

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 75, № 4

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИПЕНЬ-СЕРПЕНЬ
2020 • Київ
ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До ювілею професора, доктора
фармацевтичних наук Коритнюк Р. С. ... 3

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Савченко Л. П., Георгіянт В. А. Сучасні
тенденції аптечного виготовлення
лікарських засобів та його законодавче
регулювання в зарубіжних країнах..... 6

Салій О. О., Попова М. Е., Пальчевська Т. А.,
Тарасенко Г. В. Дослідження на фармацев-
тичному ринку України асортименту біо-
логічних лікарських засобів, що містять
діючі речовини, отримані з плазми крові
людини та тварин..... 18

Лебедь С. О., Немченко А. С. Експертна
оцінка ефективності боротьби з
фальсифікацією лікарських засобів в
Україні..... 30

Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П.
Вивчення стану готовності
закладів та підрозділів медичного
постачання збройних сил України
до впровадження інформаційної
системи логістики..... 39

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я.,
Максимович Н. М. Оцінка доступності
допоміжних репродуктивних
технологій в Україні та світі..... 49

CONTENT

EVENTS, FACTS

On the occasion of the Anniversary
birthday of the professor Korytnyuk R. S. ... 3

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Savchenko L. P., Georgiyants V. A. Current trends in compounding of
medicines and its legislative regulation in
foreign countries..... 6

Saliy O. O., Popova M. E.,
Palchevska T. A., Tarasenko G. V. Analysis
of the assortment of plasma-derived
products on Ukraine pharmaceutical
market..... 18

Lebed S. O., Nemchenko A. S. Expert
evaluation of the effectiveness of the
anti-counterfeiting of medicines in
Ukraine..... 30

Bilous M. V., Ryzhov O. A.,
Shmatenko O. P. Studying the state
of readiness of institutions and units
of medical supply of the armed forces
of Ukraine for the implementation of
logistics information system..... 39

PHARMACOECONOMICS

Zaliska O. M., Stasiv K.-O. Ya.,
Maksymovych N. M. Assessment of
availability of assisted reproductive
technologies in Ukraine and the world..... 49

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

Гриньків Я. О., Рев'яцький І. Ю.,
Заліська О. М., Камінський Д. В.
Аналіз факторів впливу на якість
організації процесу підготовки до
іспиту «Крок. Фармація».....

60

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Демченко С. А., Суховєєв В. В.,
Москаленко О. В., Федченко Ю. А.,
Потебня Г. П., Демченко А. М.
Синтез та протипухлинні властивості
похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-
5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-
триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-
метил]-пара-толіламіну.....

69

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Попова Т. В., Стрілець О. П.,
Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору
консерванта та його концентрації у
складі гелю протиалергічної дії.....

78

Кльосова К. Г., Бушувєва І. В., Гладішева С. А.
Вивчення впливу концентрації
поверхнево-активних речовин на
вивільнення трифузолу з ветеринарних
внутрішньоматкових супозиторіїв.....

88

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

Томашевська Ю. О., Кривов'яз О. В.
Фармакобезпека застосування
лікарських препаратів у пацієнтів із
синдромом сухого ока, а також тих,
що мають ризик його виникнення.....

94

PHARMACEUTICAL EDUCATION

Hrynkiv Ya. O., Revyatskyi I. Yu.,
Zaliska O. M., Kaminskyi D. V. The
analysis of influence factors on the quality
of the organizing process of preparing for
the exam «Krok. Pharmacy».....

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Demchenko S. A., Sukhoveev V. V.,
Moskalenko O. V., Fedchenko Yu. A.,
Potebnia G. P., Demchenko A. M.
Synthesis and anti-tumor properties
of derivatives [4-(4¹-chlorophenyl)-
5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-
triazacyclopenta[c, d]azulen-1-yl-metil]-
para-tolylamine.....

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Popova T. V., Strilets O. P., Kukhtenko H. P.
Justification of preservative choice and
its concentration in the composition of
anti-allergic action gel.....

Klyosova K. G., Bushueva I. V.,
Gladisheva S. A. Study of the influence
of concentration of surface-active
substances on trifuzol release from
veterinary intrauterine suppositories.....

CLINICAL PHARMACY

Tomashevska Yu. O., Kryvoviaz O. V.
Pharmacological safety of using
medicinal drugs in patients with dry eye
syndrome and in patients with the risk of
dry eye syndrome development.....

*Для вченої й освіченої людини жити —
значить мислити (Цицерон)*

ВЧЕНИЙ, ВЧИТЕЛЬ І КОЛЕГА



В цьому році Раїса Сергіївна відзначає славний ювілей, тому це чудова нагода розповісти про нашу прекрасну колегу – Заслуженого працівника фармації України, професора Коритнюк Р. С. Вже більше 50 років Раїса Сергіївна працює в колективі Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, пройшовши шлях від аспіранта до завідувача кафедри фармацевтичної технології і біофармації. В Академії по-справжньому розкрились її ділові й професійні якості. Після закінчення аспірантури Раїса Сергіївна працювала асистентом, доцентом, професором кафедри фармацевтичної технології і біофармації, а потім 15 років завідувала цією кафедрою (1994–2009 рр.), нині – професор кафедри. Професор Коритнюк Р. С. очолює наукову

школу в Україні по створенню багатокомпонентних інфузійних кровозамінників. Значущими є нові наукові дослідження щодо створення лікарських препаратів для інфузійної терапії, гемодіалізу, плазморефузії, перитонеального діалізу та гіпербаричної оксигенації. Під керівництвом проф. Коритнюк Р. С. захищено 2 докторські, 10 кандидатських і 8 магістерських дисертацій. Дисертанти разом із науковим керівником запропонували 5 нових лікарських засобів, що виробляє вітчизняна промисловість (Йоноглюк-5, розчин Рінгера в скляній і полімерній упаковках, розчин Рінгер-лактатний, розчин натрію хлориду ізотонічний в полімерній упаковці та інші).

У 1993 році відбулась приємна подія в моєму науковому житті – це зустріч і знайомство з професором Коритнюк Раїсою Сергіївною. З цією високодуховною, культурною людиною приємно завжди спілкуватись, вона завжди привітна, її невидима аура – суцільний позитив, який сприятливо впливає на оточуючих. Раїса Сергіївна щиро ділиться своїми професійними секретами з однодумцями – викладачами і слухачами, коли часом випадає нагода зустрітись разом за «кругим столом» і відверто поспілкуватись, обговорити проблемні наукові питання, робочі моменти. Було зрозуміло, що «вченість, – як сказав Ісократ, – це солодкий плід гіркого кореня». Раїса Сергіївна активно допомагала у створенні кафедри

військової фармації Української військово-медичної академії, брала участь у підготовці молодих військових вчених і військових магістрів фармації. Спостерігаючи за її роботою, ми, колеги, вчилися терпінню і доброзичливості у спілкуванні з людьми, сердечної відкритості до своїх колег та близьких. Нам приємно було взнати, що вона – любляча мати двох дорослих дітей та лагідна бабуся уже трьох онуків.

Професор Коритнюк Р. С. активно співпрацює як із науковими установами – ДП «Фармакопейний комітет України МОЗ України», ДП «Державний експертний центр МОЗ України», ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», так і науковими лабораторіями фармацевтичних підприємств ДП «Львівдіалік», АТ «Фармак», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», «Лекхим», ТОВ «Юрія-фарм», міжлікарняними аптеками м. Києва (№ 99) і м. Черкаси.

Саме це дає професору Коритнюк Р. С. можливість використовувати нові форми і методи професійного навчання і виховання лікарів і провізорів, аспірантів і викладачів. Проф. Коритнюк Р. С. є автором понад 250 друкованих праць, із них більш ніж 100 робіт у фахових виданнях України і зарубіжних журналах, 12 патентів на винахід і корисну модель, підручники, посібники і методичні рекомендації для студентів, фахівців медичних і фармацевтичних спеціальностей. Можна сказати словами відомого письменника Л. Толстого «Якщо вчитель поєднує в собі любов до справи і до учня, він – досконалий учитель».

Президентом України професору Коритнюк Р. С. за сумлінну працю присвоєно почесне звання України – Заслужений працівник фармації України. Раїса Сергіївна була удостоєна державних і відомчих нагород: медаллю «У пам'ять 1500-річчя Києва», медаллю «Ветеран праці», відомчою нагородою МОЗ «Відміннику охорони здоров'я», Української військово-медичної академії, нагрудним знаком «Знак пошани», пам'ятним знаком «Відзнака НМАПО імені П. Л. Шупика», неодноразово вручалися Почесні грамоти МОЗ України, Фармацевтичної асоціації України.

Раїса Сергіївна завжди в центрі фармацевтичних справ, переживає за невдачі і радіє щасливим моментам, принципово відстоює наукову точку зору. Проф. Коритнюк Р. С. була головою спеціалізованої вченої ради при НМАПО імені П. Л. Шупика, членом спеціалізованої ради при Запорізькому державному медичному університеті. Сьогодні теж є членом 2-х спеціалізованих рад при НМАПО імені П. Л. Шупика і бере участь у підготовці та атестації наукових кадрів. Постійно є опонентом докторських і кандидатських дисертацій у різних спеціалізованих вчених радах закладів вищої освіти Харкова, Львова, Запоріжжя. Неодноразово залучалася експертом НАМН України щодо оцінки якості наукових розробок на предмет доцільності їх фінансування із державного бюджету.

Раїса Сергіївна активно бере участь у громадському житті Академії, фармацевтичної спілки України, є науковим консультантом і членом редколегії, редакційних рад «Фармацевтичного журналу», «Фармацевтичного часопису», членом Вчених рад Академії, факультету, спеціалізованих вчених рад при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика і Українській військово-медичній академії за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Серед колег її авторитет завжди вагомий. Адже Раїса Сергіївна – людина, закохана в свою справу, енергійна, життєдайна, турботлива і чуйна. Жодна справа чи подія не залишається без її уваги чи особистої допомоги. Врівноважена, витримана, привітна, працююча, відповідальна і авторитетна – таку характеристику можна почути від більшості наших колег.

Професіоналізм, цілеспрямованість, бажання завжди підставити плече здобули Вам любов і пошану колег і друзів, провізорів, лікарів і фармацевтів. Прийміть наші якнайкращі побажання здоров'я, щастя, добра і благополуччя Вам і Вашій сім'ї!

*Декан медико-профілактичного і фармацевтичного факультету,
професор кафедри організації і економіки фармації
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений працівник освіти України
Віктор Трохимчук*

Редакція «Фармацевтичного журналу» приєднується до привітань ювіляра!

PS. У світ вийшла книга «Людина закохана в життя», присвячена 80-річчю професора Коритнюк Р. С. У ретроспективному нарисі описано її життєвий шлях від дитячих років і до її становлення як особистості. Нарис структуровано хронологічно з деталізованим висвітленням значущих для автора моментів.

У книзі наведено спогади друзів, вчителів, співпрацівників, а також особисті деталізовані спогади автора про свої почуття в різні періоди життя і вплив державних змін у певні історичні періоди на приватне життя автора. Спогади Раїси Сергіївни – це розмова про те, що жінка може бути не тільки вченим, зануреним у науку, але бути

просто жінкою – радіти успіхам, страждати від помилок, несправедливості, плакати, досягати поставлених цілей, цінувати допомогу, не втратити любов до людей і життя. Жінка-вчений може створити гарну сім'ю, мати дітей, онуків. Приклад життя професора Коритнюк Р. С. свідчить про можливість виживання й успіху за різних, іноді зовсім нелегких історичних періодах існування держави і особистих втрат. Книга розрахована на широке коло читачів.



ЛЮДИНА ЗАКОХАНА В ЖИТТЯ

**Раїса
Сергіївна
КОРИТНЮК**

Л. П. САВЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-9519-7085>), канд. фарм. наук, доцент,
В. А. ГЕОРГІЯНЦ (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ЙОГО ЗАКОНОДАВЧЕ РЕГУЛЮВАННЯ В ЗАРУБІЖНИХ КРАЇНАХ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, контроль якості, законодавче регулювання

L. P. SAVCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-9519-7085>),

V. A. GEORGIYANTS (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

CURRENT TRENDS IN COMPOUNDING OF MEDICINES AND ITS LEGISLATIVE REGULATION IN FOREIGN COUNTRIES

Key words: compounding medicines, quality control, legislative regulation

В Україні за останні роки спостерігається скорочення кількості виробничих аптек. За даними Державної служби України з лікарських засобів (ЛЗ) та контролю за наркотиками на кінець 2019 р. було зареєстровано 223 ліцензіата з правом виготовлення ЛЗ в умовах аптеки та 309 місць провадження цього виду діяльності [1]. Таким чином, частка виробничих аптек в 2019 р. становила 1,41% від загальної їх кількості. У порівнянні з попередніми роками не спостерігається суттєвих змін [2]. Так, у 2018 р. частка аптек із правом виготовлення становила 1,43% [3], а в 2017 р. – 1,7% [4]. Водночас, виготовлення ЛЗ успішно розвивають приватні аптеки [3]. Їх досвід свідчить про доцільність та перспективність цього виду діяльності.

У більшості зарубіжних країн підтримка розвитку аптечного виготовлення є важливим елементом фармацевтичної опіки. Беззаперечною перевагою збереження цього аспекту фармацевтичної діяльності є гарантія індивідуальної направленості лікування з дотриманням так званої концепції «персональних ліків», яка останнім часом набуває все більшої актуальності. Крім індивідуального підходу, виготовлення ліків в аптеках характеризується низкою переваг [4], не конкурує з ЛЗ промислового виробництва, а лише розширює можливості лікування, особливо в педіатричній практиці [5].

Як і будь-яка діяльність в галузі охорони здоров'я, виготовлення ЛЗ в аптеках супроводжується можливістю виникнення низки ризиків. Звичайно, більшою мірою це стосується виготовлення стерильних лікарських форм (ЛФ). Одним із основних шляхів вирішення цієї проблеми та попередження можливого негативного впливу на здоров'я пацієнтів є сучасний підхід до регламентації вимог щодо якості, безпеки та ефективності ЛЗ аптечного виготовлення з врахуванням світових тенденцій.

Метою роботи став огляд сучасного стану і особливостей розвитку аптечного виготовлення ЛЗ у зарубіжних країнах; аналіз міжнародних вимог та підходів до регулювання цього виду діяльності. Як наслідок – окреслення необхідних напрямів розвитку нормативної бази України щодо виготовлення та контролю якості ЛЗ в аптеках.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами досліджень стали наукові публікації у рецензованих зарубіжних виданнях стосовно сучасного стану аптечного виготовлення та його нормативного регулювання у різних країнах світу. У роботі використано бібліосемантичний метод, метод узагальнення та системного аналізу даних.

© Л. П. Савченко, В. А. Георгіянц, 2020

Результати дослідження та обговорення

У багатьох зарубіжних країнах, як і в Україні, виготовлення ліків в аптеках пережило період деякого спаду. Є лише декілька країн (наприклад Нідерланди та Німеччина), в яких важливість існування цієї функції аптечних закладів не викликала сумнівів [6]. Незважаючи на проблеми попередніх років, сьогодні виготовлення ЛЗ за кордоном є однією з найважливіших функцій діяльності аптечного закладу. Звичайно, кожна країна має свої особливості та напрями розвитку цього виду діяльності. За дослідженнями світового ринку ЛЗ аптечного виготовлення, проведеного компанією Global Market Insights в 2018 р. його загальний обсяг становив більше 9,2 білліона долларів [7] і в наступні 5 років передбачається його подальше зростання.

В Естонії, як і в Україні за останні 10–15 років обсяги виготовлення ліків в аптеках скоротились. Однак за вимогами національного законодавства будь-яка аптека повинна мати можливість виготовлення нестерильних ЛЗ [8]. У Латвії ліцензію на виготовлення мають близько 50% аптек [9]. Особливістю регулювання виготовлення ліків у Латвії є можливість пацієнта замовити їх у будь-якій аптеці. В свою чергу аптека, яка не має можливості виготовити ЛЗ, має укласти договір із виробничою аптекою. Для сприяння розвитку аптечного виготовлення в 2002 р. урядом Латвії було введено обмеження на відкриття іншої аптеки поряд із виробничою (відстань між аптеками має бути не менше 500 м). Такі зміни стали позитивним поштовхом у розвитку аптечного виготовлення, і кількість аптек, які мають право на виготовлення, збільшилась втричі (із 120 аптек у 2003 р. до 422 аптек у 2019 р.). Поширенням є виготовлення ліків у Польщі. За вимогами законодавства аптека отримує ліцензію тільки після створення умов для виготовлення ЛЗ.

Значне зростання кількості виробничих аптек спостерігається в Австралії. У 2002 р. там нараховувалось лише 12 виробничих аптек, а в 2017 р. їх кількість зросла до більше 500 [10]. При виготовленні ЛЗ рекомендується надавати перевагу прописам, наведеним в Австралійському фармацевтичному формулярі. Його остання версія містить інформацію про 150 ЛЗ, а попередня – про більше 1 000 прописів ЛФ аптечного виготовлення. Дозволено також використовувати інформацію на спеціально створених веб-сайтах та з наукової літератури [11].

Досить поширене виготовлення ліків у США та Бразилії [12]. Свідченням цього є наявність аптек, які спеціалізуються на реалізації лише виготовлених у них ЛЗ, кількість яких подекуди досягає тисячі одиниць у день.

