished product is achieved when preparing solutions according to prescription N 3, which included 96% ethanol according to the results of the physical and chemical control. The presence of disinfection corners at National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya certainly popularizes hand hygiene among students of higher education. This is indicated by the high frequency of students' use of the products that were placed in the appropriate places. At the same time, it was established the need to conduct educational work among students, which will contribute to increasing the level of awareness of the regulatory framework of registered disinfectants, their proper composition, labeling and method of use.

Електронна адреса для листування з авторами: olena.kryvoviaz@vntu.edu.ua

(Кривов'яз О. В.)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
**АНАЛІТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ НА
ПРИКЛАДІ «ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ЗА 1959–2022 РР. ЩОДО
РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ**

Ключові слова: лікарські засоби, м'які лікарські засоби, лікувальний ефект, медикаментозна терапія, рановий процес, лікарські засоби місцевої дії

Т. М. OSTASHCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),

А. В. LUTSKA (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**ANALYTICAL STUDIES OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS OF THE
PHARMACEUTICAL JOURNAL FOR 1959–2022 REGARDING THE DEVELOPMENT
OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE
TREATMENT OF THE WOUND PROCESS**

Key words: medicines, soft medicines, therapeutic effect, drug therapy, wound process, topical medicines

Лікування ран є складною та актуальною проблемою сучасності. Пошук нових методів лікування ран та розроблення нових лікарських засобів (ЛЗ) свідчить про те, що жоден з існуючих методів та ЛЗ не є універсальними і не задовольняють потреби практичної медицини. З розвитком науки змінюється уявлення про рановий процес, що і пояснює постійну увагу до цієї проблеми.

Упродовж тривалого періоду як вітчизняні, так і закордонні вчені ретельно досліджують питання патогенезу загоєння гострих і хронічних ран, розробляють нові методи і засоби лікування ранового процесу. Останнім часом у доступних джерелах літератури з'являється все більше інформації стосовно патогенезу ранового процесу та застосування нових методів лікування ран. Але ця проблема продовжує залишатися актуальною і все ще існує необхідність розроблення та удосконалення нових методів та ЛЗ для лікування ран.

Медикаментозна терапія є невід'ємною складовою у лікуванні ранового процесу та потребує постійного пошуку нових ЛЗ та лікарських форм.

Мета роботи – аналіз наукових публікацій на прикладі «Фармацевтичного журналу» щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу за 1959–2022 рр.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження стали наукові публікації науково-практичного видання «Фармацевтичний журнал» за останні 63 роки (1959–2022 рр.), використано методи системного та структурно-логічного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Проблема лікування виразок і ран, що довго не загоюються, в хірургічній практиці далека від вирішення, тому численна група авторів досліджують вплив різних активних фармацевтичних інгредієнтів на процес регенерації тканин. Особливу увагу в науковій медицині приділяють дослідженню лікарських рослин із метою створення ефективних та безпечних ЛЗ.

Авторами М. Г. Чаплинською, Т. Т. Глухеньким (1959 р.) [1] доведено, що для лікування хронічних виразок гомілки відомо багато методів, однак жоден із них не забезпечує 100% лікування, до того ж терміни загоєння за їх застосування досить різні. Тому на основі даних народної медицини авторами запропоновано використати ранозагоювальні властивості звіробою з метою виготовлення мазі для лікування дерматозів. Ця мазь може бути також застосована для лікування ран та опіків. Запропоновано методику виготовлення звіробійної олії на риб'ячому жирі, яка в своєму складі містить каротин, вітамін К, флавонові та відновлюючі речовини, гіперидин за рахунок яких проявляється ранозагоювальний ефект у разі хронічних виразок гомілки.

У 1980 р. Барнауловим О. Д. зі співавт. [2] досліджено вплив порошку з трави коренів гадючника в'язолистого на відновлення тканин за експериментального лікування ран у мишей. Присипка сприяла інтенсивному заповненню рани грануляційною тканиною та спричинювала її повну епітелізацію. Також досліджено вплив присипки і ліофілізованого відвару з трави гадючника оголеного та в'язолистого. За здатністю прискорювати загоєння ран ця присипка перевершувала препарати з гадючника.

Групою українських дослідників (1982 р.) здійснено виділення біологічно активних сполук із шавлії лікарської, зокрема різних дитерпенових похідних, на основі яких було створено препарат «Сальвін» і «Донелвін», які виявляють антисептичну та ранозагоювальну дію [3].

Мамчур Ф. І. зі співавт. (1986 р.) надають аналіз складу живокосту лікарського, лікувальних та фармакологічних властивостей коренів та кореневищ. Авторами запропоновано використовувати настій коренів живокосту на молоці з метою лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, а водний настій коренів – для полоскання рота і горла за різних нагноювальних процесах. Експериментами доведено, що препарати живокосту – алантоїн та алантоїнат гідрооксиду алюмінію мають антацидну, регенеруючу та виражену противиразкову дію [4].

Ківшар В. Г., Сербін А. Г. та Ткаченко Н. М. (1986 р.) вивчали цілющі властивості соку, листя і насіння капусти білокачанної. Авторами акцентовано увагу на застосуванні листя капусти для лікування гнійних ран і опіків, а листя, заварене на молоці, – для припарок у разі золотухи та мокрої екземи [5].

Перспективність застосування фітопрепаратів для лікування ран продовжує бути актуальною і в сучасних умовах. Так, Д. В. Семенівим (2009 р.) вивчено мембраностабілізуючу, ранозагоювальну та протизапальну активність мазі з олією аронії чорноплідної. Клінічними випробуваннями підтверджено вплив багатокомпонентного складу олії з плодів аронії чорноплідної на лікування ранового процесу, який проявлявся завдяки вмісту каротиноїдів, поліфенольних сполук, оксикоричних кислот, дубильних та пектинових речовин, мікроелементів та вітамінів [6]. Ці дослідження мали продовження, і в 2011 р. було вивчено антиальтернативну активність мазі з олією аронії чорноплідної, яка проявляється прискоренням загоєння і зменшенням площі ран. Науковці доводили протизапальну дію мазі на моделі гострого та хронічного запалення шкіри у тварин та підтвердили ефективність цієї лікарської форми порівняно з референс-препаратом (олія обліпихи) [7].

Проблемам цукрового діабету, що є пандемією 21 сторіччя, присвячено багато наукових робіт. Так, проблемою лікування хворих із синдромом діабетичної стопи, який супроводжується виникненням трофічних виразок, займались І. О. Власенко та Л. Л. Давтян (2012 р.). Терапія трофічних виразок спрямована на створення сприятливих умов для їх загоєння та лікування інфікованої рани за допомогою м'яких лікарських засобів (МЛЗ) різних фармакологічних груп. Проведено маркетингові дослідження ринку МЛЗ для місцевого лікування ран та визначено перспективність розроблення нових ЛЗ для лікування цієї патології.

Проаналізовано сегмент дерматологічних МЛЗ за класифікацією АТС, формою випуску, країнами-виробниками, компонентністю. У ході досліджень встановлено, що основним сегментом у терапії трофічних ран та виразок є мазі та креми різних торгових найменувань. Підтверджено перспективність створення вітчизняних МЛЗ комплексної дії для лікування трофічних виразок, враховуючи патогенез перебігу процесу за діабетичної стопи [8].

У роботі І. А. Шумейко (1997 р.) наводяться результати лікування хворих на цукровий діабет із гнійно-запальними ураженнями, одержані при застосуванні енте-росгелю. Застосування сорбентів скорочує термін очищення рани від некротичних тканин на 7–8 діб та прискорює грануляцію рани. Таким чином, застосування енте-росгелю для екстра-інтерсорбції у хворих на цукровий діабет із гнійно-некротичними ускладненнями є актуальним [9].

Туркевич М. М. (1979 р.) запровадив у медичну практику Димексид для відновлення дії антибіотиків на певну групу мікробів за рахунок виражених фармакологічних властивостей у лікуванні дерматозів та пенетруючого ефекту. Також препарат використовують у хірургічній практиці для лікування сепсису. У концентрації від 1 до 50% Димексид має бактериостатичну та бактерицидну дію відносно більшості штамів стафілокока, стрептокока, кишкової палички, клебсіел. Димексид не втратив своєї актуальності до сьогодні та має широке застосування в медицині [10].