Виготовленням займаються і в аптеках Йорданії. Така практика характерна як для індивідуальних, так і для мережевих аптек. Поряд зі звичайними аптеками, в Йорданії розвиваються лікарняні, обсяги виготовлення в яких дещо нижчі (лише 13% лікарняних аптек займаються виготовленням на противагу 53,9% звичайних аптек) [13]. Практика виготовлення ЛЗ у лікарняних аптеках трапляється в багатьох зарубіжних країнах. Звичайно, більшість ЛФ, які вони готують, є стерильними і, зважаючи на ризики для здоров'я пацієнта, до виготовлення цієї групи ЛЗ за кордоном ставляться з підвищеною увагою. Останнім часом відзначається тенденція зростання обсягів виготовлення ліків в аптеках для потреб лікарень і до 2025 р. прогнозується зростання ринку на 4,5% [7].

В лікарнях Австралії виготовленням стерильних ЛЗ займається персонал із відповідною спеціальною підготовкою. Більшість таких лікарень обладнані спеціальними стерильними приміщеннями, де постійно контролюються умови навколишнього середовища, функціонування обладнання та дотримання необхідних процедур для гарантії якості та стерильності ЛФ [11]. Лікарняними аптеками Європи здійснюється виготовлення нестерильних і стерильних ЛЗ про запас та для індивідуальних пацієнтів, а також хімічних реагентів для лабораторій [14]. Цікавою функцією деяких

лікарняних аптек є виготовлення ліків для клінічних випробувань та генної терапії. Зважаючи на високий можливий ризик дефектів якості стерильних ЛЗ, більше 60% лікарняних аптек Європи станом ще на 2010 р. впровадили вимоги належної виробничої практики (GMP). Найбільше таких аптек у Данії, Фінляндії, Швеції та Великобританії. Поширено виготовлення ліків у лікарняних аптеках Польщі [15, 16], де цим займається основна їх частина. Польським законодавством визначено, що завідувач такої аптеки повинен мати вищу фармацевтичну освіту зі спеціалізацією за цим напрямом роботи або з наявністю відповідного досвіду [16].

Починаючи з 1990 р. в США спостерігалось постійне збільшення кількості виробничих аптек, які подекуди могли готувати великі об'єми ЛЗ для лікарень [17]. Сьогодні в США поширений розвиток великих центрів із виготовлення ЛЗ, які мають право реалізовувати свою продукцію окремим пацієнтам та лікарням. Відпускають вони стерильні та нестерильні ЛФ, мають право на виготовлення великих серій ЛЗ про запас, однак обов'язковою умовою здійснення такої діяльності є реєстрація в Управлінні з харчових продуктів та ЛЗ (FDA) і дотримання вимог GMP. Такі центри здійснюють виготовлення офтальмологічних, хіміотерапевтичних ЛЗ, анестетиків, антибіотиків, гормонів, стероїдів, дерматологічних ЛЗ, ін'єкційних ЛФ із вітамінами і багатьох орфанних ЛЗ. Звичайно, FDA закликає лікарні купувати ЛЗ саме у таких виробників, оскільки вони гарантують їх якість, безпеку та ефективність.

Описано дослідження практики виготовлення ЛЗ лікарняною аптекою в провінції Лімпопо (Південна Африка). Джерелом прописів ЛЗ є попередній досвід та наукова література, а гарантією їх якості є оформлена документація з вказівкою назви ЛЗ, технології виготовлення, умов та термінів зберігання [18]. В Індонезії виготовлення ліків відбувається в аптеках, лікарнях, приватних клініках, центрах здоров'я. За результатами дослідження виготовленням займаються 94% аптек, які вважають виконання цієї функції основним компонентом фармацевтичної опіки. Поки ще не розроблені єдині підходи до стандартизації цих ЛЗ [19], однак при їх виготовленні в більшості випадків дотримуються розроблених настанов, проводять виготовлення в спеціальних приміщеннях із записом всіх етапів.

У більшості лікарняних аптек Пакистану також здійснюється виготовлення ЛЗ [20]. Обсяги виготовлення ЛЗ у великих лікарнях перевищують малі вдвічі. У більшості великих лікарень підготовку ЛЗ для введення конкретному хворому проводять спеціально підготовлені асистенти, які дотримуються всіх стандартів належної практики виготовлення та розподілу ЛЗ.

Однією з основних причин виготовлення ЛЗ у більшості лікарень є відсутність ЛФ у формі розчинів для дітей. Готують їх із таблеток, капсул або розчинів для внутрішньовенного введення. Така практика відзначається в лікарнях Мальти [21], Нігерії [22], Польщі [16] та ін. Часто ЛФ для дітей готують і в звичайних аптеках. Підходи до їх виготовлення відрізняються в різних країнах [23]. Наприклад, в Польщі, Фінляндії та Італії фармацевти відпускають порошки в капсулах (з крохмалю чи желатину), а в США, Швеції, Португалії чи Іспанії найчастіше ЛФ для дітей відпускаються у вигляді сиропів чи суспензій [23]. В Європейській практиці існують спеціально розроблені для цієї мети рідкі основи (Oral-products), які дають змогу скоротити час на виготовлення, маскують неприємний смак та забезпечують стабільність ЛЗ.

Іншою групою ЛЗ, поширеною в практиці виготовлення лікарняними аптеками, є розчини для хіміотерапії та інші стерильні розчини для внутрішньовенного введення [14–16, 18].

Найчастіше серед ЛФ для індивідуального пацієнта в аптеках більшості країн зустрічаються ЛФ для лікування дерматологічних захворювань. Широкий асортимент таких ЛЗ представлений в Іспанії [6], Португалії [24] та Таджикистані [25]. Найпопу-

лярнішими ЛФ, які готують в аптеках Естонії, є мазі для лікування застуди (32%), порошки для лікування головного болю (22%) та цинкова мазь (15%) [8]. Виготовлення ЛЗ у Греції популярніше, ніж у Болгарії. Найпопулярнішим серед ЛЗ аптечного виготовлення в Греції є колд-крем, який використовують самостійно і як основу для виготовлення протизапальних кремів. Готують там також різні лосьйони, розчини для лікування стоматиту та оніхомікозу і одекони [26].

В аптеках Йорданії [13] найчастіше готують креми (99,6%) та мазі (91,5%). Розчини займають третє місце (23,3%). Лише 2,2% серед аптек, які приймали участь в дослідженні, займаються виготовленням стерильних ЛФ, серед яких 1,3% – очні краплі, 0,9% – препарати для хіміотерапії. В практиці виготовлення аптек Фінляндії, Італії, Шотландії переважають порошки, а в Бельгії, Хорватії, Франції, Швейцарії – капсули. А от у Німеччині, Іспанії, Словенії приблизно однаково поширено виготовлення рідин, порошоків та капсул [27]. Трьома ЛФ, які найчастіше зустрічаються в практиці аптек Індонезії, є порошки (32,1%), капсули (25,3%) та сиропи (21,9%) [19].

Результати досліджень світового фармацевтичного ринку виготовлення ЛЗ [7] з урахуванням практики діяльності лікарняних та звичайних аптек показали, що основними терапевтичними напрямками його розвитку є замісна гормонотерапія, знеболення, дерматологія, спеціалізовані ЛЗ (хіміотерапевтичні, орфанні, офтальмологічні, тощо) та парентеральне харчування. Підтвердженням важливості розвитку аптечного виготовлення в світі є створення низки організацій, які сприяють поширенню інформації стосовно цього питання, проводячи різні симпозиуми і тренінги. Вони існують як в окремих країнах (Аргентина, Бразилія, Канада, Франція, Італія, Іспанія, США), так і міжнародні, наприклад, Міжнародне товариство з виготовлення ліків в аптеках [12].

Лікування будь-якими ЛЗ характеризується певним рівнем ризику, зумовленим неналежною їх якістю. Мінімізувати його можна підвищенням кваліфікації персоналу (його знань та досвіду) та належним законодавчим регулюванням всіх аспектів такої діяльності. Звичайно, більший ризик для здоров'я пацієнтів становлять стерильні та потенційно небезпечні (hazardous) ЛЗ, тому і регулювання їх виготовлення має бути більш жорстким. За кордоном вважається, що виготовлення таких груп ЛЗ має проводити фармацевт, який має спеціальну підготовку і досвід, в спеціальних приміщеннях з використанням відповідного обладнання та процедур. У більшості зарубіжних країн виготовлення таких ЛЗ проводиться в спеціальних центрах із відповідним обладнанням та приміщеннями [10]. Протягом останнього десятиріччя в світі було переглянуто та оновлено законодавчі вимоги до виготовлення та контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення.

У США обов'язковим при виготовленні ЛЗ в аптеках є дотримання вимог Компендіуму з виготовлення Фармакопеї США (*USP Compounding Compendium*) [28]. Він містить загальні статті, які стосуються виготовлення стерильних та нестерильних ЛЗ, питань забезпечення якості, розрахунків при виготовленні ЛЗ в аптеках, виготовлення ЛЗ для першої фази клінічних досліджень. З огляду на високий ризик для фармацевта та пацієнта, пов'язаний з виготовленням та застосуванням, окремо виділено монографію, яка містить загальні вимоги та правила виготовлення небезпечних ЛЗ (*Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings*). Регулюванням виробництва ліків в аптеках США займаються Державні фармацевтичні комісії (*State boards of pharmacy*). Однак, у кожному штаті можуть бути розроблені свої додаткові вимоги до виробництва. При цьому комісією можуть примусово вводитись додаткові регулюючі документи [29]. Крім цього, регулюванням виготовлення ЛЗ займається низка державних і національних асоціацій, акредитаційних комісій, які є інформаційними ресурсами з технічної та регуляторної інформації [30]. Донедавна виготовлення ЛЗ

в умовах аптек не підпадало під юрисдикцію FDA. З огляду на можливість розвитку небезпечних побічних дій, в США протягом декількох років змінювалися вимоги до стерильних ЛЗ аптечного виготовлення. Особливу увагу стали звертати на широкий розвиток малосерійного виробництва таких ЛФ, оскільки значні їх партії можуть завдати серйозної шкоди широкому колу пацієнтів у разі відхилень в якості [31]. У 2013 р. Конгресом США були внесені зміни до *The Drug Quality and Security Act*, які розширили повноваження FDA в сфері регулювання серійного виготовлення стерильних ЛЗ з їх наступною реалізацією широкому колу споживачів. Традиційні аптеки, які займаються лише виготовленням ЛЗ для конкретного пацієнта та не передають їх іншим організаціям, залишаються під контролем Державних фармацевтичних комісій. Аптеки або фірми, які займаються постачанням ЛЗ у заклади охорони здоров'я, здійснюють виготовлення як за рецептом лікаря, так і про запас, в тому числі великими серіями, мають пройти ліцензування виробництва на відповідність вимогам GMP. Вони зобов'язані повідомляти FDA про виникнення будь-яких побічних дій від застосування відпущених ними ЛЗ [17, 32].

Не відстає в регулюванні контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення і Канада. Оновлено три основних стандарти, які регулюють виготовлення нестерильних ЛЗ (*Model Standards for Pharmacy Compounding of Non-sterile Preparations*, 2017), стерильних безпечних ЛЗ (*Model Standards for Pharmacy Compounding of Non-hazardous Sterile Preparations*, 2015) та стерильних небезпечних ЛЗ (*Model Standards for Pharmacy Compounding of Hazardous Sterile Preparations*, 2016) [33]. При підготовці регулюючих стандартів було використано вимоги Фармакопеї США.

До відносно недавнього часу стандарти регулювання якості та безпеки ЛЗ аптечного виготовлення в країнах Європейського Союзу (ЄС) не були гармонізовані. Кожна з держав мала свої нормативи стосовно цього питання. Визначення та загальні вимоги до виготовлення ЛЗ в аптеках містить монографія *Pharmaceutical preparations* Європейської Фармакопеї [34]. Для скорочення розриву у вимогах до ЛЗ промислового та аптечного виготовлення Конвенцією з фармацевтичних інспекцій в 2008 р. була затверджена Настанова "*PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments*" [32], за своєю будовою та вимогами схожа на GMP, яка в 2014 р. була доповнена та оновлена [35]. Вона описує основні положення належної практики виготовлення ЛЗ у закладах охорони здоров'я. Настанова PIC/S впроваджена в практику виготовлення ЛЗ в Австралії [36], адаптована Настанова в поєднанні з вимогами Фармакопеї США діє в Малайзії [37], до 2019 р. мала бути запроваджена в аптеках Латвії [9].

Розуміючи необхідність застосування міжнародних стандартів та для узагальнення вимог до виготовлення ліків в аптеках Радою ЄС в 2011 р. був прийнятий перший варіант Резолюції CM/Res AP щодо вимог щодо забезпечення якості та безпеки ЛЗ, що готуються в аптеках для особливих потреб пацієнтів [32, 38], переглянутий у 2016 р. [12, 39]. Резолюція має на меті централізоване регулювання виготовлення ЛЗ в аптеці зі застосуванням однотипних стандартів. Одним із ключових елементів системи забезпечення якості згідно з Резолюцією є система оцінки ризиків, яка дасть змогу визначити, які саме вимоги до якості ЛЗ мають застосовуватись. За її вимогами ЛЗ аптечного виготовлення поділяються на дві групи: з низьким та з високим рівнем ризику. Оцінка ризику має проводитись перед виготовленням ЛЗ і супроводжуватись оформленням досьє на продукт. Залежно від визначеного рівня обирається відповідна система контролю якості. У разі виготовлення ЛЗ із високим рівнем ризику мають використовуватись стандарти GMP, для ЛЗ із низьким рівнем ризику – стандарти PIC/S. Резолюція містить опис інших складових елементів системи безпеки та забезпечення якості ЛЗ аптечного виготовлення.

Не зважаючи на зменшення кількості виробничих аптек, в Україні є аптеки, які займаються виготовленням не лише традиційних, а й специфічних ЛЗ: онкологічних, рентгеноконтрастних, і, навіть, орфанних [40]. Така практика свідчить про приєднання України до провідного міжнародного досвіду з виготовлення ЛЗ в умовах аптеки. Останнє в Україні нормується вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) [41], Наказом МОЗ № 812 від 17. 10. 2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [42] та Настановами з виготовлення нестерильних [43] і стерильних [44] ЛЗ, які містять основні вимоги до виготовлення та контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення. Аналогом монографії *Pharmaceutical preparations* Європейської Фармакопеї є монографія *Фармацевтичні препарати*, доповнення 3 до ДФУ 2-го видання. Схожим з міжнародними вимогами до виготовлення ЛЗ серійно або про запас є обов'язкове оформлення технологічної інструкції, яка за змістом дещо схожа на реєстраційне досьє на готовий ЛЗ і містить, в тому числі, методики контролю якості. Вимоги до виготовлення серій ЛЗ, внутрішньоаптечної заготовки та ЛЗ про запас за технологічними інструкціями містить Наказ МОЗ № 812 [42] та Настанова з виготовлення нестерильних ЛЗ [43]. Окрім цього, за вимогами Наказу [42] виробнича аптека має погодити з територіальним органом Держлікслужби перелік внутрішньоаптечної заготовки, яка також перевіряє правильність складання технологічних інструкцій [45].

Усі ЛЗ, виготовлені в аптеках, проходять декілька видів внутрішньоаптечного контролю, результати якого фіксуються у відповідних журналах [41–43] та надаються на вимогу Держлікслужби при проведенні перевірок. Відпускають ЛЗ, виготовлені в аптеці, тільки після перевірки їх якості та надання дозволу на реалізацію уповноваженою особою чи її заступником [42, 43]. Своєрідним аналогом міжнародних документів, які заповнюються при виготовленні ЛЗ в аптеці, є паспорт письмового контролю [41–43], який заповнюється при виготовленні кожного ЛЗ. За вимогами Наказу № 812 [42] при виготовленні ЛЗ в аптеці суб'єкт господарювання має обов'язково забезпечити систему якості ЛЗ, належне проведення вхідного контролю, наявність уповноваженої особи та ін., що є додатковою гарантією відповідної якості ЛЗ аптечного виготовлення.

Частково в Україні Настановами з виготовлення нестерильних [43] та стерильних [44] ЛЗ в умовах аптек запроваджені також вимоги PIC/S із належної практики виготовлення. Однак, для ще більшого наближення до сучасних світових вимог, нормативна база України з виготовлення ЛЗ в умовах аптеки потребує оновлення та узгодження.

Висновки

1. Таким чином, виготовлення ЛЗ в умовах аптеки успішно розвивається в більшості зарубіжних країн. Найбільше ліків готують для застосування у педіатричній практиці. Основними напрямками розвитку світового ринку виготовлення ЛЗ за терапевтичними напрямками є замісна гормонотерапія, знеболення, дерматологія, спеціалізовані ЛЗ (хіміотерапевтичні, орфанні, офтальмологічні тощо) та парентеральне харчування. З огляду на можливий ризик для пацієнта, особливу увагу звертають на виготовлення стерильних ЛФ.

2. Останнім часом здійснено оновлення вимог законодавства до виготовлення ЛЗ в умовах аптеки як у США, так і ЄС. Особливу увагу було приділено серійному виготовленню стерильних ЛФ.

3. Перспективним у напрямі розвитку нормативної бази України щодо виготовлення ЛЗ в умовах аптек є адаптація та впровадження сучасних вимог як ЄС, так і США. У багатьох аспектах вони схожі між собою та дають змогу гарантувати пацієн-

там належну якість, безпеку та ефективність ЛЗ аптечного виготовлення. Частково ці вимоги вже впроваджені в Україні і більшість із них виконуються. Необхідним є про-ведення їх гармонізації з впровадженням компонентів, які б дозволили говорити про ще сучасніший рівень виготовлення та контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення в нашій країні, що сприяло б збереженню цього виду діяльності аптеки.