Наприкінці 70-х років у медицині успішно використовували поєднання димексиду (у формі емульсій та аплікацій) із лінетолом для лікування променевих уражень шкіри. Тому авторами Черкас С. С. та Поздняковою В. Т. (1982 р.) було запропоновано удосконалити технологію емульсій, в якій як емульгатор використовували оволецитин та твін-80. Оволецитин вводили не лише як емульгатор, але і як лікарський засіб для лікування опіків [11].

З кожним роком збільшується відсоток гнійних ускладнень у хірургічних клініках, які важко піддаються лікуванню незважаючи на інтенсивну терапію. У терапії ран антимікробні засоби знайшли широке застосування, особливо у поєднанні з димексидом.

Антибіотики широкого спектра дії мають виразний профілактичний і лікувальний ефект за місцевого застосування. Мікроби свіжих ран у разі відкритих переломів чутливі до пеніциліну, стрептоміцину, тетрацикліну, особливо в перші години після травми. Ю. Я. Філь та М. М. Туркевич запропонували використовувати димексид для підвищення активності антибіотиків і, одночасно, зменшення резистентності мікроорганізмів. Регенерація гнійних ран відбувається за рахунок стимуляції неспецифічних факторів резистентності. Антисептичними засобами для лікування гнійних ран є йодонат, йодоформ, новоіманін, ектерицид, діоксидин, саліцилова кислота, борна кислота. Вищезазначені препарати автори рекомендують використовувати у разі ран травматичного походження. Водночас, у чистих післяопераційних ранах застосування антибіотиків та антисептичних засобів недоцільне, щоб не спричинювати утворення антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [12].

Одна з умов ефективного фармакотерапевтичного лікування ран – використання препаратів комплексної дії, які б могли забезпечити різнобічний вплив на рановий процес, тому що останній являє собою окремих випадок запалення, який є поєднанням локальних деструктивно-запальних змін та запальних реакцій.

На сучасному етапі доцільним є розроблення комплексних препаратів для лікування певних фаз ранового процесу, що дає змогу одночасно впливати на декілька факторів патогенезу. Визначено, що для лікування гнійних ран у першій фазі ранового процесу доцільно застосовувати МЛЗ із сильно вираженою і тривалою осмотичною активністю, у другій фазі – з помірною осмотичною активністю, у третій фазі

ранового процесу ЛЗ мають попереджати висихання ранової поверхні, захищати і стимулювати ріст грануляцій.

Перцев І. М. та співавт. (1991 р.) займались розробленням ЛЗ багатоспрямованої дії, що впливають на гнійно-запальний процес. Було запропоновано використовувати мазі різного складу, які вміщували антибактеріальні засоби, регулятори тканинних обмінних процесів, місцеві анестетики і гідратуючі засоби. Було розроблено комбіновану мазь, до складу якої входили: левоміцетин, метилурацил, ПЕО-400, емульгатор № 1, рицинова олія, вода очищена. Мазь мала тривалу, «м'яку» осмотичну дію на рану, забезпечувала захист грануляційної тканини від ушкоджуючих факторів, скорочувала термін загоєння рани у 2–3 рази [13].

У 1995 р. на кафедрі технології ліків Київського інституту удосконалення лікарів (зараз Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) розроблено багатокомпонентну мазь комплексної дії для лікування ран та гнійно-запальних процесів. Науковці поєднали антисептики хлоргексидину біглюконат з діоксидином, чим розширили антимікробний спектр дії та потенціювали ефект, що дало можливість зменшити терапевтичні дози порівняно зі звичайними, які мали застосування в клініці. Отже, запропонована мазь мала виражену знеболювальну дію, дегідратаційну активність, необхідну для очищення ран від гною та ексудату, а також високі репаративні властивості та сприятливу дію на травмовані тканини. У процесі клінічної апробації мазі опрацьовано технологію виробництва, визначено специфікаційні характеристики, стабільність, оптимальну упаковку та термін придатності [14].

Відсутність вітчизняних препаратів для використання на третій фазі ранового процесу, що справляють позитивну дію на утворення грануляційних тканин і прискорюють процеси епітелізації, надає актуальності пошуку і створенню нових комбінованих мазей для лікування ранового процесу.

На початку 2000-х років для лікування третьої фази ранового процесу ринок охоплював переважно препарати закордонного виробництва: Бепантен, Бепантен-плюс, Контратубекс, Куріозин, Актовегін, Солклсерил. Емульсійні основи, які використовували при створенні мазей, не здатні адсорбувати достатньою мірою гнійний ексудат рани, а поліетиленоксидні – призводили до осмотичного шоку клітин грануляційної тканини та слизових оболонок. Тому метою роботи Є. А. Безрукавого та Є. В. Гладуха стало створення емульсійної основи, яка б не мала цих недоліків і водночас виявляла ранозагоювальну та регенерувальну дію, та вивчення її осмотичної активності [15].

Паховчишин С. В. із групою авторів (2006 р.) запропонували препарат, який справляє комплексний вплив на систему гемостазу. Він проявляється безпосередньою активацією прокоагулянтних реакцій у разі контакту з кров'ю та опосередкованому впливу на механізми, здатні стимулювати реакції фібриноутворення в рані. Ранозагоювальний засіб представляв собою дисперсію метакаоліну та високодисперсного кремнезему (аеросил А-300) у спиртовому екстракті волоського горіха. Авторами детально вивчено структурно-механічні характеристики та реологічні властивості вищезазначеної композиції [16].

М'які лікарські засоби, які застосовують для лікування обтяженого гнійного процесу у рані, не повною мірою забезпечують належну комплексну дію – антимікробну, протизапальну, осмотичну, знеболювальну. Авторами Т. Ф. Оліфіровою та Л. Л. Давтян розроблено МЛЗ комбінованої дії, до складу якого входить метилурацил, стрептоцид та еритроміцин на основі емульсії олія/вода та полімерних сполук. Цей ЛЗ легко наноситься на поверхню рани, швидко всмоктується, забезпечує пролонговану дію. Проведено комплекс досліджень: фармакотехнологічні, фізико-хімічні, реологічні, мікробіологічні та фармакологічні [17, 18].

Аналізом емульсійних основ – модельних зразків із вмістом ПЕО-400, пропіленгліколя і гліцерола в концентраціях до 40% займались В. В. Руденко, І. О. Власенко та В. А. Ващук (2013 р.). Автори дійшли висновку, що осмотична активність модельних зразків із гідрофільними неводними розчинниками свідчила про перевагу ПЕО-400 як дегідратуючого агента. Встановлено оптимальну концентрацію гідрофільних неводних розчинників у кількості ПЕО-400 – 10%, гліцеролу – 5% [19].

Руденком В. В. (2013 р.) також проведено комплекс маркетингових фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень із метою розроблення МЛЗ місцевої дії та запропоновано склад мазі з вмістом метронідазолу, метилурацилу та клотримазолу [20]. Важливою специфікаційною характеристикою ЛЗ є тривалий термін придатності. Мазь цього складу проаналізовано на стабільність за різних умов зберігання та встановлено протимікробну активність, мікробіологічну чистоту та 2-річний термін придатності [21].

Продовжуються дослідження щодо розроблення складу та технології МЛЗ для лікування ран, що стало особливо актуальним, починаючи з 2014 р. – веденням бойових дій на території України. Так, завдяки сумісним дослідженням вчених НУОЗ України імені П. Л. Шупика та УВМА МО України у 2015 р. [22] розроблено МЛЗ у формі мазі з протизапальною, антимікробною, знеболювальною та репаративною дією для лікування ран. Обґрунтування способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – німесулід, офлоксацину, лідокаїну до складу основи (гідрофільна основа) проведено методом дифузії в агар. Мікробіологічними дослідженнями доведено доцільність введення АФІ до складу основи у формі розчину в ДМСО.

Результатом сумісних розробок авторів двох провідних ЗВО України (2018 р.) стала публікація у «Фармацевтичному журналі» статті щодо фармацевтичної розробки МЛЗ у формі крему з мірамістином, анестезином і СО₂-екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці [23]. Авторами розроблено методику випробувань опрацьованого крему для вивчення мікробіологічної чистоти – метод мембранного фільтрування для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій та метод прямого висівання – для визначення грибів.

Перспективною лікарською формою для апікаційної терапії є лікарські плівки. У цьому напрямі відомі роботи проф. Л. Л. Давтян, яка у 2016 р. зі співавт. [24] для лікування ран запропонувала лікарські плівки антимікробної та анестезуючої дії. З метою обґрунтування технології виготовлення лікарських плівок авторами вивчено залежність антимікробної активності модельних зразків від способу введення АФІ до основи (розчин у воді з додаванням до розчину полімерів) із подальшим встановленням їх оптимальної концентрації (8,824 мкг/см² декаметоксину та 176,500 мкг/см² лідокаїну гідрохлориду).

Дуже цікавим є дослідження мікробіологічної чистоти ЛЗ у формі гелю [25], що містить компоненти природного походження – комплексний густий екстракт трави звіробою та квіток нагідок, з обґрунтуванням ефективності обраних консервантів. Як основу авторами обрано природний гелеутворювач – камедь гуару, яка є стабільною у широкому інтервалі рН, стійкою при додаванні етанолу, кислот, лугів, електролітів та її широко використовують у технології м'яких лікарських форм для лікування ран, опіків тощо. Авторами обґрунтовано, розроблено та перевірено методику вивчення мікробіологічної чистоти досліджуваного гелю для лікування ран.

На фоні лікування ран можливо утворення рубців. Одним з ефективних методів корекції рубців є використання апікаційних ЛЗ у вигляді м'яких лікарських форм. ЛЗ для лікування цієї патології на фармацевтичному ринку України зареєстровано обмежену кількість. Тому розроблення МЛЗ для корекції рубців є актуальною проблемою сучасності. Авторами О. Я. Колпаковою та Н. В. Кучеренко [26] розроблено

склад, технологію ЛЗ протирубцевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба *Pleurotus ostreatus* та вивчено термін та умови зберігання.

Отже, проблема лікування ран протягом 63 років не втрачає своєї актуальності. Із розширенням асортименту допоміжних речовин удосконалюється склад та технологія ЛЗ. Збільшується кількість зареєстрованих багатокomпонентних МЛЗ, що враховують фази перебігу ранового процесу.

Висновки

1. Виконаний аналіз даних літератури показав, що технологічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є використання багатокomпонентних мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратуюча та ранозагоювальна дія.

2. М'яким лікарським засобам належить провідна роль у місцевому лікуванні гнійних ран, оскільки вони забезпечують досягнення оптимальної концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів у ділянці ураження, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію. Природні компоненти, які входять до складу ранозагоювальних мазей, мають значну широту фармакологічної дії, низьку токсичність та рідше спричиняють побічні реакції на відміну від синтетичних засобів.

Список використаної літератури

1. Чаплинська М. Г., Глухенький Т. Т. Виготовлення мазі зі звіробою та лікування нею деяких дерматозів // Фармац. журн. – 1959. – № 2. – С. 20–24.
2. Барнаулов О. Д., Коновалова Л. І., Ладна Л. Я. та ін. Порівняльна оцінка впливу присипок із трави і коренів гадючника в'язолистого на загоєння ран у мишей // Фармац. журн. – 1980. – № 4. – С. 52–55.
3. Прокопенко С. О., Литвиненко В. І. Біологічно активні сполуки рослин роду Шавлія // Фармац. журн. – 1982. – № 1. – С. 39–43.
4. Мамчур Ф. І., Бакін С. О., Зузук Б. М. Живокіст як лікарська рослина // Фармац. журн. – 1986. – № 1. – С. 30–33.
5. Ківишар В. Г., Сербін А. Г., Ткаченко Н. М. Лікарське застосування та хімічний склад деяких видів капусти // Фармац. журн. – 1986. – № 6. – С. 25–30.
6. Семенів Д. В. Вивчення мембраностабілізуючих, репаративних, антиексудативних властивостей мазі, яка містить олію аронії чорноплідної // Фармац. журн. – 2009. – № 4. – С. 131–135.
7. Семенів Д. В., Дроговоз С. М., Белік Г. В. та ін. Дослідження протизапальних властивостей мазі з олією аронії чорноплідної // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 85–89.
8. Власенко І. О., Давтян Л. Л. Аналіз сегмента дерматологічних м'яких лікарських засобів для лікування трофічних виразок // Фармац. журн. – 2012. – № 5. – С. 11–15.
9. Шумейко І. А. Ентеросорбент «Ентеросгель» у лікуванні гнійно-запальних захворювань у хворих на цукровий діабет // Фармац. журн. – 1997. – № 4. – С. 93–96.
10. Туркевич Ю. М., Кордис Б. Д. Застосування димексиду в терапії дерматозів // Фармац. журн. – 1979. – № 5. – С. 33–36.
11. Черкас С. С., Позднякова В. Т. Технологія і аналіз емульсій з димексидом і лінетолом для лікування опіків // Фармац. журн. – 1982. – № 2. – С. 72–73.
12. Філь Ю. Я., Туркевич М. М. Антимікробні препарати для профілактики нагноєнь і лікування ран // Фармац. журн. – 1984. – № 3. – С. 28–31.
13. Перцев І. М., Даценко Б. М., Гунько В. Г. Розробка лікарських препаратів багатоспрямованої дії на гнійно-запальний процес (обґрунтування складу, виробництва, клінічний досвід застосування) // Фармац. журн. – 1991. – № 3. – С. 56–61.
14. Шаповалова Г. О., Борзунов Є. С., Попов В. А. та ін. Лікування гнійно-запальних процесів багатокomпонентною маззю комбінованої дії // Фармац. журн. – 1995. – № 4. – С. 77–78.
15. Безрукавий Є. А., Гладух Є. В. Вивчення осмотичної активності мазевих основ на третій фазі ранового процесу // Фармац. журн. – 2006. – № 2. – С. 70–73.
16. Паховичшин С. В., Панько А. В., Суховій М. В. та ін. Структурно-механічні та лікувальні властивості ранозагоювальної та кровоспинної композиції на основі каоліну та кремнезему // Фармац. журн. – 2006. – № 6. – С. 73–76.
17. Оліфірова Т. Ф., Петюнін Г. П., Давтян Л. Л. та ін. Фармакотехнологічні випробування та аналіз крему для лікування ранових процесів // Фармац. журн. – 2011. – № 4. – С. 60–63.
18. Оліфірова Т. Ф., Давтян Л. Л. Технологічні основи створення крему для лікування ранового процесу // Фармац. журн. – 2011. – № 6. – С. 41–44.

19. Руденко В. В., Власенко І. О., Ващук В. А. Вивчення осмотичної активності комбінацій гідрофільних неводних розчинників за моделювання препарату для лікування І фази ранового процесу // Фармац. журн. – 2013. – № 1. – С. 46–49.
20. Руденко В. В. Фізико-хімічні дослідження мазі для лікування ран у ІІ фазі ранового процесу // Фармац. журн. – 2013. – № . – С. 52–54.
21. Руденко В. В. Встановлення терміну придатності м'якого лікарського засобу для лікування ран у ІІ фазі ранового процесу // Фармац. журн. – 2013. – № 3. – С. 46–51.
22. Трохимчук В. В., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. Технологічний спосіб введення діючих речовин до основи мазі // Фармац. журн. – 2015. – № 1. – С. 38–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.15.02>
23. Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О. та ін. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамистином, анестезином і CO₂-екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 80–89. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.6>
24. Давтян Л. Л., Рева Д. В. Обґрунтування способу введення декаметоксину та лідокаїну гідрохлориду до складу основи лікарських плівок // Фармац. журн. – 2016. – № 5. – С. 43–49.
25. Шостак Т. А., Ділай Н. В. Розроблення методики та особливості вивчення мікробіологічної чистоти гелю з комплексним густим екстрактом трави звіробою і квіток нагідок // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 56–63. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.06>
26. Колпакова, О. А., Кучеренко Н. В. Дослідження стабільності мазі протирубцевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба *Pleurotus ostreatus* у процесі зберігання // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 73–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.07>