Список використаної літератури

1. Чим жила у 2019 р. Держлікслужба – відбувся публічний звіт // Єженедельник Аптека. – 2020. – № 7 (1228). – URL: <https://www.apteka.ua/article/534946>
2. Власенко І. О., Коритнюк Р. С., Руденко В. В. Проблемні питання при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек з аналізом номенклатури рідких лікарських форм. Повідомл. IV // Фармац. журн. – 2007. – № 1. – С. 32–37.
3. Половко Н. П., Зуїкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 32. – С. 294–307.
4. Самборський О. С., Євтушенко О. М., Слободянюк М. М. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів // Фармац. часопис. – 2017. – № 4. – С. 87–98.
5. Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Шматенко В. В., Малецька З. В. Відродження практики виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24, Кн. 5. – С. 322–327.
6. Sanchez-Regana M., Llambi-Mateos F., Salleras-Redonnet M. et al. Compounding as a current therapeutic option in dermatology // Actas Dermosifiliogr. – 2013. – V. 104, N 9. – P. 738–756. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.007>
7. Ugalmugle S., Swain R. Compounding pharmacies market share. Statistics report 2025. Report ID: GMI749. – 2020. URL: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/compounding-pharmacies-market>
8. Volmer D., Vendla K., Vetka A. et al. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Estonia // Ann. Pharmacother. – 2008. – V. 42. – P. 1104–1111. <https://doi.org/10.1345/aph.1K644>
9. Kiselova O., Maurin B., Šidlovská V., Zvejnieks J. The extent of extemporaneous preparation and regulatory framework of extemporaneous compounding in Latvia // Medicina. – 2019. – V. 55, Is. 9. <https://doi.org/10.3390/medicina55090531>
10. Weekes L., Ramzan I. Prescription of compounded ophthalmic medications: a pharmacy perspective // Clin. Exp. Optom. – 2020. <https://doi.org/10.1111/cxo.13066>
11. Falconer J. R., Steadman K. J. Extemporaneously compounded medicines // Austr. Prescr. – 2017. – V. 40, N 1. – P. 5–8. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.001>
12. Doms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases // Orphanet J. Rare Dis. – 2018. – V. 13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0741-y>
13. AlKhatib H. S., Jalouqa S., Maraqa N. et al. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies // BMC Health Serv. Res. – 2019. – V. 19. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4684-y>
14. Frontini R., Miharija-Gala T., Sykora J. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 3. Production and quality assurance // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2012. – V. 19. – P. 510–513. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2012-000243>
15. Pawłowska I., Pawłowski L., Kocic I., Krzyżaniak N. Clinical and conventional pharmacy services in Polish hospitals: a national survey // Int. J. Clin. Pharm. – 2016. – V. 38. – P. 271–279. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0234-9>
16. Religioni U., Swieczkowski D., Gawrońska A. et al. Hospital audit as a useful tool in the process of introducing falsified medicines directive (FMD) into hospital pharmacy settings-a pilot study // Pharmacy (Basel). – 2017. – V. 5, Is. 4. <https://doi.org/10.3390/pharmacy5040063>
17. FDA's human drug compounding progress report. Three years after enactment of the Drug Quality and Security Act / US Food and Drug administration. – January, 2017. URL: <https://www.fda.gov/media/102493/download>
18. Euphenia M., Fatima S., Thirumala G. Investigating extemporaneous compounding practices in the Polokwane tertiary hospital pharmacies in South Africa – a pilot study // Afr. J. Pharm. Pharmacol. – 2015. – V. 9 (48). – P. 1099–1105. <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4282>
19. Kristina S. A., Wiedyaningsih C., Widyakusuma Nur N., Aditama H. Profile and determinants of compounding services among pharmacists in Indonesia // Asian J. Pharmac. – 2018. – V. 12 (3) (Suppl). – P. S966–S970.
20. Nawab A., Farooq N., Rahat J. Compounding and dispensing practices in Karachi's hospital pharmacy // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2014. – V. 2 (1). – P. 18–22.
21. Aquilina A. The extemporaneous compounding of pediatric medicines at Mater Dei Hospital // Journal of the Malta College of Pharmacy Practice. – 2013. – Is. 19. – P. 28–30.
22. Yusuff K. B. Extent of extemporaneous compounding and pattern of prescribing and use of extemporaneous medicines in a developing setting // J. Pharmac. Health Services Res. – 2019. – V. 10, N 2. – P. 255–260. <https://doi.org/10.1111/jphs.12297>

23. Musko M., Sznitowska M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compounded from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline // *Acta Pol. Pharm.* – 2013. – V. 70, N 1. – P. 137–145.
24. Palmeira-de-Oliveira R., Macedo M., Machado R. M. et al. Pharmaceutical compounding in Portuguese community pharmacies: characterization and future perspectives // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2016. – V. 20, N 2. – P. 114–122.
25. Валиев А. Х., Здорик А. А. Анализ и пути расширения ассортимента экстермпоральных лекарственных средств в Республике Таджикистан // *Sci. J. «ScienceRise»*. – 2015. – № 11 (4). – С. 55–59. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.54991>
26. Dimitrov M., Petkova V., Husain Sh. et al. Extemporaneous dispensing – comparative analysis between Greece and Bulgaria // *World J. Pharm. Pharmac. Sci.* – 2015. – V. 4, Is. 03. – P. 01–09.
27. Mohiuddin A. K. Extemporaneous compounding: selective pharmacists with separate skill // *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. – 2018. – V. 5, N 4. – P. 165–178. <https://doi.org/10.18231/2394-2797.2018.0027>
28. USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville. – 2018. – 693 p.
29. Lindon J. L. Who regulates compounding pharmacies? // *Medscape*. – 2012. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/774501>
30. Timko R. J. Applying quality by design concepts to pharmacy compounding // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2015. – V. 19, N 6. – P. 453–463.
31. Sutton S. GMP and compounding pharmacies // *Amer. Pharmac. Rev.* – 2013. – V. 16, N 3. – P. 48–59.
32. Minghetti P., Pantano D., Gennari C. G. M., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // *Health policy*. – 2014. – V. 117. – P. 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.07.010>
33. Adoption of Model Standards for Compounding. URL: <https://www.cshp.ca/adoption-model-standards-compounding>
34. Pharmaceutical preparations. In: *European Pharmacopoeia*, V. 1, 9th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2016. – P. 5569–5571.
35. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4. 2014. URL: file:///D:/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/pe_010_4_guide_to_good_practices_for_the_preparation_of_medicinal_products_in_healthcare_establishments_copy1.pdf
36. Compounded medicines and good manufacturing practice (GMP). Guide to the interpretation of the PIC/S Guide to GMP for compounded medicinal products Version 2.0. – Australia, 2017. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/compounded-medicines-and-good-manufacturing-practice-gmp.pdf>
37. Good compounding practice, 1 st ed. – Malaysia: Centre for Compliance and Licensing National Pharmaceutical Regulatory Agency, 2018. URL: https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/good-compounding-practice-1st-edition-2018_0.pdf
38. Scheepers H. P. A., Langedijk J., Neerup Handlos V. et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution // *Eur. J. Hosp. Pharm.* – 2016. – V. 24. – P. 224–229. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-001016>
39. Resolution CM/Res (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016 at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies). URL: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf
40. Хемотека. Центр персоналізованої фармації. URL: <https://chemoteka.com.ua>
41. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
42. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках: Наказ МОЗ України № 812 від 17. 10. 2012 р. – К., 2012. – 28 с. URL: http://moz.gov.ua/ua/porta/dn_20121017_812.html
43. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, затверджені Наказом МОЗ України № 398 від 01. 07. 15. – К., 2015. – 109 с. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
44. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, затверджено Наказом МОЗ України № 398 від 01. 07. 15. – К., 2015. – 76 с. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
45. Власенко І. О., Коритнюк Р. С., Руденко В. В. Методичні підходи до розробки технологічних інструкцій виготовлення лікарських засобів в умовах аптек // *Фармац. журн.* – 2006. – № 3. – С. 43–47.

References

1. Chym zhyla u 2019 r. Derzhliksluzhba – vidbuvsya publichnyy zvit // Yezhenedelnik Apteka. – 2020. – № 7 (1228). – URL: <https://www.apteka.ua/article/534946>
2. Vlasenko I. O., Korytnyuk R. S., Rudenko V. V. Problemni pytannya pry vyhotovlenni likars'kykh zasobiv v umovakh aptek z analizom nomenklatury ridkykh likars'kykh form. Povidoml. IV // Farmats. zhurn. – 2007. – № 1. – S. 32–37.
3. Polovko N. P., Zuykina E. V. Stan ekstemporalnoyi retseptury Ukrainy ta problemy sohodennya // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2018. – Vyp. 32. – S. 294–307.
4. Samborskyi O. S., Ievtushenko O. M., Slobodyanyuk N. N. Orhanizatsiya farmatsevtichnoyi dopomohy v Ukraini: realiyi aptechnoho vyhotovlennya likars'kykh zasobiv // Farmatsevtichnyy chasopys. – 2017. – № 4. – S. 87–98.
5. Korytnyuk R. S., Davtyan L. L., Shmatenko V. V., Maletska Z. V. Vidrozhennya praktyky vyhotovlennya likars'kykh zasobiv v umovakh apteky // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2015. – Vyp. 24, Kn. 5. – S. 322–327.
6. Sanchez-Regana M., Llambi-Mateos F., Salleras-Redonnet M. et al. Compounding as a current therapeutic option in dermatology // Actas Dermosifiliogr. – 2013. – V. 104, N 9. – P. 738–756. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.007>
7. Ugalmugle S., Swain R. Compounding pharmacies market share. Statistics report 2025. Report ID: GMI749, 2020. URL: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/compounding-pharmacies-market>
8. Volmer D., Vendla K., Vetka A. et al. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Estonia // Ann. Pharmacother. – 2008. – V. 42. – P. 1104–1111. <https://doi.org/10.1345/aph.1K644>
9. Kiselova O., Maurin B., Šidlovská V., Zvejnieks J. The extent of extemporaneous preparation and regulatory framework of extemporaneous compounding in Latvia // Medicina. – 2019. – V. 55, Is. 9. <https://doi.org/10.3390/medicina55090531>
10. Weekes L., Ramzan I. Prescription of compounded ophthalmic medications: a pharmacy perspective // Clin. Exp. Optom. – 2020. <https://doi.org/10.1111/cxo.13066>
11. Falconer J. R., Steadman K. J. Extemporaneously compounded medicines // Austr. Prescr. – 2017. – V. 40, N 1. – P. 5–8. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.001>
12. Doms M., Carvalho M. Compounded medication for patients with rare diseases // Orphanet J. Rare Dis. – 2018. – V. 13. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0741-y>
13. AlKhatib H. S., Jalouqa S., Maraqa N. et al. Prevalence, determinants, and characteristics of extemporaneous compounding in Jordanian pharmacies // BMC Health Serv. Res. – 2019. – V. 19. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4684-y>
14. Frontini R., Miharija-Gala T., Sykora J. EAHP Survey 2010 on hospital pharmacy in Europe: Part 3. Production and quality assurance // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2012. – V. 19. – P. 510–513. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2012-000243>
15. Pawłowska I., Pawłowski L., Kocic I., Krzyżaniak N. Clinical and conventional pharmacy services in Polish hospitals: a national survey // Int. J. Clin. Pharm. – 2016. – V. 38. – P. 271–279. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0234-9>
16. Religioni U., Swieczkowski D., Gawrońska A., et al. Hospital audit as a useful tool in the process of introducing falsified medicines directive (FMD) into hospital pharmacy settings-a pilot study // Pharmacy (Basel). – 2017. – V. 5, Is. 4. <https://doi.org/10.3390/pharmacy5040063>
17. FDA's human drug compounding progress report. Three years after enactment of the Drug Quality and Security Act / US Food and Drug administration. – January, 2017. URL: <https://www.fda.gov/media/102493/download>
18. Euphenia M., Fatima S., Thirumala G. Investigating extemporaneous compounding practices in the Polokwane tertiary hospital pharmacies in South Africa – a pilot study // Afr. J. Pharm. Pharmacol. – 2015. – V. 9 (48). – P. 1099–1105. <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4282>
19. Kristina S. A., Wiedyaningsih C., Widyakusuma Nur N., Aditama H. Profile and determinants of compounding services among pharmacists in Indonesia // Asian J. Pharm. – 2018. – V. 12 (3) (Suppl). – P. S966–S970.
20. Nawab A., Farooq N., Rahat J. Compounding and dispensing practices in Karachi's hospital pharmacy // J. Pharm. Pharm. Sci. – 2014. – V. 2 (1). – P. 18–22.
21. Aquilina A. The extemporaneous compounding of pediatric medicines at Mater Dei Hospital // J. Malta College of Pharmacy Practice. – 2013. – Is. 19. – P. 28–30.
22. Yusuff K. B. Extent of extemporaneous compounding and pattern of prescribing and use of extemporaneous medicines in a developing setting // J. Pharm. Health Services Res. – 2019. – V. 10, N 2. – P. 255–260. <https://doi.org/10.1111/jphs.12297>
23. Musko M., Sznitowska M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compounded from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline // Acta Pol. Pharm. – 2013. – V. 70, N 1. – P. 137–145.
24. Palmeira-de-Oliveira R., Macedo M., Machado R. M. et al. Pharmaceutical compounding in Portuguese community pharmacies: characterization and future perspectives // Int. J. Pharm. Compd. – 2016. – V. 20, N 2. – P. 114–122.
25. Valiev A. H., Zdoryk A. A. Analiz i puti rasshireniya assortimenta ekstemporalnykh lekarstvennykh sredstv v Respublike Tadzhikistan // Sci. J. «ScienceRise». – 2015. – № 11 (4). – S. 55–59. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.54991>

26. Dimitrov M., Petkova V., Husain Sh. et al. Extemporaneous dispensing – comparative analysis between Greece and Bulgaria // *World J. Pharm. Pharmac. Sci.* – 2015. – V. 4, Is. 03. – P. 01–09.
27. Mohiuddin A. K. Extemporaneous compounding: selective pharmacists with separate skill // *Inter. J. Pharmac. Chemistry and Analysis.* – 2018. – V. 5, N 4. – P. 165–178. <https://doi.org/10.18231/2394-2797.2018.0027>
28. USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville. – 2018. – 693 p.
29. Lindon J. L. Who regulates compounding pharmacies? // *Medscape.* – 2012. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/774501>
30. Timko R. J. Applying quality by design concepts to pharmacy compounding // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2015. – V. 19, N 6. – P. 453–463.
31. Sutton S. GMP and compounding pharmacies // *Amer. Pharmac. Rev.* – 2013. – V. 16, N 3. – P. 48–59.
32. Minghetti P., Pantano D., Gennari C. G. M., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // *Health policy.* – 2014. – V. 117. – P. 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2014.07.010>
33. Adoption of Model Standards for Compounding. URL: <https://www.cshp.ca/adoption-model-standards-compounding>
34. Pharmaceutical preparations. In: *European Pharmacopoeia*, V. 1, 9th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2016. – P. 5569–5571.
35. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4. 2014. URL: file:///D:/D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/Downloads/pe_010_4_guide_to_good_practices_for_the_preparation_of_medicinal_products_in_healthcare_establishments_copy1.pdf
36. Compounded medicines and good manufacturing practice (GMP). Guide to the interpretation of the PIC/S Guide to GMP for compounded medicinal products Version 2.0. – Australia, 2017. URL: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/compounded-medicines-and-good-manufacturing-practice-gmp.pdf>
37. Good compounding practice, 1 st ed. – Malaysia: Centre for Compliance and Licensing National Pharmaceutical Regulatory Agency, 2018. URL: https://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/good-compounding-practice-1st-edition-2018_0.pdf
38. Scheepers H. P. A., Langedijk J., Neerup Handlos V. et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution // *Eur J Hosp Pharm.* – 2016. – V. 24. – P. 224–229. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001016>
39. Resolution CM/Res (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients (Adopted by the Committee of Ministers on 1 June 2016 at the 1258th meeting of the Ministers' Deputies). URL: https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2016_1_quality_and_safety_assurance_requirements_for_medicinal_products_prepared_in_pharmacies.pdf
40. Khemoteka. Tsentralizovaniy farmatsiyi. URL: <https://chemoteka.com.ua>
41. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 732 s.
42. Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh: nakaz MOZ Ukrainy № 812 vid 17. 10. 2012 r. – K., 2012. – 28 s. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121017_812.html
43. Vymohy do vyhotovlennia nesteryl'nykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek: Nاستanova ST-N MOZU 42-4.5:2015, zatverdzhenni Nakazom MOZ Ukrainy № 398 vid 01.07.15. – K., 2015. – 109 s. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
44. Vymohy do vyhotovlennia steryl'nykh ta aseptychnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek: nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015, zatverdzhenni Nakazom MOZ Ukrainy № 398 vid 01. 07. 15. – K., 2015. – 76 s. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
45. Vlasenko I. O., Korytnyuk R. S., Rudenko V. V. Metodychni pidkhody do rozrobky tekhnolohichnykh instruktsiy vyhotovlennia likarskykh zasobiv v umovakh aptek // *Farmats. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 43–47.

Надійшла до редакції 16 червня 2020 р.
Прийнято до друку 30 червня 2020 р.

Л. П. Савченко (<https://orcid.org/0000-0001-9519-7085>),

В. А. Георгиянц (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ЙОГО ЗАКОНОДАВЧЕ РЕГУЛЮВАННЯ В ЗАРУБІЖНИХ КРАЇНАХ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, контроль якості, законодавче регулювання

А Н О Т А Ц І Я

Виготовлення лікарських засобів в аптеках є частиною належного фармацевтичного забезпечення населення. На жаль, його обсяги в Україні останнім часом скорочуються, але поширення виготовлення лікарських засобів в аптеках приватної форми власності свідчить про перспективність цього виду діяльності.

Метою роботи став аналіз сучасного стану виготовлення лікарських засобів в аптеках та його законодавчого регулювання в зарубіжних країнах, формулювання основних напрямів реформування законодавства України з цього питання.