References

1. Chaplynska M. H., Hlukhenkyi T. T. *Vyhotovlennia mazi z zviroboiu ta likuvannia neiu deiakykh dermatoziv* // Farmats. zh. – 1959. – № 2. – С. 20–24.
2. Barnaulov O. D., Konovalova L. I., Ladna L. Ya. *ta in. Porivnialna otsinka vplyvu prysypok z travy i koreniv hadiuchnyka viazolystoho na zahoiennia ran u myshei* // Farmats. zh. – 1980. – № 4. – С. 52–55.
3. Prokopenko S. O., Lytvynenko V. I. *Biologichno aktyvni spoluky roslyn rodu Shavliia* // Farmats. zh. – 1982. – № 1. – С. 39–43.
4. Mamchur F. I., Bakin S. O., Zuzuk B. M. *Zhyvokist yak likarska roslyna* // Farmats. zh. – 1986. – № 1. – С. 30–33.
5. Kivshar V. H., Serbin A. H., Tkachenko N. M. *Likarske zastosuvannia ta khimichni sklad deiakykh vydiv kapusty* // Farmats. zh. – 1986. – № 6. – С. 25–30.
6. Semeniv D. V. *Vyvchennia membranostabilizuiuchykh, reparatyvnykh, antyeksudatyvnykh vlastyvoesti mazi, yaka mistyt oliiu aronii chornoplidnoi* // Farmats. zh. – 2009. – № 4. – С. 131–135.
7. Semeniv D. V., Drohovor S. M., Bielik H. V. *ta in. Doslidzhennia protyzapalnykh vlastyvoesti mazi z oliieiu aronii chornoplidnoi* // Farmats. zh. – 2011. – № 1. – С. 85–89.
8. Vlasenko I. O., Davtian L. L. *Analiz sehmenta dermatologichnykh miakykh likarskykh zasobiv dlia likuvannia trofichnykh vyrakov* // Farmats. zh. – 2012. – № 5. – С. 11–15.
9. Shumeiko I. A. *Enterosorbent «Enteroshel» u likuvanni hniino-zapalnykh zakhvoriuvan u khvorykh na tsukrovoyi diabet* // Farmats. zh. – 1997. – № 4. – С. 93–96.
10. Turkevych Yu. M., Kordys B. D. *Zastosuvannia dymeksydu v terapii dermatoziv* // Farmats. zh. – 1979. – № 5. – С. 33–36.
11. Cherkas S. S., Pozdniakova V. T. *Tekhnolohiia i analiz emulsii z dymeksydom i linetolom dlia likuvannia opikiv* // Farmats. zh. – 1982. – № 2. – С. 72–73.
12. Fil Yu. Ya., Turkevych M. M. *Antymikrobni preparaty dlia profilaktyky nahnoien i likuvannia ran* // Farmats. zh. – 1984. – № 3. – С. 28–31.
13. Pertsev I. M., Datsenko B. M., Hunko V. H. *Rozrobka likarskykh preparativ bahatospriamovanoi dii na hniino-zapalni protses (obhruntuvannia skladu, vyrobnytstvo, klinichniy dosvid zastosuvannia)* // Farmats. zh. – 1991. – № 3. – С. 56–61.
14. Shapovalova H. O., Borzunov Ye. Ye., Popov V. A. *ta in. Likuvannia hniino-zapalnykh protsesiv bahatokomponentnoi mazziu kombinovanoi dii* // Farmats. zh. – 1995. – № 4. – С. 77–78.
15. Bezrukavyy Ye. A., Hladukh Ye. V. *Vyvchennia osmotychnoi aktyvnosti mazevykh osnov na tretii fazi ranovoho protsesu* // Farmats. zh. – 2006. – № 2. – С. 70–73.
16. Pakhovchysyn S. V., Panko A. V., Sukhovii M. V. *ta in. Strukturno-mekhanichni ta likovalni vlastyvoesti ranozahoiuvalnoi ta krovospynnoi kompozytsii na osnovi kaolinu ta kremnezemu* // Farmats. zh. – 2006. – № 6. – С. 73–76.
17. Olifirova T. F., Petiunin H. P., Davtian L. L. *ta in. Farmakotekhnologichni vyprobuvannia ta analiz kremu dlia likuvannia ranovykh protsesiv* // Farmats. zhurn. – 2011. – № 4. – С. 60–63.
18. Olifirova T. F., Davtian L. L. *Tekhnologichni osnovy stvorennia kremu dlia likuvannia ranovoho protsesu* // Farmats. zh. – 2011. – № 6. – С. 41–44.
19. Rudenko V. V., Vlasenko I. O., Vashchuk V. A. *Vyvchennia osmotychnoi aktyvnosti kombinatsii hidrofilynykh nevodnykh rozchynnykiv za modeliuвання preparatu dlia likuvannia I fazy ranovoho protsesu* // Farmats. zh. – 2013. – № 1. – С. 46–49.
20. Rudenko V. V. *Fyzyko-khimichni doslidzhennia mazi dlia likuvannia ran u II fazi ranovoho protsesu* //

Farmats. zh. – 2013. – № 2. – S. 52–54.

21. Rudenko V. V. Vstanovlennia terminu prydatnosti miakoho likarskoho zasobu dlia likuvannia ran u II fazi ranovoho protsesu // Farmats. zh. – 2013. – № 2. – S. 46–51.

22. Trochimchuk V. V., Shmatenko V. V., Tarasenko V. O. *ta in.* Tekhnolohichni sposib vvedennia diiuchykh rechovyn do osnovy mazi // Farmats. zh. – 2015. – № 1. – S. 38–42. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.15.02>

23. Davtian L. L., Shmatenko O. P., Tarasenko *ta in.* Doslidzhennia mikrobiolohichnoi chystoty kremu z miramistynom, anestezyom i CO₂ ekstraktom romashky dlia zastosuvannia u khirurhichnii praktytysi // Farmats. zh. – 2018. – № 5–6. – S. 80–89. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.6>

24. Davtian L. L., Reva D. V. Obgruntuvannia sposobu vvedennia dekametoksynu ta lidokainu hidrokhlorydu do skladu osnovy likarskykh plivok // Farmats. zh. – 2016. – № 5. – S. 43–49.

25. Shostak T. A., Dilay N. V. Rozroblennia metodyky ta osoblyvosti vyvchennia mikrobiolohichnoi chystoty heliu z kompleksnym hustym ekstraktom travy zviroboiu i kvitok nahidok // Farmats. zh. – 2020. – T. 75, № 1. – S. 56–63. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.06>

26. Kolpakova O. A., Kucherenko N. V. Doslidzhennia stabilnosti mazi protyrbtsevoi dii z vodorozchynnym bilkovo-polisakharydnym kompleksom hryba pleurotus ostreatus u protsesi zberihannia // Farmats. zh. – 2022. – T. 77, № 2. – S. 73–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.07>

Надійшла до редакції 20 червня 2022 р.

Прийнято до друку 18 липня 2022 р.

Т. М. Остащенко (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),

А. В. Луцька (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>)

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

АНАЛІТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ НА ПРИКЛАДІ «ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЖУРНАЛУ» ЗА 1959–2022 РР. ЩОДО РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Ключові слова: лікарські засоби, м'які лікарські засоби, лікувальний ефект, медикаментозна терапія, рановий процес, лікарські засоби місцевої дії

А Н О Т А Ц І Я

Актуальним напрямом наукових досліджень є проблема діагностики та лікування інфікованих ран. Вагоме місце у загальній структурі захворювань загальнохірургічного профілю займають хворі з гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, частота яких досягає інколи показників 35–40%.

Із розвитком медичної науки постійно змінюються уявлення про рани і методи впливу на гнійно-запальний процес. Грунтуючись на клінічних критеріях можна виділили три послідовні стадії (фази) розвитку ранового процесу з різним патогенезом: гнійно-некротична (запальна) – характеризується наявністю некротичних тканин і гнійного вмісту в рані; стадія грануляцій (регенеративна) – проявляється очищенням рани від гнійно-некротичного секвестру і утворенням в ній грануляційної тканини, що поступово виповнює порожнину рани; стадія епітелізації (заживлення) – епітелізація ранової поверхні та формування рубця.

Метою роботи став аналіз наукових публікацій «Фармацевтичного журналу» щодо розроблення складу та технології лікарських засобів для лікування ранового процесу за 1959–2022 рр.

Матеріалами дослідження стали наукові публікації науково-практичного видання «Фармацевтичний журнал» за останні 63 роки (1959–2022 рр.), використано методи системного та структурно-логічного аналізу.

Виконаний аналіз наукових публікацій «Фармацевтичного журналу» за останні 63 роки показав, що м'які лікарські засоби для місцевого застосування не втрачають своєї актуальності упродовж тривалого часу. Поява нових допоміжних речовин, наукове пізнання ранового процесу створює підґрунтя для розроблення нових м'яких лікарських засобів та форм для лікування ранового процесу. Актуальність в технології ліків набувають такі фактори: основа для м'яких лікарських засобів, відповідність до фази ранового процесу. Еволюційно змінюються і медико-біологічні вимоги у разі розроблення м'яких лікарських засобів.

Проведений аналіз даних літератури показав, що технологічно обґрунтованим для місцевого лікування ранового процесу є використання багатокomпонентних мазей на гідрофільних та емульсійних основах, яким притаманні дегідратуюча та ранозагоювальна дія.

М'яким лікарським засобам належить провідна роль у місцевому лікуванні гнійних ран, оскільки вони забезпечують досягнення оптимальної концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів у ділянці ураження, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію. Природні компоненти, які входять до складу ранозагоювальних мазей, мають значну широту фармакологічної дії, низьку токсичність та рідше спричиняють побічні реакції на відміну від синтетичних засобів.

T. M. Ostashchenko (<https://orcid.org/0000-0001-5218-1374>),

A. V. Lutska (<https://orcid.org/0000-0002-3752-5009>)

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ANALYTICAL STUDIES OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS OF THE PHARMACEUTICAL JOURNAL FOR 1959–2022 REGARDING THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF THE WOUND PROCESS

Key words: medicines, soft medicines, therapeutic effect, drug therapy, wound process, topical medicines

A B S T R A C T

An actual direction of scientific research is the problem of diagnosis and treatment of infected wounds. An important place in the general structure of diseases of general surgical profile is occupied by patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues, the frequency of which sometimes reaches indicators of 35–40%.

With the development of medical science, ideas about wounds and methods of influencing the purulent-inflammatory process are constantly changing. Based on clinical criteria, three consecutive stages (phases) of the development of the wound process with different pathogenesis can be distinguished: purulent-necrotic (inflammatory) - characterized by the presence of necrotic tissues and purulent content in the wound; stage of granulation (regenerative) – manifested by cleaning the wound from purulent-necrotic sequestration and the formation of granulation tissue in it, which gradually fills the wound cavity; stage of epithelization (healing) – epithelization of the wound surface and formation of a scar.

The purpose of the work was the analysis of scientific publications of the Pharmaceutical Journal on the development of the composition and technology of drugs for the treatment of the wound process for 1959–2022.

The research materials were scientific publications of the scientific and practical edition of the Pharmaceutical Journal for the past 63 years (1959–2022), which used the methods of systematic and structural-logical analysis.

The analysis of the scientific publications of the Pharmaceutical Journal over the past 63 years showed that soft drugs for local use do not lose their relevance for a long time. The appearance of new auxiliary substances, scientific knowledge of the wound process creates the basis for the development of new soft drugs and forms for the treatment of the wound process. The following factors are becoming relevant in drug technology: the basis for soft drugs, the correspondence of the phase of the wound process to soft drugs. The medical and biological requirements for the development of soft drugs are also evolving.

The analysis of literature data showed that the use of multicomponent ointments on hydrophilic and emulsion bases, which have dehydrating and wound-healing effects, is technologically justified for the local treatment of the wound process.

Soft drugs have a leading role in the local treatment of purulent wounds, as they ensure the achievement of the optimal concentration of active pharmaceutical ingredients in the affected area, ensuring high therapeutic efficiency and prolonged effect. Natural components that are part of wound-healing ointments have a significant breadth of pharmacological action, low toxicity and rarely cause side reactions, unlike synthetic agents.

*Електронна адреса для листування з авторами: drozdova82@ukr.net
(Дроздова О. А.)*

О. М. ФИЛИПЮК (<http://orcid.org/0000-0002-1907-3408>),

Л. І. ВИШНЕВСЬКА (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО (*FOENICULUM VULGARE*) ПЛОДІВ

Ключові слова: фенхелю звичайного плоди, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, фармакогностичні дослідження, технологія

О. М. FYLYPIUK (<http://orcid.org/0000-0002-1907-3408>),

L. I. VYSHNEVSKA (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF SOME PHARMACOTECHNOLOGICAL, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOGNOSTIC PROPERTIES OF COMMON FENNEL (*FOENICULUM VULGARE*) FRUIT

Key words: common fennel fruits, pharmacotechnological, physicochemical, pharmacognostic studies, technology

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) (культивована та дикоросла) є джерелом низки біологічно активних речовин (БАР), здатних позитивно впливати на діяльність окремих систем та стан організму людини в цілому; окрім того, рослини є перспективними сировинними ресурсами за раціональним та економічним показниками. Вивчення хімічного складу рослин та оптимізація вилучення з них у процесі виробництва лікарських препаратів максимальної кількості БАР дасть змогу збагатити фармацевтичний ринок вітамінами, антиоксидантними та фенольними сполуками, мінеральними речовинами, сполуками з антимікробною, протизапальною, загальнозміцнювальною, ранозагоювальною тощо активністю [1, 2, 3].

Пошук нових препаратів із ЛРС є актуальним для практичної медицини та фармації нашої країни. Для їх розроблення доцільно використовувати рослинні джерела, які широко розповсюджені на території України, мають достатню сировинну базу і низьку токсичність [4, 5, 6].

Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare*) має тривале використання у народній та традиційній медицині за різноманітних захворювань завдяки діючим речовинам, які містяться в його насінні: велика кількість ефірної олії, яка на 60% складається з анетолу, вітаміни груп С, В, Е, К, рутин, каротин, мінеральні речовини тощо [7]. Його вважають потужним протизапальним, вітрогонним, секретолітичним, спазмолітичним, протимікробним, діуретичним засобом, а також таким, що у складі комплексної терапії позитивно впливає на мінеральну щільність кісток жінок у період постменопаузи і за остеопорозу, відіграє важливу роль у зниженні ризику розвитку колоректального раку та сприяє уповільненню росту опухолевих клітин у разі раку молочних залоз, пригнічує апетит тощо [8, 9, 10].

За результатами аналізу Компендіуму, фармацевтичний ринок України має препарати групи Дитяче харчування, Дієтичні добавки 8.1., Дієтичні добавки, що покращують процеси травлення і функціональний стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ) 8.4, Дієтичні добавки, що підтримують моторно-евакуаторну функцію ШКТ на основі фенхелю, представлені 16 позиціями: чай в фільтр-пакетах (з екстракту фенхелю), чай в банці (гранули з екстрактом фенхелю) – по 2 засоби, насіння фенхелю у фільтр-пакетах (здрібнене) – 7, насіння фенхелю у пачці – 3, розчин для перорального застосування (багатокомпонентний з рослинними оліями) – 1, розчин для

перорального застосування (2-х компонентний з екстрактами фенхелю та імбиру) – 1 засіб. Із них українські виробники (12 ДД) випускають лише насіння в пачках або здрібнене у фільтр-пакетах, а іноземні (по 1 препарату): Швейцарія, Німеччина, Індія і США – екстракти, гранули та розчини для перорального застосування. Асортимент лікарських препаратів на основі ЛРС фенхелю звичайного обмежується плодами по 50 г в пачках із внутрішнім пакетом, № 1, ПрАТ «Ліктрави», Україна [11].