Матеріалами дослідження були наукові публікації у рецензованих зарубіжних виданнях із подальшим використанням бібліосемантичного методу, методу узагальнення та системного аналізу даних.

Аналіз публікацій стосовно практики виготовлення лікарських засобів у зарубіжних країнах свідчить про зростання її обсягів. У більшості країн така діяльність є невід'ємною частиною фармацевтичної опіки та належного забезпечення населення лікарськими засобами. Поряд зі звичайними аптеками, широко розповсюджене виготовлення лікарських засобів у лікарняних аптеках. Структура виготовлення лікарських засобів у кожній країні відрізняється. За звітом компанії Global Market Insights за 2018 рік основними терапевтичними напрямками в ній була замісна гормонотерапія, знеболення, дерматологія, спеціалізовані лікарські засоби та парентеральне харчування. За останні декілька років було здійснено перегляд нормативної бази, яка регламентує виготовлення ліків в аптеках. В ЄС оновлено Настанову PIC/S та затверджено другий варіант Резолюції Ради ЄС із виготовлення лікарських засобів в аптеках. Для контролю розповсюдження серійного виготовлення стерильних лікарських засобів, у США з 2013 року цей вид діяльності контролюється FDA. Обов'язковою вимогою до здійснення серійного виготовлення стерильних лікарських засобів за кордоном є дотриманням вимог GMP.

Таким чином, розвиток аптечного виготовлення є перспективним напрямом фармацевтичної діяльності. Незважаючи на скорочення кількості виробничих аптек, в Україні аптеки готують і специфічні лікарські засоби. Контроль якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, регламентується низкою нормативних документів, вимоги яких схожі з міжнародними. Однак для відповідності сучасним світовим тенденціям необхідно здійснити їх перегляд та оновлення.

Л. П. Савченко (<https://orcid.org/0000-0001-9519-7085>),

В. А. Георгиянц (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЕГО ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного приготовления, контроль качества, законодательное регулирование

А Н Н О Т А Ц И Я

Приготовление лекарственных средств в аптеках является частью надлежащего фармацевтического обеспечения населения. К сожалению, его объёмы в Украине в последнее время сокращаются, но широкое распространение приготовления лекарственных средств в аптеках частной формы собственности свидетельствует о перспективности этого вида деятельности.

Целью работы стал анализ современного состояния приготовления лекарственных средств в аптеках и его законодательного регулирования в зарубежных странах, формулировка основных направлений реформирования законодательства Украины по этому вопросу.

Материалами исследования были научные публикации в рецензируемых зарубежных изданиях с использованием библиосемантического метода, метода обобщения и системного анализа данных.

Анализ публикаций касает практики приготовления лекарственных средств в зарубежных странах свидетельствует о росте ее объёмов. В большинстве стран такая деятельность является неотъемлемой частью фармацевтической опеки и надлежащего обеспечения населения лекарственными средствами. Наряду с обычными аптеками, широко распространено приготовление лекарственных средств в больничных аптеках. Структура приготовления лекарственных средств в каждой стране отличается. Согласно отчета компании Global Market Insights, за 2018 год основными терапевтическими направлениями в ней была заместительная гормонотерапия, обезболивание, дерматология, специализированные лекарственные средства и парентеральное питание. На протяжении последних лет осуществлен пересмотр нормативной базы, регламентирующей приготовление лекарственных средств в аптеках. В ЕС пересмотрено Руководство PIC/S и утвержден второй вариант Резолюции Совета ЕС по приготовлению лекарственных средств в аптеках. Для контроля распространения серийного приготовления стерильных лекарственных средств, в США с 2013 года этот вид деятельности контролируется FDA. Обязательным

требованием по осуществлению серийного выпуска стерильных лекарственных средств за границей является соблюдение требований GMP.

Таким образом, развитие аптечного приготовления является перспективным направлением фармацевтической деятельности. Несмотря на сокращение количества производственных аптек, в Украине аптеки занимаются приготовлением и специфических лекарственных средств. Контроль качества лекарственных средств, приготовленных в условиях аптеки, регламентирует ряд нормативных документов, требования которых схожи с международными. Но для соответствия современным мировым тенденциям необходим их пересмотр и обновление.

L. P. Savchenko (<https://orcid.org/0000-0001-9519-7085>),

V. A. Georgiyants (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

CURRENT TRENDS IN COMPOUNDING OF MEDICINES AND ITS LEGISLATIVE REGULATION IN FOREIGN COUNTRIES

Key words: compounding medicines, quality control, legislative regulation

ABSTRACT

Compounding medicines preparation is part of the proper pharmaceutical supply of the population. Unfortunately, its volumes in Ukraine have been declining recently, but the spread of medicines production in privately owned pharmacies indicates the prospects of this activity type.

The aim of the work was the analysis of the current state of medicines compounding and its legislative regulation in foreign countries, formulation of the main directions of the Ukrainian legislation reforming on this issue.

The materials of the research were scientific publications in peer-reviewed foreign journals with using bibliosemantic method, the method of generalization and systematic data analysis.

The analysis of publications concerning the practice of medicines preparation in foreign countries showed its volume increasing. In most countries, such activities are an integral part of pharmaceutical care and the provision of medicines to the population. Along with conventional pharmacies, the widespread medicines compounding in hospital pharmacies. The structure of drug production differs in each country. According to the Global Market Insights report for 2018, the main therapeutic areas in the structure of compounding medicines market were hormone replacement therapy, analgesia, dermatology, specialized drugs and parenteral nutrition. The regulatory framework governing the medicines compounding was reviewed in the last few years. The EU updated the PIC/S Guide and approved the second version of the EU Council Resolution on the medicines compounding. To control the spread of sterile medicines serial preparation in the United States since 2013 this activity is controlled by the FDA. Compliance with GMP requirements is a mandatory requirement for the serial preparation of sterile medicines abroad.

Thus, the development of medicines compounding is a promising area of pharmaceutical activity. Despite the reduction in the number of compounding pharmacies, Ukrainian pharmacies are also involved in the preparation of specific medicines. A number of regulatory documents, the requirements of which are similar to international ones, regulates the quality control of compounding medicines. However, to comply with modern world trends, it is necessary to review and update this legislation.

*Електронна адреса для листування з авторами: savchenkolesia@gmail.com
(Савченко Л. П.)*

О. О. САЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,
М. Е. ПОПОВА (<https://orcid.org/0000-0002-2579-0331>),
Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,
Г. В. ТАРАСЕНКО, (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>), канд. техн. наук, доцент
Київський національний університет технологій та дизайну

**ДОСЛІДЖЕННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ
АСОРТИМЕНТУ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ
ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ, ОТРИМАНІ З ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН**

Ключові слова: біологічні лікарські засоби, імуноглобуліни, альбумін, концентрат факторів згортання, депротеїнізований гемодериват

О. О. SALIY (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
М. Е. POPOVA (<https://orcid.org/0000-0002-2579-0331>),
Т. А. PALCHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
G. V. TARASENKO (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>)

Kyiv National University of Technologies and Design

**ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF PLASMA-DERIVED PRODUCTS ON UKRAINE
PHARMACEUTICAL MARKET**

Key words: biologic drugs, immunoglobulins, albumin, clotting factor concentrates, deproteinized hemoderivative

Проблема виробництва та забезпечення препаратами з плазми крові в Україні сьогодні постає особливо гостро, на що суттєво впливають зовнішні важливі фактори. Деякими з них є складна соціально-економічна ситуація, що пов'язана з бойовими діями на сході країни, спалах та розповсюдження коронавірусної хвороби COVID-19, а також і внутрішні фактори, як спроби запровадження змін до українського законодавства у сфері методів отримання і переробки крові та плазми, необхідність реформи Служби крові України та ін.

Досліджувана група лікарських засобів має свою специфіку щодо джерела походження активних біологічних речовин та визначена терміном «біологічні лікарські засоби» [1]. Для біологічних лікарських засобів, вихідними матеріалами є субстанції біологічного походження, наприклад, мікроорганізми, органи і тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров або плазма) людського або тваринного походження [2].

Кров людини містить велику кількість білків плазми крові, які є ваговою категорією на фармацевтичному ринку. Препарати з плазми крові отримують за допомогою поділу білків плазми методом фракціонування. З плазми виділяють інші компоненти, які застосовують у медичній практиці [3–5]. Лікарські засоби, отримані з плазми (Plasma-derived medicinal products (далі – PDMPs)), такі як імуноглобуліни та фактори згортання, мають особливе значення для профілактики та лікування пацієнтів із порушеннями, що спричиняють кровотечі, імунною недостатністю, аутоімуними та запальними захворюваннями, різноманітними вродженими порушеннями згортання крові тощо [4].

Такі фактори впливу, як збільшення чисельності старіючого населення та зростання захворювань, пов'язаних з кров'ю, стимулюють зростання ринку фракціонування плазми крові. Світовий ринок фракціонування плазми у 2018 р. становив приблизно 22,6 млрд. доларів США, і очікується, що до 2025 р. він становитиме близько 36,8 млрд. доларів США, при середньорічному зростанні в 7,2% в період між 2019 і 2025 роками [6]. Зростання ринку зумовлене збільшенням використання майже всіх лікарських препаратів, отриманих з плазми крові, оскільки більше пацієнтів мали

змогу скористатися новими видами терапій у більшій кількості країн. За останнє десятиліття на зростання виробництва білків плазми значно вплинуло посилення застосування імуноглобуліну в медичній галузі [7].

Фармацевтичні компанії здійснюють виробництво лікарських засобів, отриманих із плазми людини (PDMPs), в промислових масштабах і включають такі продукти, як альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни, які є життєво необхідними лікарськими засобами для лікування багатьох хронічних і гострих захворювань різної етіології, що загрожують життю. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила PDMPs, зокрема концентрати фактора згортання та імуноглобуліни, як необхідні ліки, які мають забезпечувати уряди країн для охорони здоров'я їх населення [8].

Ринок препаратів із плазми крові фрагментований залежно від продукту та галузі застосування. Залежно від продукту ринок розділений на інгібітори: протеази, альбуміни, концентрати факторів згортання (фактор IX, концентрат протромбінового комплексу, фактор VIII, фактор фон Віллебранда, фактор XIII і концентрати фібриногену) та імуноглобуліни: підшкірний імуноглобулін, внутрішньовенний імуноглобулін (ІВІГ), інші імуноглобуліни, а також засоби, що впливають на травну систему, метаболічні процеси, засоби для лікування ран та уражень тощо. Сегмент, як галузь застосування, розділений на імунологію, гематологію, неврологію, ревматологію, пульмонологію та ін. [6, 9].

Лікарські засоби, що отримують із плазми крові, відрізняються від більшості інших лікарських унікальною природою сировини, яку використовують для їх виготовлення. PDMPs забезпечують методи лікування, які рятують життя людей, але кількість плазми для фракціонування обмежена кількістю донорів. Отже, обмін проміжними продуктами між виробниками необхідний для забезпечення кращого використання донорів крові, плазми та забезпечення доступності таких препаратів на ринку [10]. Плазма крові людини – складний біологічний матеріал, що складається з сотень біохімічних сполук, деякі з них ще повністю не досліджено. Плазма крові залишається підставою для пошуку нових схем виробництва [11]. Також на фармацевтичному ринку існують препарати, виготовлені з плазми крові тварин. Лікарям-клініцистам відомий депротейнізований гемодериват крові телят (далі – ДГТК) у контексті лікування оклюзивних уражень артерій нижніх кінцівок, гнійних ран тощо [12].

Проведеним аналізом джерел літератури за останні роки встановлено, що вивчення асортименту біологічних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові людини та тварин, у сегменті джерела походження сировини потребує актуалізації. Дані дослідження дають змогу виявити актуальність та доцільність розроблення нових вітчизняних лікарських препаратів, покращення наявної та економічної доступності препаратів цього сегмента.

Мета роботи – виконати дослідження асортименту біологічних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові людини та тварин, та проаналізувати сегмент цих препаратів на фармацевтичному ринку України станом на 2020 р.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту біологічних лікарських засобів здійснювали згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [13], інформаційнопошукової програми «Моріон» та класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online станом на квітень 2020 р. [14]. У роботі застосовано такі методи дослідження: структурний, статистичний, графічний, узагальнення та систематизація.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні лікарські засоби, джерело походження

активних біологічних речовин яких є плазма крові та/або її деривати, сформовано інформаційний набір даних із 100 найменувань лікарських препаратів без урахування форм випуску і дозування. АТС-класифікація за точками прикладання враховує розподіл препаратів за складом, механізмом дії та джерелом отримання (таблиця).

Т а б л и ц я

Розподіл асортименту зареєстрованих лікарських засобів, отриманих із плазми крові людини та тварин, за АТС-класифікацією

АТС-код групи	АТС-код підгрупи	Діюча речовина (ЛЗ)	Кількість ЛЗ	Частка ЛЗ, %	Частка ЛЗ, за категорією, %
<i>Біологічні лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові людини</i>					
A16 – Інші засоби, що впливають на травну систему	A16AX	Екстракт крові донорської, плазми нативної та еритроцитарної маси (Плазмол)	1	1,16	1,16
B01 – Антитромботичні засоби	B01AB02	Антитромбін III	2	2,33	2,33
B02 – Антигеморагічні засоби	B02BC	Плазма крові людини (Губка гемостатична)	1	1,16	63,96
		Тромбін з крові людини, ліофілізований фібриноген (Тахокомб)	2	2,33	
	B02BD01	Комбінація факторів згортання IX, II, VII та X (протромбіновий комплекс людини)	2	2,33	
	B02BD02	Фактор згортання VIII	17	19,77	
	B02BD03	Інгібітор активності фактора VIII згортання крові	5	5,81	
	B02BD04	Фактор коагуляції IX	14	16,28	
	B02BD06	Фактор Фон Віллебранда в комбінації з фактором згортання VIII	14	16,28	
B05 – Кровозамінники та перфузійні розчини	B05AA	Білкові фракції плазми крові (Октаплас ЛГ)	1	1,16	12,79
	B05AA01	Альбумін	9	10,47	
	B05AA02	Інші білкові фракції плазми	1	1,16	
J06 – Лікувальні сироватки та імуноглобуліни	J06BA01	Імуноглобуліни здорової людини для екстрава-скулярного введення	3	3,49	18,61
	J06BA02	Імуноглобуліни здорової людини для внутрішньосудинного введення	9	10,47	
	J06BB01	Анти-D (rh) імуноглобулін	3	3,49	
	J06BB	Специфічні імуноглобуліни	1	1,16	
L03 – Імуностимулятори	L03AX	Діалізат лейкоцитарний	1	1,16	1,16
<i>Біологічні лікарські засоби, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові тварин</i>					
A01 – Засоби для застосування в стоматології	A01AD11	Депротейнізований гемодериват крові телят (Солкосерил, дентальна адгезивна паста)	1	7,14	7,14
A16 – Інші засоби, що впливають на травну систему	A16AX	Депротейнізований гемодериват крові телят (Актовегін, таблетки та розчин для ін'єкцій)	4	28,57	35,71
		Альбумін харчовий (Гематоген)	1	7,14	
D03 – Засоби для лікування ран та уражень	D03AX	Депротейнізований гемодериват крові телят (Солкосерил гель та мазь)	2	14,29	14,29
J06 – Лікувальні сироватки та імуноглобуліни	J06BB05	Антирабічний імуноглобулін кінський	2	14,29	14,29
L04 – Імуносупресанти	L04AA03	Антилімфоцитарний імуноглобулін (кінський)	2	14,29	21,43
	L04AA04	Антитимоцитарний імуноглобулін (кроля)	1	7,14	
V03 – Всі інші лікарські засоби	V03AX	Депротейнізований гемодериват крові телят (Солкосерил, розчин для ін'єкцій)	1	7,14	7,14

З наведених даних під час структурного та внутрішньо-групового аналізу відповідно до Міжнародної системи класифікації лікарських засобів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC) встановлено, що досліджувані ЛЗ представлені у десяти анатомічних групах: A01, A16, B01, B02, B05, D03, J06, L03, L04 та V03. Вони різні за складом, спрямованістю впливу та основним ефектом від їх застосування. Серед них провідні позиції займають анатомічні групи: B02 – «Антигеморагічні засоби» (63,96% від асортименту біологічних лікарських засобів, що походять із крові людини) та анатомічна група A16 – «Інші засоби, що впливають на травну систему» (35,71% від асортименту лікарських засобів, що отримують із крові тварин).

Анатомо-терапевтична група B02 «Антигеморагічні засоби» представлена однією підгрупою 3-го рівня B02B «Вітамін К та інші гемостатичні засоби». Структура асортименту сформована сьома підгрупами, серед них провідну позицію займає підгрупа АТС-класифікації B02BD02 «Фактор згортання VIII» – 19,77% та підгрупи АТС-класифікації B02BD04 «Фактор коагуляції IX» та B02BD06 «Фактор Фон Віллебранда в комбінації з фактором згортання VIII», які займають по 16,28% відповідно.

Біологічні препарати на основі фактора згортання крові VIII (FVIII) отримують із плазми крові людини та одержують FVIII різної чистоти залежно від технологічного методу: ізоелектричного осадження, висолювання, фракціонування органічними розчинниками, кріопреципітації та афінної хроматографії. Однак використання плазми як вихідної сировини для отримання препаратів фактора не гарантує абсолютного виключення можливого зараження пацієнтів вірусною інфекцією. Для вирішення проблеми вірусної контамінації поряд із плазмовими препаратами фактора почали використовувати рекомбінантні технології отримання ЛЗ [15].