Отже, враховуючи потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію фенхелю звичайного, його достатню сировинну базу, зокрема і в Україні [12, 13, 14], при цьому відсутність цілої низки технологічних характеристик, які б оптимізували технологічний процес одержання лікарських препаратів на його основі, дослідження плодів цієї лікарської рослини є актуальним завданням фармації.

Метою роботи було дослідження технологічних показників лікарської рослинної сировини – фенхелю звичайного плодів, цілих та подрібнених для отримання на їх основі лікарських препаратів, що покращують процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи дослідження

Під час проведення досліджень використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні, фармакогностичні та статистичні (Statistica, StatSoft, USA) методи дослідження. Об'єктами дослідження були модельні зразки плодів фенхелю звичайного цілих та різного ступеня подрібнення. Дослідження екстрактивних речовин, ступеня подрібнення, фракційного складу, вологості, коефіцієнтів поглинання і набухання у воді очищеній та етанолі 95%-му, насипного об'єму та насипної густини до і після усадки ЛРС, загальної золи, плинності, кута природного укусу здійснювали за відомими методиками [15, 16].

Визначення показника набухання (Кн) робили згідно з вимогами ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.8.4 [15] і розраховували за формулою (1):

$$Кн = (V_1 - V_2) : a, \quad (1)$$

де V_1 – об'єм водної витяжки, який необхідно отримати, мл;
 V_2 – об'єм водної витяжки, отриманий в експерименті, мл;
 a – наважка плодів фенхелю, г.

Результати дослідження та обговорення

Розроблення технології виготовлення фітопрепаратів, зокрема і ефективність екстракції, вимагає індивідуального підходу до вивчення технологічних властивостей ЛРС (ступеня здрібненості, насипної густини до та після усадки, об'ємної та питомої маси, втрати в масі під час висушування, коефіцієнтів поглинання та набухання, кута природного укусу, коефіцієнтів вимивання та дифузії речовин усередині сировини, пористості, нарізності, вільного об'єму шару сировини), природи екстрагента, методу та умов проведення процесу екстрагування тощо [17].

Отже, для можливості більш ефективного процесу екстрагування, прогнозування і нормування якості етанольних та водних витягів, ми виконали визначення низки технологічних показників фенхелю звичайного плодів.

Першою стадією переробки сировини є подрібнення, яким визначаються наступні режими технологічних процесів. Подрібненість сировини є одним із основних факторів, які інтенсифікують процес екстракції БАР.

Подрібнення рослинної сировини здійснювали з використанням електричного шнекового подрібнювача упродовж 1 хв. Основним завданням при подрібненні сировини можна вважати пошкодження її структури. У разі пошкодження структури сировини, збільшення площі екстракції, вміст розкритих клітин легко вимивається

екстрагентом. Виникає розчинення і швидке вимивання речовини із пошкоджених клітин та повільна дифузія розчинних речовин із непошкоджених клітин.

Гранулометричний склад є кількісною характеристикою фракційності полідисперсної суміші подрібненої ЛРС, який оцінюється ситовим аналізом. Результати досліджень ситового аналізу фенхелю звичайного плодів та середньозважений розмір його частинок наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Фракційний склад здрібнених плодів фенхелю звичайного

Номинальний розмір отворів сита, мкм	Середній розмір частинок на ситі (d_i), мкм	Ситовий аналіз сировини			
		г	$\Delta g_i, \%$	Сумарний залишок, %	Прохід через сито, %
8 000	–	–	–	–	–
5 600	6 800	3,41	1,70	1,70	98,30
2 800	4 200	5,68	2,84	4,54	95,46
2 000	2 400	38,36	19,18	23,72	76,28
1 000	1 500	56,15	28,07	51,79	48,21
500	750	49,18	24,59	76,38	23,62
250	375	26,73	13,36	89,74	10,26
125	188	14,05	7,02	96,76	3,24
Піддон	менше 125	6,43	3,21	99,97	0,03

Як видно із даних табл. 1, здрібнені фенхелю звичайного плоди мають полідисперсний склад, в якому переважає фракція з розмірами частинок від 2 400 до 750 мкм, яка сумарно становить більше 70%. Частинки з розміром менше 200 мкм становлять не більше 10% від загальної маси сировини. Виконані розрахунки дали змогу визначити середньозважений розмір частинок всієї суміші здрібненої сировини, який дорівнює 630 мкм. Результати ситового аналізу свідчать, що одержана суміш здрібнених фенхелю звичайного плодів значно збільшить площу екстрагування та забезпечить достатньо вільний доступ екстрагента до окремих частинок рослинної сировини.

Результати визначення насипної густини і насипного об'єму до та після усадки здрібнених фенхелю звичайного плодів наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати визначення насипної густини і насипного об'єму здрібнених фенхелю звичайного плодів ($n = 3, p \leq 0,05$)

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Насипний об'єм до усадки, V_0	мл	122,00 ± 0,04
Насипний об'єм після усадки, V_{10}	мл	113,50 ± 0,03
Насипний об'єм після усадки, V_{500}	мл	107,00 ± 0,04
Насипний об'єм після усадки, V_{1250}	мл	101,00 ± 0,02
Здатність до усадки, $V_0 - V_{1250}$	мл	21,00
Насипна густина до усадки, m/V_0	г/мл	0,189 ± 0,04
Насипна густина після усадки, m/V_{1250}	г/мл	0,205 ± 0,03

Як впливає з результатів табл. 2, насипний об'єм фенхелю плодів після усадки зменшився на 17,2% (із 122 до 101 мл), насипна густина після усадки зросла з 0,189 до 0,205 г/мл.

Далі визначали показник набухання (Кн). Робили 3 випробування. Результати середнього значення коефіцієнта набухання фенхелю звичайного плодів після 8 год настоювання становить 3,0 (табл. 3).

Коефіцієнт поглинання (Кп) визначали шляхом екстрагування фенхелю звичайного плодів етанолом 96%-м упродовж 4, 6 та 8 год. Результати середнього значення 3 випробувань коефіцієнта поглинання фенхелю звичайного плодів наведено у табл. 3.

Визначення вологості (втрата в масі під час висушування) сировини здійснювали згідно з вимогами ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32 [15] (табл. 3).

Показник загальної золи визначали за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.4.16 [15] (табл. 3).

Екстрактивні речовини фенхелю звичайного плодів визначали за ДФУ [15] (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Результати визначення технологічних властивостей фенхелю звичайного плодів ($n = 3, p \leq 0,05$)

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Вологість	%	7,89 ± 0,23
Коефіцієнт набухання (Кн) у етанолі (95%) Р	–	3,00 ± 0,12
Коефіцієнт набухання (Кн) у воді Р	–	3,00 ± 0,02
Коефіцієнт поглинання (Кп) у етанолі (95 %) Р	–	1,60 ± 0,08
Коефіцієнт поглинання (Кп) у воді Р	–	1,50 ± 0,01
Зола загальна	%	8,75 ± 0,14
Екстрактивні речовини (здрібнених плодів)	%	31,0 ± 0,32
Екстрактивні речовини (цілих плодів)	%	15,4 ± 0,21
Плинність	с/100 г	14,17 ± 0,25
Кут природного укусу	–	39,0 ± 0,5

Далі ми виконали дослідження та розрахували об'єм, який буде займати ЛРС у перколяторі після набухання та об'єми екстрагенту, що залишається в шроті після зливання екстракту і необхідного для отримання відповідної кількості витяжки до визначеного співвідношення сировина:готовий продукт.

Під час виконання досліджень ми використовували лабораторний перколятор об'ємом 1,9 дм³, діаметром 90 мм та заввишки 300 мм. Маса рослинної сировини, завантаженої у перколятор, становила 0,3 кг.

Розрахунок об'єму, який буде займати суха рослинна сировина у перколяторі робили за формулою (2):

$$V_{\text{сир. перк.}} = M / \rho_{\text{насіпна}}, \quad (2)$$

де $V_{\text{сир. перк.}}$ – об'єм, який буде займати сировина в перколяторі після набухання, мл;

M – маса завантаженої сировини в перколяторі, г;

$\rho_{\text{насіпна}}$ – насипна густина сировини, г / мл.

$$V_{\text{сир. перк.}} = 0,3 / 0,205 = 1,46 \text{ л}$$

Отже, досліджувана сировина займе 80% від загального об'єму перколятора.

Заповнення перколятора екстрагентом передбачає отримання дзеркала над сировиною, висота якого має бути не менше 50 мм. Тому, при розрахунку загальної кількості екстрагенту, окрім об'ємів, які поглинаються сировиною та йдуть на її змочування, треба враховувати об'єм для отримання дзеркала. Для розрахунку використовували формулу визначення площі циліндра:

$$V_{\text{дзеркала}} = \pi \cdot r^2 \cdot h, \quad (3)$$

де V – об'єм екстрагента для отримання дзеркала висотою 50 мм;
 r – радіус перколятора;
 h – висота дзеркала над шаром сировини.

Об'єм екстрагента над сировиною становить:

$$V_{\text{дзеркала}} = 3,14 \cdot 45^2 \cdot 50 = 0,32 \text{ л}$$

Розрахунок об'єму екстрагента, що залишається в шроті після зливання екстракту, здійснювали за формулою (4):

$$V_{\text{екс. шр.}} = M \cdot K_{\text{п}}, \quad (4)$$

де $V_{\text{екс. шр.}}$ – об'єм екстрагента, що залишається в шроті після зливання екстракту, мл;
 M – маса завантаженої в перколятор сировини, г;
 $K_{\text{п}}$ – коефіцієнт поглинання сировини.

$$V_{\text{екс. шр.}} = 0,3 \cdot 1,6 = 0,48 \text{ л}$$

Визначений об'єм, що поглинається сировиною, не впливає на розрахунок кількості екстрагента, потрібного для заповнення перколятора, оскільки коефіцієнт поглинання інтегровано в показник набухання сировини.

Загальний об'єм екстрагента становить:

$$V_{\text{екстр.}} = M \cdot K_{\text{н}} + V_{\text{дзеркала}} = 0,3 \cdot 3,0 + 0,32 = 1,22 \text{ л}$$

Зведені результати розрахунків технологічних параметрів для проведення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів наведено в табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати розрахунків оптимального співвідношення фенхелю звичайного плодів та екстрагента

Екстрагент	Маса сировини, М	Насипна густина сировини після усадки, $\rho_{\text{насипна}}$	$K_{\text{н}}$	Необхідна мінімальна кількість екстрагента, V	Співвідношення сировина: екстрагент
Етанол 95%-й	0,3 кг	0,205 г/см ³	3,0	1,21 л	1:4

Розраховане співвідношення сировина:екстрагент (1:4) є технологічним показником і під час виробництва екстракту може бути збільшене відповідно до рецептури пропису.

Отже, встановлені показники є якісними параметрами технології і дають змогу контролювати та оцінювати технологічні параметри лікарської рослинної сировини фенхелю звичайного плодів, необхідні для процесу виготовлення субстанцій (екстрактів, настоїв) та на їх основі лікарських препаратів у різних лікарських формах.

В и с н о в к и

1. Виконано дослідження технологічних властивостей лікарської рослинної сировини – фенхелю звичайного плодів: екстрактивних речовин цілих і здрібнених плодів, ступеня подрібнення, фракційного складу, вологості, коефіцієнтів поглинання і набухання у воді очищеній та етанолі 95%-му, насипного об'єму та насипної густини до і після усадки ЛРС, загальної золи, плинності, кута природного укусу.

2. Досліджено та розраховано оптимальне співвідношення сировина:екстрагент для забезпечення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів.

Список використаної літератури:

1. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Розроблення складу гель-маски з соком кропи дводомної, що призначена для наскірного застосування при телогеновій алопеції // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 76–85. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_3_11
2. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок // Фармац. журн. – 2017. – № 3–4. – С. 71–79.
3. Кухтенко О. С., Бевз Н. Ю., Гладух Є. В., Кухтенко Г. П. Дослідження з розроблення рідкого екстракту кардіотонічної дії // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 41–48. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.05>
4. Бурбан О. І., Вишнеvsька Л. І., Зубченко Т. М. Розроблення технології біогенного стимулятора на основі трави та вичавок очитку великого (*Sedum maximum* L.) // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 48–57. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.05>
5. Zhao Zi-Han, Su-JingLin, Kun-QianMu et al. Leonurus japonicus Houutt. (Motherwort): Systematic research through chemical profiling, stability under controlled conditions and pharmacokinetic analysis on screening Q-markers for quality control // J. Pharmac. Biomed. Analysis. – 2022. – V. 213. – P. 114707. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114707>
6. Nasiri A. A., Pakmehr M., Shahdadi H. et al. A comparative study of dimethicone and supermint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome // Der Pharmacia Lettre. – 2016. – V. 8, N 1. – P. 97–101. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2>
7. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology // Pharmacol. Online. – 2021. – V. 3. – P. 1256–1264. ISSN: 1827-8620
8. Granata G., Riccobene C., Napoli E. et al. Polymeric Nanocapsules Containing Fennel Essential Oil: Their Preparation, Physicochemical Characterization, Stability over Time and in Simulated Gastrointestinal Conditions // Pharmaceutics. – 2022. – V. 14. – P. 873. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040873>
9. Gurmeet Singh Sarla. Saunf: Do we really need fennel seeds after a meal? // J. Med. Surgical Nursing Practice Res. – 2019. – N 2 (1). – P. 5–8. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3415288>
10. Imbabi T., Sabeq I., Osman A. et al. Impact of Fennel Essential Oil as an Antibiotic Alternative in Rabbit Diet on Antioxidant Enzymes Levels, Growth Performance, and Meat Quality // Antioxidants. – 2021. – N 11. – P. 1797. <https://doi.org/10.3390/antiox10111797>
11. Компендіум online. – Режим доступу: www.compendium.ua
12. Giovanna C., Lacolla G., Boariet F. et al. Yield response of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) to irrigation with saline water // Acta Agriculturae Scandinavica, Section B – Soil & Plant Science. – 2014. – V. 64, Iss. 2. – P. 129–134. <https://doi.org/10.1080/09064710.2014.888469>
13. Макуха О. В. Економічна ефективність вирощування фенхелю звичайного залежно від агротехнічних заходів в умовах півдня України. Таврійський науковий вісник. – 2019. – № 105. – С. 103–109.
14. Мойсієнко В. В., Стоцька С. В. Агротехнічні прийоми вирощування фенхелю звичайного в умовах Полісся // Наукові горизонти. – 2019. – № 1. – С. 11–17. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vzhnau_2019_1_4
15. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості засобів». – 2015. – Т. 1. – 1500 с.
16. Fedorovska M. I., Sokolova L. L., Polovko N. P. The substantiation of plant raw materials ratio and determination of raw materials technological parameters in the development of complex tincture for the telogen effluvium treatment // Farmats. zhurn. – 2015. – N 6. – P. 44–49. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/164>
17. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials // J. AOAC inter. – 2017. – V. 100, N 6. – P. 1624–1635. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0232>

References

1. Fedorovska M. I., Polovko N. P., Strilets O. P. Rozroblennia skladu hel-masky z sokom kropyvy dvodomnoi, sheho pryznachena dlia nashkirnoho zastosuvannia pry telohenovii alopetsii // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 76–85. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2019_3_11
2. Shostak T. A., Kalyniuk T. H., Vronska L. V. Identyfikatsiia ta kilkisne vyznachennia flavonoidiv kompleksnoho hustoho ekstraktu travy zvirboiu ta kvitok nahidok // Farmats. zhurn. – 2017. – № 3–4. – S. 71–79.
3. Kukhtenko O. S., Bevz N. Yu., Hladukh Ye. V., Kukhtenko H. P. Doslidzhennia z rozroblennia rikoho ekstraktu kardiotonichnoi dii // Farmats. zhurn. – 2019. – № 3. – S. 41–48. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.05>
4. Burban O. I., Vyshnevskaya L. I., Zubchenko T. M. Rozroblennia tekhnolohii biohennoho stymuliatora na osnovi travy ta vychavok ochytку velykoho (*Sedum maximum* L.) // Farmats. zhurn. – 2021. – T. 76, № 2. – S. 48–57. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.05>
5. Zhao Zi-Han, Su-JingLin, Kun-QianMu et al. Leonurus japonicus Houutt. (Motherwort): Systematic research through chemical profiling, stability under controlled conditions and pharmacokinetic analysis on screening Q-markers for quality control // J. Pharmac. Biomed. Analysis. – 2022. – V. 213. – P. 114707. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114707>