Серед анатомо-терапевтичної групи J06 «Лікувальні сироватки та імуноглобуліни» переважає підгрупа АТС-класифікації J06BA02 «Імуноглобуліни здорової людини для внутрішньосудинного введення» – 9 препаратів (10,47% від асортименту лікарських засобів, що отримують із крові людини), а відносно загального асортименту групи J06 «Лікувальні сироватки та імуноглобуліни» становить 18,61%. Оскільки реалізація імуноглобулінів (IgG) становить майже половину продажу всіх білків плазми, обсяг плазми, необхідний для задоволення попиту на IgG, визначає об'єм плазми, який збирає та фракціонує відповідна галузь. Оскільки інші терапевтичні білки (PDMPs) можуть бути виготовлені з тієї самої плазми в процесі фракціонування, підприємства-фракціонери оброблять стільки плазми, скільки зможуть, до останнього літра, з якого можливо отримати IgG. Таким чином, в технології отримання плазми імуноглобулін є ключовим «останнім літровим» продуктом, а альбумін – вторинним продуктом останнього літра [7].

Серед анатомо-терапевтичної групи B05 «Кровозамінники та перфузійні розчини» переважає підгрупа B05AA01 «Альбумін» – 9 препаратів (10,47% від асортименту біологічних лікарських засобів, що походять із крові людини), що становить 81,8% від загальної вибірки групи B05. Очікується, що попит на IgG та альбумін буде продовжувати зростати, отже потреби в отриманні та переробці плазми крові людини залишаються актуальним [16].

Проведеними дослідженнями було встановлено, що на фармацевтичному ринку України зареєстровано 14 біологічних лікарських засобів, отриманих із плазми крові тварин (з урахуванням форм випуску), що становить лише 14% від асортименту біологічних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові людини та тварин. Ці лікарські препарати віднесено до таких груп АТС: A01 «Засоби для застосування в стоматології», A16 «Інші засоби, що впливають на травну система

і метаболічні процеси», D03 «Засоби для лікування ран та виразкових уражень», J06 «Лікувальні сироватки та імуноглобуліни», L04 «Імуносупресанти» та V03 «Всі інші», і містять антитимоцитарний глобулін кролячий, антитимоцитарний глобулін кінський та депротейнізований гемодериват крові телят. В підгрупі 4-го рівня L04AA «Селективні імуносупресанти» препаратами з плазми тварин є L04AA03 антилімфоцитарний імуноглобулін кінський та L04AA04 антитимоцитарний імуноглобулін кролячий. В підгрупі J06BB АТС рівня 4 «Специфічні імуноглобуліни» препарат, отриманий із плазми тварин, є кінський антирабічний імуноглобулін (J06BB05), що становить 14,29% від загальної вибірки в групі J06.

Наступним етапом досліджень було вивчення асортименту зареєстрованих лікарських засобів за ознакою – діюча речовина, а саме за біологічно-активним компонентом плазми крові. Аналіз сегментного складу свідчить, що препарати досліджуваної вибірки є переважно однокомпонентними (81%), тоді як частка комбінованих лікарських засобів становить лише 19% і представлена переважно комбінаціями факторів згортання крові. На рис. 1 наведено результати аналізу досліджуваних препаратів за діючими речовинами.

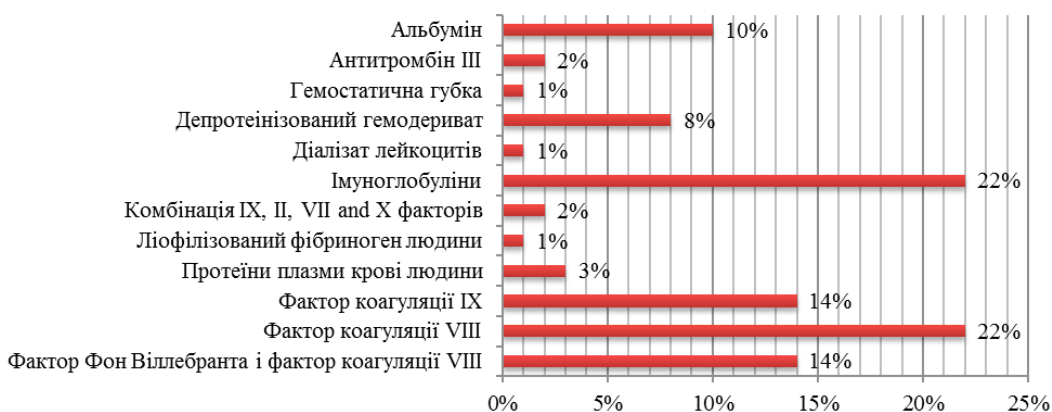


Рис. 1. Розподіл діючих речовин, що містяться в препаратах, отриманих із крові та плазми

Результати аналізу, в площині пропозицій лікарських препаратів за окремою діючою речовиною, свідчать, що досліджувані препарати містять у своєму складі 12 активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Найбільше представленими АФІ у цій групі ЛЗ є фактор коагуляції крові людини VIII, максимальна частка якого становить 36 препаратів (36%) асортименту, та імуноглобулін, частка якого становить 22 препарати – 22% асортименту від загальної кількості вибірки. Слід зазначити, що такий біологічно-активний компонент як депротейнізований гемодериват отримують із крові телят, і, залежно від способу доставки та за точкою прикладання (тобто за органами, на які він впливає), депротейнізований гемодериват застосовують як місцево за стоматологічних захворювань, так і парентерально, і належить одночасно до декількох груп АТС-класифікації (A01 – «Засоби для застосування в стоматології», A16 – «Інші засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси»; D03 – «Засоби для лікування ран та уражень»; V03 – «Всі інші лікарські засоби»). Депротейнізований гемодериват отримують із крові молочних телят, АФІ являє собою комплекс природних низькомолекулярних речовин із молекулярною масою менше 5 000 дальтонів, і лише деякі з них описані хімічно та фармакологічно, що пояснює відношення активної речовини до різних груп за АТС-класифікацією.

Під час сегментації ринку досліджуваних препаратів за ознакою країни-виробника визначено, що відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України, із 100 зареєстрованих препаратів, що належать до загальної кількості вибірки, лише 23 найменувань виробляють в Україні вітчизняні виробники. Інші 77 препаратів на фармацевтичному ринку України представлені іноземними компаніями (рис. 2).

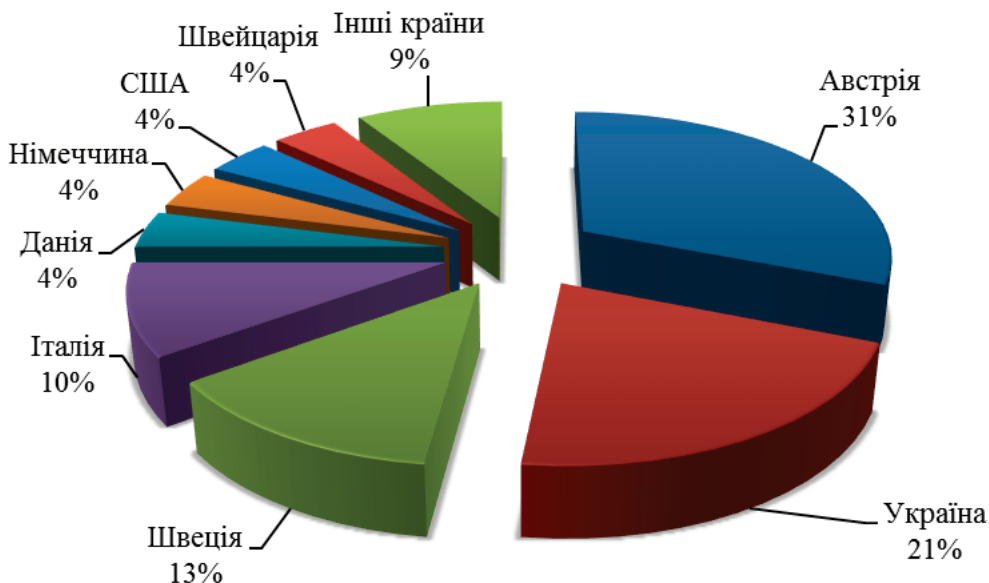


Рис. 2. Розподіл лікарських засобів закордонного та вітчизняного виробництва, отриманих із плазми крові людини та тварин, за країнами-виробниками

Виконаний аналіз свідчить, що основну частку групи препаратів, близько 91%, виробляють у 8 країнах: Австрія (31%), Україна (21%), Швеція (13%), Італія (10%), Данія (4%), Німеччина (4%), США (4%), Швейцарія (4%) ЛЗ. Інші 9% ЛЗ, що увійшли до досліджуваної вибірки, випускають підприємства 5 країн, таких як Бельгія, Ізраїль, Іспанія, Франція, Чеська Республіка.

Серед закордонних компаній незмінно найбільшу кількість лікарських засобів, отриманих із крові людини, репрезентують компанії «Октафарма» (Австрія) – 28 препаратів та «Бакстер» (Австрія) – 15 препаратів. Більшість інших іноземних виробників ЛЗ представляє на ринку 1 або 2 препарати без урахування дозування та форм випуску.

За результатами аналізу структури асортименту лікарських засобів встановлено, що серед 100 препаратів сегменту ЛЗ вітчизняного виробництва становлять 21% асортименту та представлені у підгрупах А16А Х «Різні речовини, що впливають на травну систему і метаболізм», В02В С «Гемостатичні засоби для місцевого застосування», В02В D «Фактори згортання крові», В05АА «Кровозамінники та білкові фракції плазми крові», J06ВА «Імуноглобуліни здорової людини», J06ВВ «Специфічні імуноглобуліни». Прораховано, що за кількістю найменувань лікарських засобів, які виробляють у межах однієї країни, Україна посідає друге місце.

Український сегмент виробництва досліджуваних препаратів забезпечують 5 компаній-виробників (рис. 3).

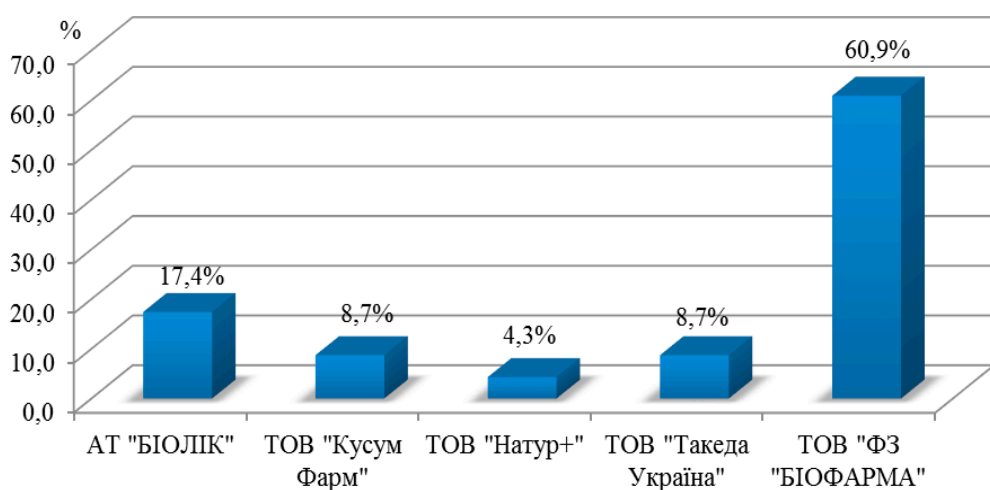


Рис. 3. Розподіл вітчизняних компаній-виробників, представлених на українському фармацевтичному ринку, залежно від кількості зареєстрованих препаратів, виготовлених із плазми крові

Серед представлених компаній провідні позиції займають такі вітчизняні виробники, як ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"» (60,9%) та АТ «БІОЛІК» (17,4%), що мають власні виробничі потужності для переробки плазми. ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"» для виробництва препаратів із донорської крові людини закуповує плазму як на українському ринку, так і за кордоном. Основний постачальник сировини – Сумський обласний центр служби крові, додаткові – державні станції. АТ «БІОЛІК» як сировину також використовує кров людей і тварин, а саме коней, для виробництва імуноглобулінів тварин. Компанії ТОВ «Кусум Фарм» та ТОВ «Такеда Україна» займають 17,4% досліджуваного сегмента ринку. Підприємства не мають виробничих потужностей для перероблення плазми і проводять тільки стадії вторинного пакування та випуску готового лікарського засобу Актовегін. Сам депротейнізований гемодериват крові телят і лікарський засіб у формі in bulk отримують на потужностях Takeda Austria GmbH. Підприємство ТОВ «Натур+» пропонує лише один лікарський засіб Гематоген, що містить харчової альбумін – порошок чистого гемоглобіну, який добувають із бичачої або свинячої крові.

Під час сегментації ринку препаратів за лікарськими формами було встановлено, що ЛЗ випускають у 9-ти лікарських формах (ЛФ). Основна кількість препаратів (87%) представлена у вигляді ліофілізованих порошків для приготування розчинів для ін'єкцій/інфузій (52%) та саме розчини для ін'єкцій/інфузій (35%). Інші ЛФ (таблетки, гелі, плиткі (Гематоген), мазі, пасти орокумозні та суха речовина (Губка Гемостатична) становлять у сукупності близько 13% асортименту цієї групи ЛЗ (рис. 4).

Визначено відсутність лікарських форм суттєво для педіатрії. Результати досліджень свідчать, що ліофілізовані порошки для приготування розчинів є найбільш зручною та стабільною для споживача формою та займають більшу половину сегмента ринку (52%). Рідкі лікарські форми представлені у вигляді розчинів для ін'єкцій та/або інфузій. Також у складі препаратів є унікальні лікарські форми в незначній кількості – паста орокумозна, плитка (Гематоген), суха речовина (Губка гемостатична) для місцевого застосування.

Отримані дані свідчать, що для виробництва широкого спектра лікарських засобів для лікування захворювань різної етіології кров є стратегічною сировиною, а також «економічно важливою сировиною», яка піддається більшому ризику переривання поставок [4]. На фармацевтичному ринку України лікарські засоби вітчизняного

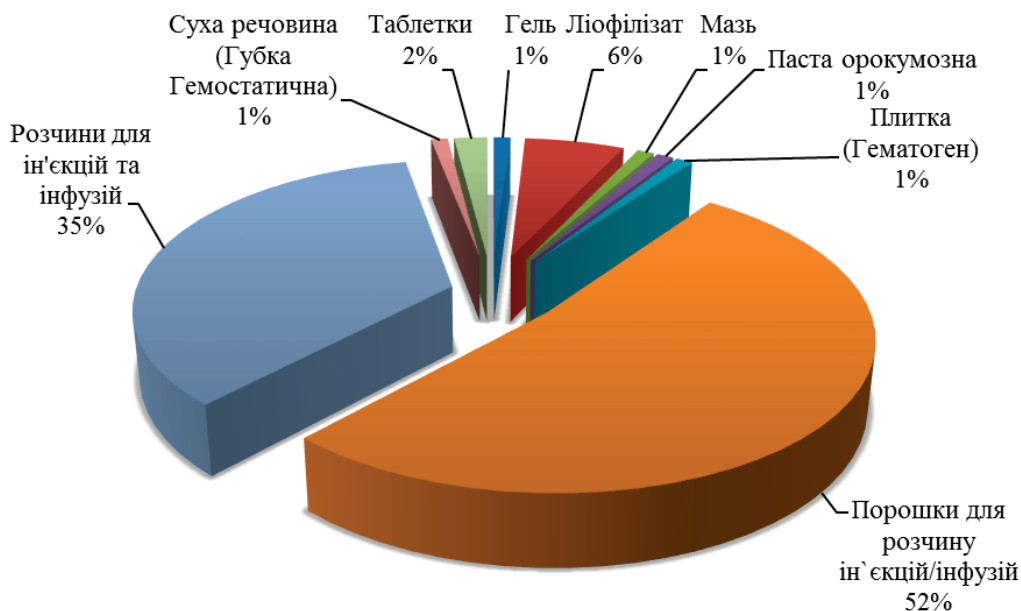


Рис. 4. Розподіл лікарських засобів, отриманих із плазми крові, за формами випуску

виробництва, діючою речовиною яких є плазма і кров людини та тварин, становлять 21% цього сегмента. Застосування сировини тваринного походження обмежено, становить лише 14% від загальної кількості досліджуваних лікарських засобів і представлено препаратами імуноглобулінів (кінський, кролячий) та лікарськими засобами, що містять депротейнізований діалізат із крові телят. Незважаючи на достатню кількість поголів'я великої рогатої худоби (ВРХ), а саме достатньої сировинної бази як джерела постачання крові, в Україні відсутні власні технології отримання PDMPs із крові ВРХ. Тому розроблення технології отримання PDMPs вітчизняного виробництва як активного фармацевтичного інгредієнта для створення нових біологічних лікарських засобів є важливою та актуальною.

Висновки

1. Виконаний аналіз у площині пропозицій зареєстрованих лікарських засобів за системою АТС встановив, що лікарські засоби, діюча речовина яких отримана з плазми крові, представлені у десяти анатомічних групах: A01, A16, B01, B02, B05, D03, J06, L03, L04 та V03. Асортименті пропозиції переважають у групах B02 «Антигеморагічні засоби» – 63,96% від асортименту біологічних лікарських засобів, що походять із плазми крові людини та J06 «Лікувальні сироватки та імуноглобуліни» – 35,71% від асортименту лікарських засобів, що отримують із плазми крові тварин.

2. Результат аналізу лікарських препаратів за окремою діючою речовиною свідчив про максимальну частку препаратів із фактором коагуляції крові людини VIII (36% від загального асортименту).

3. Встановлено, що 21% досліджуваного сегмента ринку займають вітчизняні виробники, а саме: ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА"» і АТ «БІОЛІК», що мають власні виробничі потужності для перероблення плазми, та ТОВ «Кусум Фарм», ТОВ «Такеда Україна», «Натур+», які проводять тільки стадії вторинного пакування. Серед країн-імпортерів, що забезпечують 79% асортименту препаратів крові, лідерами є Австрія (31%) та Швеція (13 %).