6. Nasiri A. A., Pakmehr M., Shahdadi H. et al. A comparative study of dimethicone and supermint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome // *Der Pharmacia Lettre*. – 2016. – V. 8, N 1. – P. 97–101. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2>
7. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology // *Pharmacol. Online*. – 2021. – V. 3. – P. 1256–1264. ISSN: 1827-8620
8. Granata G., Riccobene C., Napoli E. et al. Polymeric Nanocapsules Containing Fennel Essential Oil: Their Preparation, Physicochemical Characterization, Stability over Time and in Simulated Gastrointestinal Conditions // *Pharmaceutics*. – 2022. – V. 14. – P. 873. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040873>
9. Gurmeet Singh Sarla. Saunf: Do we really need fennel seeds after a meal? // *J. Med. Surgical Nursing Practice Res*. – 2019. – N 2 (1). – P. 5–8. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3415288>
10. Imbabi T., Sabeq I., Osman A. et al. Impact of Fennel Essential Oil as an Antibiotic Alternative in Rabbit Diet on Antioxidant Enzymes Levels, Growth Performance, and Meat Quality // *Antioxidants*. – 2021. – N 11. – P. 1797. <https://doi.org/10.3390/antiox10111797>
11. Compendium online. – Rezhym dostupu: www.compendium.ua
12. Giovanna C., Lacolla G., Boariet F. et al. Yield response of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) to irrigation with saline water // *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B – Soil & Plant Science*. – 2014. – V. 64. Iss. 2. – P. 129–134. <https://doi.org/10.1080/09064710.2014.888469>
13. Makukha O. V. Ekonomichna efektyvnist vyroshchuvannya fenkheliu zvy-chainoho zalezno vid ahrotekhnichnykh zakhodiv v umovakh pivdnia Ukrainy. Tavriiskiyi naukoviyi visnyk. – 2019. – № 105. – С. 103–109.
14. Moistienko V. V., Stotska S. V. Ahrotekhnichni pryioomy vyroshchuvannya fenkheliu zvychainoho v umovakh Polissia // *Naukovi horyzonty*. – 2019. – № 1. – С. 11–17. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vzhnau_2019_1_4
15. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukoviyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukoviyi farmakopeinyi tsentr yakosti zasobiv». – 2015. – T. 1. – 1500 s.
16. Fedorovska M. I., Sokolova L. L., Polovko N. P. The substantiation of plant raw materials ratio and determination of raw materials technological parameters in the development of complex tincture for the telogen effluvium treatment // *Farmats. zhurn.* – 2015. – N 6. – P. 44–49. <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/164>
17. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials // *J. AOAC inter.* – 2017. – V. 100, N 6. – P. 1624–1635. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0232>

Надійшла до редакції 5 серпня 2022 р.
Прийнято до друку 12 серпня 2022 р.

О. М. Филипюк (<http://orcid.org/0000-0002-1907-3408>),
Л. І. Вишнеvsька (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)
Національний фармацевтичний університет, м.Харків
ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА
ФАРМАКОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО (*FOENICULUM
VULGARE*) ПЛОДІВ

Ключові слова: фенхелю звичайного плоди, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, фармакогностичні дослідження, технологія
А Н О Т А Ц І Я

Пошук нових препаратів із лікарської рослинної сировини є актуальним для практичної медицини та фармації нашої країни. Для їх розроблення доцільно використовувати рослинні джерела, які широко розповсюджені на території України, мають достатню сировинну базу і низьку токсичність.

Відомості про потужну багатоаспектну фармакотерапевтичну дію фенхелю звичайного, його достатню сировинну базу, зокрема і в Україні, при цьому відсутність цілої низки технологічних характеристик, які б оптимізували технологічний процес одержання лікарських препаратів на його основі, спонукали нас до дослідження плодів цієї лікарської рослини.

Метою роботи є дослідження технологічних показників лікарської рослинної сировини – фенхелю звичайного плодів, цілих та подрібнених, для одержання на їх основі лікарських препаратів, що поліпшують процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан шлунково-кишкового тракту.

Під час виконання досліджень використовували бібліосемантичні, фармакотерапевтичні, фізико-хімічні, фармакогностичні та статистичні методи дослідження.

Об'єктами дослідження були модельні зразки плодів фенхелю звичайного, екстрактивні речовини цілих і здрібнених плодів. Виконано дослідження ступеня подрібнення, фракційного складу, вологості, коефіцієнтів поглинання і набухання у воді очищених та етанолі 95%-му, насипного об'єму та насипної густини до і після усадки ЛРС, загальної золи, плинності, кута природного укусу. Із урахуванням низки технологічних факторів досліджено та розраховано оптимальне співвідношення сировина:екстрагент (1:4) для забезпечення процесу екстрагування фенхелю звичайного плодів.

Експериментально досліджено технологічні властивості лікарської рослинної сировини – фенхелю звичайного плодів. Встановлені фармакотехнологічні показники є якісними параметрами технології і дають змогу контролювати та оцінювати технологічні параметри лікарської рослинної сировини фенхелю звичайного плодів, необхідні для процесу виготовлення субстанцій (екстрактів, настоїв) та на їх основі лікарських препаратів у різних лікарських формах.

O. M. Fylypiuk (<http://orcid.org/0000-0002-1907-3408>),

L. I. Vyshnevska (<http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

STUDY OF SOME PHARMACO-TECHNOLOGICAL, PHYSICO-CHEMICAL AND PHARMACOGNOSTIC PROPERTIES OF COMMON FENNEL (*FOENICULUM VULGARE*) FRUIT

Key words: *Foeniculum vulgare* fruits, pharmaco-technological, physicochemical, pharmacognostic studies, technology

ABSTRACT

The search for new drugs from medicinal plant raw materials is relevant for the practical medicine and pharmacy of our country. For their development, it is advisable to use plant sources that are widely spread in the territory of Ukraine, have a sufficient raw material base and low toxicity.

Information about the powerful multifaceted pharmacotherapeutic effect of *Foeniculum vulgare*, its sufficient raw material base, in Ukraine, and prompted us to study the fruits of this medicinal plant (determination of technological characteristics that would optimize the production process of obtaining medicines based on it).

The aim of the work is to study the technological indicators of medicinal plant raw materials – *Foeniculum vulgare* fruits, whole and crushed, for creating drug based on them, which would improve digestion processes, motor-evacuation function, and the functional state of the gastrointestinal tract.

During the research, bibliosemantic, pharmaco-therapeutic, physico-chemical, pharmacognostic and statistical research methods were used.

The objects of the research were model samples of *Foeniculum vulgare* fruits, extractive substances of whole and crushed fruits, degree of grinding, fractional composition, moisture content, coefficients of absorption and swelling in purified water and ethanol 95%, bulk volume and bulk density before and after medicinal plant raw materials shrinkage, total ash, fluidity, angle of natural slope. Considering several technological factors, the optimal ratio of raw materials:extractant (1:4) was studied and calculated to ensure the process of extracting common fennel fruits.

The technological properties of the medicinal plant raw material – common fennel fruit were experimentally investigated. The established pharmaco-technological indicators are qualitative parameters of the technology and allow to control and evaluate the technological parameters of medicinal plant raw materials of *Foeniculum vulgare* fruit, necessary for the process of manufacturing substances (extracts, infusions) and, based on them, medicinal preparations in various dosage forms.

*Електронна адреса для листування з авторами: liliiavyshnevska@gmail.com
(Вишнеvsька Л. І.)*

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

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

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

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

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

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

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

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 4, липень–серпень, Том 77, 2022. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 22. 08. 2022 р. Підписано до друку 29. 08. 2022 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 20313

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>