4. Здійснено дослідження номенклатури біопрепаратів, виготовлених із плазми крові, і встановлено, що найрозповсюдженішими лікарськими формами є

ліофілізовані порошки для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій (52%) і саме розчини для ін'єкцій та інфузій (35%).

5. Зроблені дослідження дають підстави стверджувати, що плазма крові є стратегічною сировиною, перебої в постачанні плазми можуть призвести до регіонального та глобального дефіциту основних PDMPs, тому розроблення лікарських препаратів на основі крові є перспективним та необхідним.

6. Асортимент лікарських засобів, виготовлених зі застосуванням крові тваринного походження, обмежений, становить лише 14% і представлений препаратами імуноглобулінів (кінський, кроля) та лікарськими засобами, що містять депротейнізований діалізат із крові телят. Незважаючи на достатню кількість поголів'я великої рогатої худоби, в Україні відсутні власні технології отримання PDMPs із плазми великої рогатої худоби, що є підґрунтям для створення нових лікарських засобів.

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 26. 08. 2005 р. № 426 (у редакції наказу МОЗ України 23. 07. 2015 № 460) «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>
2. Ляпунов М., Безула О., Тахтаулова Н. та ін. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – Київ, МОЗ України, 2020. – 356 с.
3. Ulrich Jäger, Christine Chomienne, Jan Cools, Carin Smand. Blood disorders stepping into the limelight // *Haematologica*. – 2016. – V. 101, N 2. – P.101–103. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.142018>
4. Strengers P. F., Klein H. G. Plasma is a strategic resource // *Transfusion*. 2016. – V. 56. – P. 3133–3137. <https://doi.org/10.1111/trf.13913>
5. Burnouf T. Blood products: unmet needs for essential medicines // *The Lancet Haematology*. – 2019. – V. 6, Iss. 12. – P. e598–e599. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30217-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30217-0)
6. Global Plasma Fractionation Market Will Reach USD 36.8 Billion By 2025: Zion Market Research. Zion Market Research July 05, 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.globenewswire.com/newsrelease/2019/07/05/1878769/0/en/Global-Plasma-Fractionation-Market-Will-Reach-USD-36-8-Billion-By-2025-Zion-Market-Research.html>
7. Hotchko M., Robert P. Recent market status and trends of fractionated plasma products // *Annals of Blood*. – 2018. – V. 3. – P. 19. <https://doi.org/10.21037/aob.2018.01.06>
8. World Health Organization (WHO). WHO model lists of essential medicines. Geneva, Switzerland: WHO; 2013 [cited 2015 Feb 18]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
9. Shima M., Hermans C., de Moerloose P. Novel products for haemostasis // *Haemophilia*. – 2014. – V. 20, Iss. 4, Special Issue: State of the Art: WFH 2014 World Congress. – P. 29–35. <https://doi.org/10.1111/hae.12413>
10. Guidance on plasma derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/706271/2010 / European Medicines Agency, July 2011. – P. 33 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
11. Зубкова Н. В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». – 2014. – С. 4–10 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://elibrary.ru/download/elibrary_22251159_16783730.pdf
12. Борщевський Г. І., Серединська Н. М. Можливість створення органопрепаратів на основі пептидних комплексів // *Фармац. журн.* – 2013. – № 5. – С. 58–67. Режим доступу: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/376>
13. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
14. Компендіум online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
15. Шурко Н., Вороняк М., Даниш Т. Препарати фактора згортання крові VIII та способи їх отримання // *Studia Biologica*. – 2014. – Т. 8, №1. – С. 197–204.
16. Перехрестенко П. М., Назарчук Л. В., Терещук Т. О. Плазма крові донорів: производство и использование в Украине // *Укр. мед. часопис*. – 2010. – № 3 (77). – С. 41–43.

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26. 08. 2005 r. № 426 (u redaktsii nakazu MOZ Ukrainy 23. 07. 2015 № 460) «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>
2. Liapunov M., Bezuhla O., Takhtaulova N. *ta in.* Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2020. – Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka. – Kyiv, MOZ Ukrainy, 2020. – 356 s.
3. Ulrich Jäger, Christine Chomienne, Jan Cools, Carin Smand. Blood disorders stepping into the limelight // *Haematologica*. – 2016. – V. 101, N 2. – P.101–103. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.142018>
4. Strengers P. F., Klein H. G. Plasma is a strategic resource // *Transfusion*. 2016. – V. 56. – P. 3133–3137. <https://doi.org/10.1111/trf.13913>
5. Burnouf T. Blood products: unmet needs for essential medicines // *The Lancet Haematology*. – 2019. – V. 6, Iss. 12. – P. e598–e599. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30217-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30217-0)
6. Global Plasma Fractionation Market Will Reach USD 36.8 Billion By 2025: Zion Market Research. Zion Market Research July 05, 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.globenewswire.com/newsrelease/2019/07/05/1878769/0/en/Global-Plasma-Fractionation-Market-Will-Reach-USD-36-8-Billion-By-2025-Zion-Market-Research.html>
7. Hotchko M., Robert P. Recent market status and trends of fractionated plasma products // *Annals of Blood*. – 2018. – V. 3. – P. 19. <https://doi.org/10.21037/aob.2018.01.06>
8. World Health Organization (WHO). WHO model lists of essential medicines. Geneva, Switzerland: WHO; 2013 [cited 2015 Feb 18]. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
9. Shima M., Hermans C., de Moerloose P. Novel products for haemostasis // *Haemophilia*. – 2014. – V. 20, Iss. 4, Special Issue: State of the Art: WFH 2014 World Congress. – P. 29–35. <https://doi.org/10.1111/hae.12413>
10. Guidance on plasma derived medicinal products. EMA/CHMP/BWP/706271/2010 / European Medicines Agency, July 2011. – P. 33 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plasma-derived-medicinal-products_en.pdf
11. Zubkova N. V. Byotekhnolohycheskye aspekty efektyvnoi y bezopasnoi pererabotky donorskoi plazmy: problemy y perspektivy // *Byopreparaty. Profylaktyka, dyahnostyka, lechenye*. – 2014. – S. 4–10 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: https://elibrary.ru/download/elibrary_22251159_16783730.pdf
12. Borschchevskiy H. I., Seredynska N. M. Mozhlyvist stvorennia orhanopreparativ na osnovi peptydnykh kompleksiv // *Farmats. zhurn.* – 2013. – № 5. – S. 58–67 Rezhym dostupu: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/376>
13. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua>
14. Compendium online [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://compendium.com.ua>
15. Shurko N., Voroniak M., Danysh T. Preparaty faktora zghortannia krovi VIII ta sposoby ikh otrymannia // *Studia Biologica*. – 2014. – T. 8, № 1. – S. 197–204.
16. Perekhrestenko P. M., Nazarchuk L. V., Tereshchuk T. O. Plazma krovy donorov: proyzvodstvo y yspolzovanye v Ukrainy. // *Ukr. med. chasopys*. – 2010. – № 3 (77). – S. 41–43.

Надійшла до редакції 5 липня 2020 р.

Прийнято до друку 15 липня 2020 р.

О. О. Салій (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
М. Е. Попова (<https://orcid.org/0000-0002-2579-0331>),
Т. А. Пальчевська (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
Г. В. Тарасенко (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>)

Київський національний університет технологій та дизайну

ДОСЛІДЖЕННЯ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ АСОРТИМЕНТУ БІОЛОГІЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ, ОТРИМАНІ З ПЛАЗМИ КРОВІ
ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

Ключові слова: біологічні лікарські засоби, імуноглобуліни, альбумін, концентрат факторів згортання, депротейнізований гемодериват

А Н О Т А Ц І Я

Зростання кількості пацієнтів, що хворіють на захворювання крові, такі як імунна недостатність, автоімунні та запальні захворювання, різноманітні вроджені порушення згортання крові, стимулює ріст на фармацевтичному ринку кількості препаратів для лікування цих захворювань. Забезпечення пацієнтів достатньою кількістю якісних, ефективних і безпечних препаратів, отриманих із крові, є важливим питанням, що може рятувати людські життя.

Метою роботи було виконати дослідження асортименту біологічних лікарських засобів, що містять діючі речовини, отримані з плазми крові людини та тварин, та проаналізувати сегмент цих препаратів на фармацевтичному ринку України станом на 2020 рік. Для дослідження цього сегмента препаратів було використано дані Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційнопошукової програми «Моріон» та класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online. У

роботі застосовано методи структурного, статистичного та графічного аналізу, а також проведено їх узагальнення та систематизацію.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України сегмент біологічних лікарських засобів, отриманих із плазми крові людини та тварин, представлений 100 торговельними найменуваннями, визначено, що 23% досліджуваного сегмента ринку займають препарати вітчизняного виробництва. Серед країн-імпортерів лідерами є Австрія (31%) та Швеція (13%). Аналіз номенклатури встановив, що найбільш розповсюдженими лікарськими формами препаратів є ліофілізовані порошки для розчинів для ін'єкцій та інфузій (52%) і розчини для ін'єкцій та інфузій (35%).

Виконаними дослідженнями встановлено, що діючою речовиною найбільшої частки препаратів плазми крові є фактор коагуляції крові людини VIII (36% від загального асортименту). Асортимент лікарських засобів, вироблених зі застосуванням плазми тваринного походження обмежений, становить лише 14% і представлений препаратами імунглобулінів (кінський, кроля) та лікарськими засобами, що містять депротейнізований діалізат із крові телят. Визначено відсутність вітчизняних технологій отримання PDMPs із плазми великої рогатої худоби за достатньої кількості поголів'я.

Отримані дані свідчать, що кров є стратегічною сировиною для виробництва широкого спектра лікарських засобів для лікування захворювань різної етіології і перебої в її постачанні можуть призвести до регіонального та глобального дефіциту основних PDMPs, тому розроблення лікарських препаратів вітчизняного виробництва на основі крові є актуальним та перспективним.

Е. А. Салий (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

М. Э. Попова (<https://orcid.org/0000-0002-2579-0331>),

Т. А. Пальчевская (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),

А. В. Тарасенко (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>)

Киевский национальный университет технологий и дизайна

ИССЛЕДОВАНИЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ АССОРТИМЕНТА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Ключевые слова: биологические лекарственные средства, иммуноглобулины, альбумин, концентрат факторов свертывания, депротейнизированный гемодериват

А Н Н О Т А Ц И Я

Увеличение количества пациентов, которые страдают такими заболеваниями как иммунная недостаточность, аутоиммунные и воспалительные заболевания, различные врожденные нарушения свертывания крови, стимулируют рост на фармацевтическом рынке количества препаратов для лечения этих заболеваний. Обеспечение пациентов достаточным количеством качественных, эффективных и безопасных препаратов, полученных из крови, является актуальным вопросом, который может спасти человеческие жизни.

Целью работы было провести исследование ассортимента биологических лекарственных средств, содержащих действующие вещества, полученные из плазмы крови человека и животных и проанализировать сегмент этих препаратов на фармацевтическом рынке Украины за 2020 год. Для исследования этого сегмента были использованы данные Государственного реестра лекарственных средств Украины, информационно-поисковой программы «Морион» и классификационной системы АТС электронного ресурса Compendium.online. В работе применены методы структурного, статистического и графического анализа, а также проведены их обобщение и систематизация.

Определено, что на фармацевтическом рынке Украины сегмент биологических лекарственных средств, полученных из плазмы крови человека и животных, представлен 100 торговыми наименованиями, из которых 23% исследуемого сегмента рынка занимают препараты отечественного производства. Среди стран-импортеров лидерами являются Австрия (31%) и Швеция (13%). Анализ номенклатуры установил, что наиболее распространенными лекарственными формами препаратов являются лиофилизированные порошки для растворов для инъекций и инфузий (52%) и растворы для инъекций и инфузий (35%).

Проведенными исследованиями установлено, что действующим веществом наибольшей доли препаратов крови является фактор свертывания крови человека VIII (36% от общего ассортимента). Ассортимент лекарственных средств, произведенных с применением плазмы животного происхождения ограничен, составляет лишь 14% и представлен препаратами иммуноглобулинов (конский, кролика) и лекарственными средствами, содержащими депротейнизованный диализат из крови телят. Определено отсутствие отечественных технологий получения PDMPs из плазмы крупного рогатого скота при достаточном количестве поголовья.

Полученные данные свидетельствуют, что кровь является стратегическим сырьем для производства широкого спектра лекарственных средств для лечения заболеваний различной этиологии и перебои в ее снабжении могут привести к региональному и глобальному дефициту основных PDMPs, поэтому разработка лекарственных препаратов отечественного производства на основе крови является актуальной и перспективной.

O. O. Saliy (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
M. E. Popova (<https://orcid.org/0000-0002-2579-0331>),
T. A. Palchevska (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),
G. V. Tarasenko (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>)

Kiev National University of Technology and Design

RESEARCH ON THE UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET OF THE RANGE OF BIOLOGICS DERIVED FROM HUMAN AND ANIMAL BLOOD PLASMA

Key words: biologic drugs, immunoglobulins, albumin, clotting factor concentrates, deproteinized hemoderivative

ABSTRACT

Increasing number of patients, who suffers from diseases such as immunodeficiency, autoimmune and inflammatory diseases, various congenital blood clotting disorders stimulate an increase in the pharmaceutical market in the number of drugs for treating these diseases. Providing high-quality, effective and safe drugs, obtained from blood is an urgent issue that can save lives.

The purpose of the work was to study the range of biological drugs containing active substances obtained from human and animal blood plasma and analyze the segment of these drugs on the pharmaceutical market of Ukraine for 2020. To study this segment, was used data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine, the information retrieval program «Morion» and the ATX classification system of the electronic resource Compendium.online. Research methods: structural, statistical, graphic, generalization and systematization.

Established, that the segment of biologic drugs, derived from human and animal blood plasma, at the Ukrainian pharmaceutical market, are represented by 100 trade names of drugs, where 23% of the studied market segment is occupied by domestic manufacturers. The leaders of importing countries are Austria (31%) and Sweden (13%). Analysis of the nomenclature found, that the most common drug dosage form are lyophilized powders for injection and infusion solution (52%) and solutions for injection and infusion (35%).

Studies have shown, that the active ingredient in the largest share of blood products is the coagulation factor of human blood VIII (36% of the total assortment). The range of drugs produced using plasma of animal origin is limited, makes up only 14% and is represented by preparations of immunoglobulins (horse, rabbit) and drugs containing deproteinization of dialysate from calf blood. The lack of domestic technologies for obtaining PDMPs from cattle plasma (RED) with a sufficient number of cattle was determined.

Obtained data show, that blood is a strategic raw material for the production of a wide range of drugs for the treatment of diseases of various etiologies, interruptions in the blood supply can lead to regional and global deficiency of the main PDMPs, therefore, the development of drugs based on blood is relevant and promising.

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

(Салій О. О.)

**ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БОРОТЬБИ З
ФАЛЬСИФІКАЦІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ****Ключові слова:** фальсифікація, лікарські засоби, анкетування, експертна оцінка, ефективність, фахівці фармаціїS. O. LEBED (<https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>),A. S. NEMCHENKO (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***EXPERT EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ANTI-COUNTERFEITING
OF MEDICINES IN UKRAINE****Key words:** falsification, medicines, questionnaires, expert evaluation, efficiency, specialists in pharmacy

Проблема розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) має давню історію, однак є вкрай актуальною й наразі. На попередження поширення ФЛЗ спрямовано багато міжнародних та національних законодавчих і нормативно-правових актів. Однак, незважаючи на активну протидію обігу ФЛЗ із боку міжнародних організацій і національних органів, вони постійно виявляються на фармацевтичному ринку. На жаль, неможливо оцінити обсяг ринку ФЛЗ через відсутність достовірних статистичних даних. Безумовно, масштаби фальсифікату в різних країнах суттєво відрізняються, але найбільш вразливими до фальсифікованих ЛЗ є країни, які мають низький та середній рівень достатку, райони конфліктів або цивільних заворушень, низький рівень роботи регуляторних органів, недосконалу законодавчу базу або неефективну систему кримінального правосуддя, високий рівень корупції, нераціональний доступ населення до ЛЗ [1, 2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, обіг ФЛЗ становить близько 10% світового ринку ліків. При цьому у регіонах, що розвиваються, питома вага підробок у загальному обігу ліків може сягати 70%, а серед економічно розвинутих країн – до 1% [3]. За неофіційними даними, близько 50% ЛЗ для продажу в мережі Інтернет є фальсифікованими, з 50 тис. онлайн-аптек близько 95% не відповідають вимогам законодавства [3].

В Україні питання фальсифікації ЛЗ набуває особливої актуальності, незважаючи на те, що вона відноситься до країн із жорсткою регуляторною системою: створена система забезпечення якості ЛЗ, нормативна база гармонізована зі світовими та європейськими нормами [4, 5].

Дослідженням сучасних проблем боротьби з фальсифікацією ліків в Україні присвячено роботи вітчизняних вчених, серед них: О. С. Соловйов, В. М. Толочко, О. П. Шматенко, І. А. Коваленко, Н. О. Тахтаулова та ін. Проте питанням оцінки стану та проблем щодо розповсюдження фальсифікованих ЛЗ не приділялося належної уваги.

Метою роботи є проведення оцінки ефективності боротьби з фальсифікацією ліків із використанням анкетного опитування фахівців Державної служби лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужби) України та її територіальних органів.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, а також вивчення думки фахівців Держлікслужби та її територіальних органів щодо проблем боротьби з фальсифіка-

цією ліків. Дослідження проводили з використанням методів анкетного опитування, систематизації та узагальнення.

Подібні пілотні опитування щодо проблем фальсифікації ЛЗ та обізнаності з ними було проведено у Швеції (серед лікарів екстреної допомоги та лікарів загальної практики) [6], Польщі (серед лікарів первинної медичної допомоги, медичних сестер та населення) [7, 8] та Монголії (серед населення) [9].

Результати дослідження та обговорення

Упродовж 2019–2020 рр. Національним фармацевтичним університетом було проведено Всеукраїнське анкетне опитування з метою вивчення думок фахівців Держлікслужби України та її територіальних органів щодо експертної оцінки ефективності боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ в Україні, а також напрямів з удосконалення методів їх виявлення. Проведення відбору респондентів здійснювали на основі цілеспрямованого їх вибору з урахуванням таких основних засад: формування статистично достовірної вибірки, а саме 10–15% кількість опитуваних від загальної чисельності фахівців Держлікслужби України та її територіальних органів; високий освітньо-кваліфікаційний рівень та наявність необхідного професійного стажу роботи таких фахівців.

В опитуванні брали участь 67 респондентів, як із центрального апарату Держлікслужби – 16 (23,88%), так і її територіальних органів – 51 (76,12%), практично з усіх областей України (таблиця). Як бачимо, майже 90% опитуваних мають рівень освіти не нижче спеціаліста (магістра), а також понад 73% мають стаж роботи у фармацевтичній галузі більше 10 років, що підтверджує високий освітньо-кваліфікаційний рівень та необхідний професійний стаж роботи. Аналіз наукових публікацій та практичний досвід із досліджуваної проблематики дав нам змогу розробити анкету, яка традиційно включала дані про респондентів, а також 29 запитань за двома розділами щодо оцінки стану та проблем боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ. Респондентам пропонували, залежно від запитань, від 3 до 11 варіантів відповідей, також передбачали варіанти – інша відповідь чи вагаюсь відповісти. Анкетування проводили шляхом особистого письмового опитування.

Т а б л и ц я

Аналіз показників, що характеризують респондентів

Показник	Кількість, осіб	Питома вага, %
<i>Посада</i>		
Головний спеціаліст	35	52,24
Керівна посада	23	34,33
Провідний фахівець	7	10,45
Завідувач лабораторії	2	2,99
<i>Стаж роботи на посадах у фармацевтичній галузі</i>		
До 1 року	1	1,49
Від 1 до 3 років	1	1,49
Від 3 до 5 років	4	5,97
Від 5 до 10 років	12	17,91
Від 10 до 15 років	11	16,42
Понад 15 років	26	38,81
Понад 20 років	12	17,91
<i>Рівень державного управління за місцем роботи</i>		
Загальнодержавний	16	23,88
Регіональний	51	76,12

Показник	Кількість, осіб	Питома вага, %
<i>Освіта</i>		
Кандидат наук	3	4,48
Магістр (спеціаліст)	60	89,55
Бакалавр	2	2,99
Молодший спеціаліст	2	2,99
<i>Вік респондентів</i>		
21–30 років	2	2,99
31–40 років	15	22,39
41–50 років	29	43,28
51–60 років	18	26,87
Більше 60 років	3	4,48

До найважливіших пріоритетів державної політики, що дають змогу підвищити ефективність боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ліків, більшість респондентів віднесли: удосконалення системи державного контролю якості ЛЗ – 74,63%, посилення відповідальності за фальсифікацію ЛЗ – 73,13%, впровадження міжнародних стандартів належних практик у всіх сферах фармацевтичної діяльності, зокрема GPP – 35,82% (рис. 1).

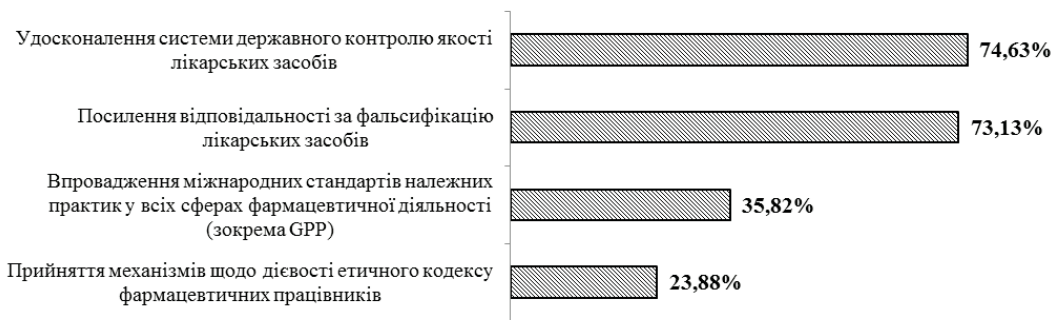


Рис. 1. Результати опитування фахівців на питання «Які найважливіші пріоритети державної політики у боротьбі з розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів?»

Як бачимо з таблиці, у дослідженні брали участь фахівці з великим стажем роботи у фармацевтичній галузі (понад 73% опитуваних мають стаж роботи понад 10 років) і переважна більшість респондентів в опитуванні вказала на необхідність удосконалення системи державного контролю якості ЛЗ – 74,63%. У зв'язку з цим подальше дослідження було присвячено оцінюванню роботи Держлікслужби України та її територіальних органів із питань попередження обігу фальсифікованих ЛЗ. За результатами опитування, роботу Держлікслужби із зазначених питань респонденти оцінили як ефективну, але є окремі проблеми – 67,16%, в цілому, як ефективну – 31,34% (рис. 2).

Дещо нижчі оцінки щодо ефективності роботи з питань попередження обігу фальсифікованих ЛЗ одержали від респондентів територіальні органи Держлікслужби України, а саме: ефективну, але є окремі проблеми – 76,12%, в цілому, як ефективну – 20,90%, не ефективну – 2,99%.

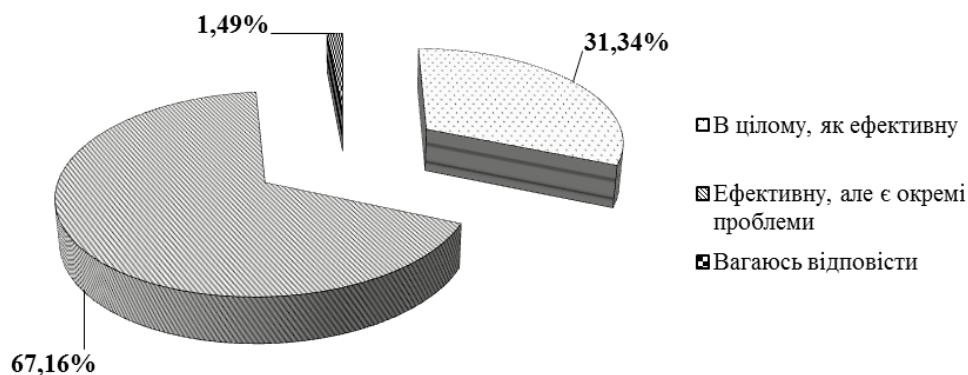


Рис. 2. Результати опитування фахівців на питання «Як Ви оцінюєте роботу Держлікслужби з питань попередження обігу фальсифікованих лікарських засобів?»

До ключових завдань проведеного нами опитування, на нашу думку, слід віднести оцінку та визначення найефективніших напрямів та методів, які слід застосовувати для виявлення фальсифікованих ліків під час інспектування. Стосовно визначення ефективних напрямів інспектування аптек, більшість респондентів на перше місце поставили – скасування попередження про планові інспекційні перевірки (86,57%), на друге та третє – спрощення процедури перевірок при наявності скарг споживачів (без додаткових погоджень) – 64,18%, й запровадження права проведення «контрольних закупівель» ЛЗ інспекторами (56,72%) відповідно.

Особливу актуальність в опитуванні мало питання щодо визначення ефективних методів, які доцільно застосовувати для виявлення фальсифікованих ЛЗ під час інспектування. Одержані результати подано на рис. 3. Як бачимо, найбільші рейтинги мають чотири методи, а саме: сканування 2-d штрих-кодів за допомогою спеціального обладнання та програмного забезпечення – 79,10%, детальне вивчення супровідних документів – 53,73%, уважний візуальний огляд упаковок – 47,76%, використання мобільних спектрометрів, які дають змогу ідентифікувати ЛЗ без розкриття упаковок – 35,82%. Важливо відзначити ефективність застосування в сучасній міжнародній практиці досить розповсюдженого методу сканування 2-d штрих-кодів, якому переважна більшість респондентів віддала перевагу.

На наступному етапі дослідження було проведено оцінювання та визначено найбільш важливі інструменти, які дають змогу мінімізувати проблему обігу фальсифікованих ліків. Одержані результати анкетування за цим питанням наведено на рис. 4.

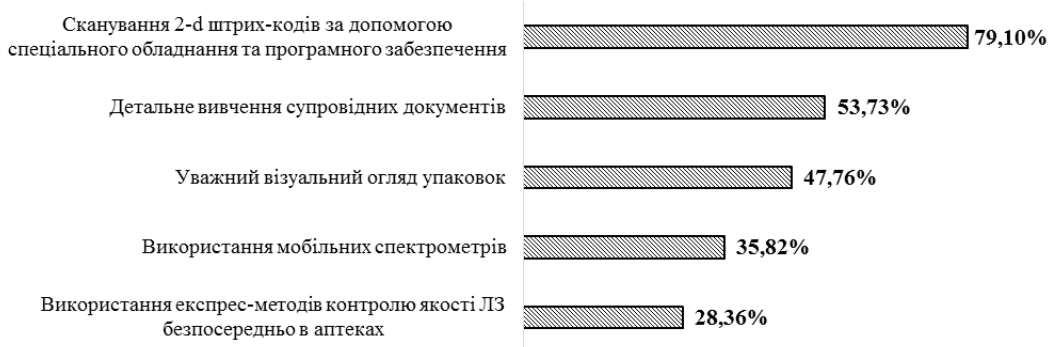


Рис. 3. Результати опитування фахівців на питання «Які методи слід застосовувати найбільше для виявлення фальсифікату під час інспектування?»

Перші три лідируючі позиції, на які вказали більшість респондентів, є досить вагомими, а саме: суттєве посилення повноважень регуляторного органу (за прикладом FDA) – 70,15%, посерійний незалежний контроль якості ввезених та вироблених ЛЗ і АФІ – 64,18%, посилення відповідальності за допуск на фармацевтичний ринок ЛЗ із недоведеною ефективністю – 59,70%.

На нашу думку, заслуговують на увагу оцінки респондентів стосовно інструментів боротьби з фальсифікатом імпортованих ліків: дозвіл на імпорт ЛЗ лише з країн із добре регульованою системою (наприклад, членів PIC/S) – 31,34%, а також запровадження «паралельного імпорту» – усього 1,49%. Тобто, переважна більшість експертів, що працюють у системі контролю якості лікарських засобів, із недовірою відносяться до запровадження «паралельного імпорту» ЛЗ у країну як елемента зменшення проблеми фальсифікації.

На заключному етапі анкетування нами було проведено оцінювання інформаційних потреб фахівців стосовно проблем фальсифікації ЛЗ. Як бачимо з рис. 5, найвищі рейтинги від респондентів одержали такі напрями: про світовий досвід розвитку галузі охорони здоров'я – 47,76%, думки авторитетних фахівців – 38,81%, про зміни в законодавстві – 35,82%.



Рис. 4. Результати опитування фахівців на питання «Які з наведених інструментів дозволяють зменшити проблему обігу фальсифікованих ліків?»

Цікаво, що на питання «Чи потрібне науково-практичне обґрунтування конкретних механізмів запобігання поширенню фальсифікованих ЛЗ?» більшість респондентів (83,58%) відповіли – так, що свідчить про перспективність подальших наукових досліджень із вказаного напрямку.

Найчастіше респонденти роботи з питань контролю якості та попередження фальсифікації ЛЗ користуються інформацією, яка розміщена на сайті Держлікслужби України – 94,03%, щотижневик «Аптека» – 65,67%, журнал «Фармацевт-практик» – 17,91%, портал Pharma.net.ua – 13,43%, журнал «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації» – 7,46%.

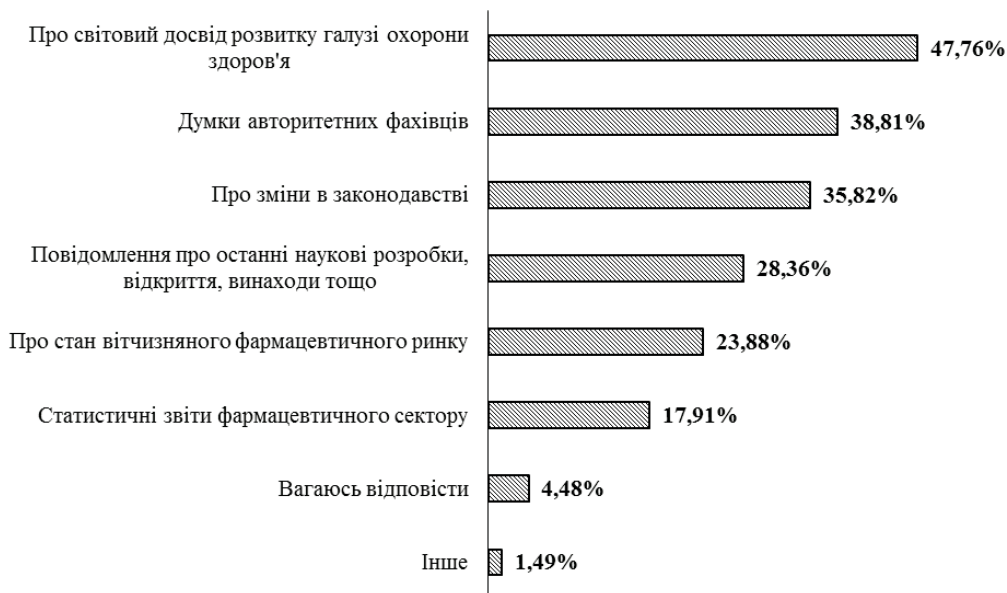


Рис. 5. Результати опитування фахівців на питання «Якої інформації щодо проблеми фальсифікації ліків Вам бракує у повсякденній роботі?»

Слід відзначити, що останнім часом Держлікслужба надає особливо важливого значення розвитку та інформаційному наповненню власного порталу, чим і пояснюється «інформаційне лідерство» в опитуванні. Разом із тим, наукові фахові видання, на жаль, зайняли в опитуванні останні місця. Одночасна зацікавленість експертів, що взяли участь в опитуванні, думкою авторитетних фахівців-науковців, необхідність науково-практичного обґрунтування механізмів запобігання поширенню ФЛЗ та низька поінформованість науковими публікаціями у фахових виданнях говорить про необхідність зробити їх максимально доступними для фахівців системи контролю якості ЛЗ (запровадження публікацій із відкритим доступом, спрощення пошуку, архів публікацій на сайті, популяризація видання тощо).

Науковці в своїх публікаціях доходять висновків, що як і фахівцям у галузі охорони здоров'я, так і безпосередньо споживачам бракує знань та інформації з проблематики фальсифікації ЛЗ.

В и с н о в о к

За результатами Всеукраїнського анкетного опитування фахівців Держлікслужби України та її територіальних органів було встановлено, що найважливішими пріоритетами державної політики, що дають змогу підвищити ефективність боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ліків, більшість респондентів вважають удосконалення системи державного контролю якості ЛЗ – 74,63% та посилення відповідальності за фальсифікацію ЛЗ – 73,13%. Роботу зазначених державних органів управління з питань попередження обігу та боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ЛЗ респонденти оцінили як ефективну, але є окремі проблеми. Переважна більшість респондентів віднесла до найефективніших напрямів та методів інспектування аптек: скасування попередження про планові інспекційні перевірки – 86,57%, а також метод сканування 2-d штрих-кодів за допомогою спеціального обладнання та програмного забезпечення – 79,10%. До найважливіших інструментів, які дають змогу мінімізувати проблему обігу фальсифікованих ліків, респонденти віднесли суттєве посилення повноважень регуляторного органу (за прикладом FDA) – 70,15%. Оцінка

інформаційних потреб у фахівців стосовно проблем фальсифікації ЛЗ виявила актуальні напрями, за якими бракує інформації: світовий досвід, останні наукові розробки, відкриття, винаходи, думки авторитетних фахівців та зміни в законодавстві. Також встановлено найбільш затребувані інформаційні ресурси – сайт Держлікслужби України та щотижневик «Аптека».

Список використаної літератури

1. Демченко І. С., Соловйов О. С. Попередження поширення фальсифікованих лікарських засобів на міжнародному та національному рівнях. – К.: ТОВ «Новий друк», 2014. – 128 с.
2. Соловйов О. С. Міжнародний механізм протидії фальсифікації медичної продукції як засіб підвищення якості у фармації України // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2019. – № 3 (59). – С. 28–34.
3. Толочко В., Медведєва Ю. Вивчення досвіду Європейського Союзу щодо боротьби з фальсифікованими лікарськими засобами, які реалізуються через інтернет-аптеки // Фармац. кур'єр. – 2012. – № 2. – С. 16–19.
4. Шматенко О. П., Голуб А. Г., Руденко В. В. та ін. Проблеми розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів та шляхи їх вирішення // Військова медицина України. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 86–90.
5. Коваленко І. А. Фальсифікація та обіг фальсифікованих лікарських засобів: кримінально-правове дослідження: монографія / Наук. ред. С. Л. Стрельцова. – Одеса: Видавничий дім «Гельветика», 2018. – 232 с.
6. Funestrland H., Liu R., Lundin S., Troein M. Substandard and falsified medical products are a global public health threat. A pilot survey of awareness among physicians in Sweden // J. Public. Health (Oxf). – 2019. – V. 41, N 1. – P. e95–e102. Published online 2019 Apr 11. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy092>. PMID: PMC6459355. PMID: 29860331.
7. Januszewicz P., Wolan M., Sobolewski M. et al. Counterfeit medicines in Poland: opinions of primary healthcare physicians, nurses and lay persons // JCN. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04166.x>
8. Binkowska-Bury M., Wolan M., Januszewicz P. et al. What Polish hospital healthcare workers and lay persons know about counterfeit medicine products? // Central Eur. J. Public Health. – 2012. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3727>
9. Daariimaa Khurelbat, Gereltuya Dorj, Enkhtuul Bayarsaikhan et al. Prevalence estimates of substandard drugs in Mongolia using a random sample survey // Springerplus. – 2014. – V. 3. – P. 709. Published online 2014 Dec 2. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-709>. PMID: PMC4265637. PMID: 25525570.

References

1. Demchenko I. C., Soloviov O. C. Poperedzhennia poshyrennia falsyfikovanykh likarskykh zasobiv na mizhnarodnomu ta natsionalnomu rivniakh. – K.: TOV «Novyi druk», 2014. – 128 s.
2. Soloviov O. S. Mizhnarodnyi mekhanizm protydii falsyfikatsii medychnoi produktsii yak zasib pidvyshchennia yakosti u farmatsii Ukrainy // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti u farmatsii. – 2019. – № 3 (59). – S. 28–34.
3. Tolochko V., Medvedieva Yu. Vyvchennia dosvidu Yevropeiskoho Soiuzu shchodo borotby z falsyfikovanymy likarskymy zasobamy, yaki realizovuiutsia cherez internet apteky // Farmats. kurier. – 2012. – № 2. – S. 16–19.
4. Shmatenko O. P., Holub A. H., Rudenko V. V. ta in. Problemy rozpovsiudzhennia falsyfikovanykh likarskykh zasobiv ta shliakhy yikh vyrishennia // Viiskova medytsyna Ukrainy. – 2018. – Т. 18, № 3. – S. 86–90.
5. Kovalenko I. A. Falsyfikatsiia ta obih falsyfikovanykh likarskykh zasobiv: kryminalno-pravove doslidzhennia : monohrafiia / Nauk. red. Ye. L. Streltsova. – Odessa: Vydavnychiy dim «Helvetyka», 2018. – 232 s.
6. Funestrland H., Liu R., Lundin S., Troein M. Substandard and falsified medical products are a global public health threat. A pilot survey of awareness among physicians in Sweden // J. Public. Health (Oxf). – 2019. – V. 41, N 1. – P. e95–e102. Published online 2019 Apr 11. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy092>. PMID: PMC6459355. PMID: 29860331.
7. Januszewicz P., Wolan M., Sobolewski M. et al. Counterfeit medicines in Poland: opinions of primary healthcare physicians, nurses and lay persons // JCN. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04166.x>
8. Binkowska-Bury M., Wolan M., Januszewicz P. et al. What Polish hospital healthcare workers and lay persons know about counterfeit medicine products? // Central Eur. J. Public Health. – 2012. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3727>
9. Daariimaa Khurelbat, Gereltuya Dorj, Enkhtuul Bayarsaikhan et al. Prevalence estimates of substandard drugs in Mongolia using a random sample survey // Springerplus. – 2014. – V. 3. – P. 709. Published online 2014 Dec 2. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-709>. PMID: PMC4265637. PMID: 25525570.

Надійшла до редакції 4 липня 2020 р.

Прийнято до друку 20 липня 2020 р.

С. О. Лебедь (<https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>),

А. С. Немченко (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЭКСПЕРТНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ БОРОТЬБИ З ФАЛЬСИФІКАЦІЄЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: фальсифікація, лікарські засоби, анкетування, експертна оцінка, ефективність, фахівці фармації

А Н О Т А Ц І Я

Офіційна статистика щодо обігу фальсифікованих лікарських засобів суттєво зменшує рівень довіри не тільки до фахівців фармації, а й до системи охорони здоров'я та навіть до інших державних інституцій. Усі зацікавлені сторони, від науковців до політиків, вказують на значні наслідки такої ситуації для системи охорони здоров'я. Актуальність та складність проблем боротьби з фальсифікацією лікарських засобів потребує експертної оцінки фахівців фармації.

Метою роботи є проведення оцінювання ефективності боротьби з фальсифікацією ліків із використанням анкетного опитування фахівців Державної служби лікарських засобів та контролю за наркотиками України та її територіальних органів.

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, а також вивчення думки фахівців Державної служби лікарських засобів та її територіальних органів щодо проблем боротьби з фальсифікацією ліків. Дослідження проводили з використанням методів анкетного опитування, систематизації та узагальнення.

За результатами опитування, роботу Держлікслужби України та її територіальних органів із питань попередження обігу фальсифікованих лікарських засобів респонденти оцінили як ефективну, але є окремі проблеми – 67,16% і 76,12%; в цілому, як ефективну – 31,34% і 20,90% відповідно. Оцінювання напрямів інспектування аптек свідчить, що більшість респондентів на перше місце поставили скасування попередження про планові інспекційні перевірки (86,57%), на друге та третє – спрощення процедури перевірок при наявності скарг споживачів (без додаткових погоджень, 64,18%) й запровадження права проведення «контрольних закупівель» лікарських засобів інспекторами (56,72%) відповідно. До ефективних методів, які доцільно застосовувати для виявлення фальсифікованих лікарських засобів було віднесено: сканування 2-d штрих-кодів за допомогою спеціального обладнання та програмного забезпечення (79,10%), детальне вивчення супровідних документів (53,73%), уважний візуальний огляд упаковок (47,76%). За результатами експертної оцінки встановлено найбільш важливі інструменти, які дають змогу мінімізувати проблему обігу фальсифікованих ліків: суттєве посилення повноважень регуляторного органу (за прикладом FDA) – 70,15%, посерійний незалежний контроль якості ввезених та вироблених лікарських засобів і активних фармацевтичних інгредієнтів – 64,18%, посилення відповідальності за допуск на фармацевтичний ринок лікарських засобів із недоведеною ефективністю – 59,70%.

За результатами експертної оцінки фахівців фармації було встановлено найважливіші пріоритети державної політики, що дають змогу підвищити ефективність боротьби з розповсюдженням фальсифікованих ліків, а саме удосконалення системи державного контролю якості та посилення відповідальності за фальсифікацію лікарських засобів.

С. А. Лебедь (<https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>),

А. С. Немченко (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БОРЬБЫ С ФАЛЬСИФИКАЦИЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: фальсификация, лекарственные средства, анкетирование, экспертная оценка, эффективность, специалисты фармации

А Н Н О Т А Ц И Я

Официальная статистика по обращению фальсифицированных лекарственных средств существенно уменьшает уровень доверия пациентов не только к специалистам фармации, но и к системе здравоохранения и даже к другим государственным институтам. Все заинтересованные стороны, от ученых до политиков, указывают на значительные последствия такой ситуации для системы здравоохранения. Актуальность и сложность проблем борьбы с фальсификацией лекарственных средств требует проведения экспертной оценки специалистов фармации.

Целью работы является проведение оценки эффективности борьбы с фальсификацией лекарств с использованием анкетного опроса специалистов Государственной службы лекарственных средств и контроля за наркотиками Украины и ее территориальных органов.

Объектом исследования стали научные публикации, а также изучение мнения специалистов Государственной службы лекарственных средств и ее территориальных органов по проблемам борьбы с фальсификацией лекарств. Исследование проводили с использованием методов анкетного опроса, систематизации и обобщения.

По результатам опроса работу Гослекслужбы Украины и ее территориальных органов по вопросам предупреждения оборота фальсифицированных лекарственных средств респонденты оценили как эффективную, но есть отдельные проблемы – 67,16% и 76,12%; в целом, как эффективную – 31,34% и 20,90% соответственно. Оценка направлений инспектирования аптек показала, что большинство

респондентов на первое место поставили отмену предупреждения о плановых инспекционных проверках (86,57%), на второе и третье – упрощение процедуры проверок при наличии жалоб потребителей (без дополнительных согласований, 64,18%) и введение права проведения «контрольных закупок» лекарственных средств инспекторами (56,72%) соответственно. К эффективным методам, которые целесообразно применять для выявления фальсифицированных лекарственных средств, были отнесены: сканирование 2-d штрих-кодов с помощью специального оборудования и программного обеспечения – 79,10%, детальное изучение сопроводительных документов – 53,73%, внимательный визуальный осмотр упаковок – 47,76%. По результатам экспертной оценки установлены наиболее важные инструменты, которые позволяют минимизировать проблему обращения фальсифицированных лекарств: существенное усиление полномочий регуляторного органа (по примеру FDA) – 70,15%, посерийный независимый контроль качества ввозимых и производимых лекарственных средств и активных фармацевтических ингредиентов – 64,18%, усиление ответственности за допуск на фармацевтический рынок лекарственных средств с не доказанной эффективностью – 59,70%.

По результатам экспертной оценки специалистов фармации были установлены важнейшие приоритеты государственной политики, позволяющие повысить эффективность борьбы с распространением фальсифицированных лекарств, а именно совершенствование системы государственного контроля качества и усиления ответственности за фальсификацию лекарственных средств.

S. O. Lebed (<https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>),
A. S. Nemchenko (<https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

EXPERT EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ANTI-COUNTERFEITING OF MEDICINES IN UKRAINE

Key words: falsification, medicines, questionnaires, expert evaluation, efficiency, specialists in pharmacy

A B S T R A C T

Official statistics of the counterfeit medicines circulation significantly reduces the level of patient confidence not only to pharmacy specialists, but also to the healthcare system and even other government institutions. All stakeholders, from academics to politicians, point to the significant implications of this situation for the healthcare system. The relevance and complexity of the problems of combating the falsification of medicines requires an expert assessment of pharmacy specialists.

The aim of the work is to evaluate the effectiveness of the anti-counterfeiting of medicines using a questionnaire of specialists of the State Service of Ukraine on Medicines and Drug Control and its territorial bodies.

The object of the research was scientific publications, as well as the study of the opinions of specialists of the State Service of Ukraine on Medicines and Drug Control and its territorial bodies on the problems of anti-counterfeiting of medicines. The study was conducted using questionnaire survey methods, systematization and generalization.

According to the results of the survey, respondents rated the work of the State Service of Ukraine and its territorial bodies on the prevention of the sale of counterfeit drugs as effective, but there are some problems – 67.16% and 76.12%; in general, as effective – 31.34% and 20.90% respectively. An assessment of the directions of inspection of pharmacies has showed that the majority of respondents to the first place belonged – the cancellation of a note of warning about planned inspection (86.57%), to the second and third – simplification of the inspection procedure in the presence of consumer complaints (without additional approvals), 64.18% and the introduction of the right to conduct «test purchases» of medicines by inspectors (56.72%), respectively. Effective methods that are appropriate to use to identify counterfeit drugs included: scanning 2-d barcodes using special equipment and software – 79.10%, a detailed study of supporting documents – 53.73%, a careful visual inspection of packages – 47.76%. Based on the results of the expert evaluation, the most important tools were established that minimize the problem of counterfeit medicines circulation: a significant increase in the powers of the regulatory body (according to the FDA) – 70.15%, independent serial quality control of imported and manufactured drugs and APIs – 64.18%, strengthening responsibility for admission to the pharmaceutical market of drugs with unproven effectiveness – 59.70%.

According to the results of an expert evaluation of the pharmacy specialists, the most important priorities of state policy were established, that allows to increase the effectiveness of the medicines' anti-counterfeiting, namely improving the system of state quality control and strengthening the responsibility for falsification of medicines.

Електронна адреса для листування з авторами: asnetchenko@ukr.net

(Немченко А. С.)

ВИВЧЕННЯ СТАНУ ГОТОВНОСТІ ЗАКЛАДІВ ТА ПІДРОЗДІЛІВ МЕДИЧНОГО ПОСТАЧАННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ЛОГІСТИКИ

Ключові слова: Збройні Сили України, логістичне забезпечення, медичне постачання, інформаційна система

М. V. BILOUS¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),

О. А. RYZHOV² (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),

О. P. SHMATENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

² Zaporizhzhia State Medical University

STUDYING THE STATE OF READINESS OF INSTITUTIONS AND UNITS OF MEDICAL SUPPLY OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE FOR THE IMPLEMENTATION OF LOGISTICS INFORMATION SYSTEM

Key words: Armed Forces of Ukraine, logistical support, medical supply, information system

Основою стратегічного розвитку України на наступні роки є курс на інтеграцію до Європейського Союзу та Північноатлантичного Альянсу. Так, одним з завдань, визначеному Стратегічним оборонним бюлетенем, є необхідність у створенні інформаційної системи управління оборонними ресурсами DRMIS, до складу якої входить інформаційна система управління логістичним забезпеченням (логістикою), яка має відповідати стандартам, доктринам і рекомендаціям НАТО [1, 10]. Відповідно до наказу Міністерства оборони України (МОУ) від 11. 10. 2016 № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України», медичне забезпечення є невід'ємною підсистемою загальної системи логістичного забезпечення Збройних Сил (ЗС) України [2]. Отже, проблема впровадження інформаційної системи для реалізації ефективного логістичного управління потоковими процесами у медичній службі ЗС України та набуття нею функціональної сумісності з медичними службами збройних сил країн-членів Альянсу є актуальною та потребує детального вивчення.

Аналіз сучасних досліджень і публікацій свідчить про те, що багато вчених, як вітчизняних, так і зарубіжних, присвятили свої праці розробці методологічних основ щодо створення та впровадження автоматизованої системи управління логістичним забезпеченням у збройні сили, а також інформаційної складової державного управління у сфері безпеки і оборони. Серед них – вітчизняні науковці, а саме: В. Ф. Педан, В. В. Беляченко, О. А. Романченко (2018) [3], І. В. Павловський, В. В. Твердохлібов, О. М. Башкиров (2017) [4], А. В. Зозуля (2017) [5], О. Г. Бондаренко, Л. Ф. Товма, Р. В. Нестеренко, О. Г. Касім (2018) [6], І. Ю. Гаврилюк, О. Й. Мацько, В. О. Дачковський (2019) [7], а також зарубіжні вчені: Miroslav Pecina та Roman Dufek (2016) [8], Moshe Kress (2016) [9], Szabados Janos Jozsef (2018) [10] та інші. Розгляд питання використання інформаційної системи логістики LOGFAS в ЗС України здійснювався в окремих публікаціях І. Ю. Гаврилюка, М. Ю. Степанюка, І. П. Сініцина, О. В. Котелі (2018) [11].

Водночас, проведений аналіз свідчить, що науковцями досліджено різні аспекти цієї проблеми, проте без належної уваги залишається система медичного постачання

у єдиній системі логістичного забезпечення ЗС України у контексті впровадження інформатизації логістичних процесів. Поряд з тим, до теперішнього часу не вивчено стан готовності закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України до впровадження інформатизації логістичних процесів, що і зумовило актуальність цього дослідження.

Таким чином, вивчення стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України до впровадження інформаційної системи логістики методом експертного опитування стало **метою** нашого дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети дослідження проведено аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури, чинної нормативно-правової бази України, результатів експертного опитування. Під час виконання дослідження використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, експертного опитування, порівняння, узагальнення, математично-статистичний та графічного моделювання.

Етапами виконання нашого дослідження були наступні:

- збір інформації від експертів (респондентів) – осіб, що є представниками органу управління медичної служби ЗС України, відповідних закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України. Метод збору інформації – експертне опитування (заочне анонімне анкетування);

- узагальнення результатів експертного опитування задля одержання об'єктивної інформації щодо сучасного рівня узгодженості до впровадження інформатизації логістичних процесів у систему медичного постачання ЗС України;

- аналіз результатів експертного опитування з визначення стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання до впровадження інформаційної системи логістичного управління медичним постачанням ЗС України.

Результати дослідження та обговорення

Одним із необхідних кроків у напрямі впровадження інформаційних технологій та інструментарію цифрової логістики у логістичне управління медичним постачанням ЗС України є дослідження стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України до впровадження зазначених процесів. Для цього враховано емпіричний досвід фахівців (експертів), які задіяні у системі постачання медичного майна закладам та підрозділам ЗС України. Оскільки вони безпосередньо задіяні у створенні єдиної ефективної системи логістичного забезпечення медичним майном ЗС України. Як експерти виступали військовослужбовці та працівники ЗС України, характеристику їх інформаційної групи та належність до складових системи медичного постачання ЗС України подано в таблиці.

Отже, найбільший відсоток експертів представлений групою 3 – 38%, далі група 4 – 16%, група 6 – 15%, 11 – 12%. Інші групи мають відсоток менше 10. Професійна характеристика експертів за рівнем освіти підтверджує їх якісний підбір, так як 96% із них мають вищу освіту. Також при доборі експертів враховували багато чинників: займана посада, вік, стаж роботи в даній галузі, освіта, деякі з них проаналізовано вище. Дуже істотними якостями експерта є набута практика, адже експерти так чи інакше зацікавлені в дослідженні проблеми, яка аналізується. Це відслідковується при аналізі добору експертів з урахуванням займаних посад. Найбільший відсоток займають військовослужбовці на посаді провізора – 22%, 11% – начальники відділень медичного постачання (ВМКЦ, ВГ), 7% – командири військових частин (МС, ЦФТЗ МТіМ НЗ), по 5% – начальники відділення зберігання медичного майна (МС, ЦФТЗ МТіМ НЗ). Майже однаковий відсоток (з 4% до 1%) становлять інші задіяні в опитуванні респонденти.

Інформаційна характеристика експертів

Найменування ознаки		Інформаційна група	Код групи
Складові системи медичного постачання в Збройних Силах України	Орган управління медичною службою	Командування медичних Сил	1
	Заклади медичного постачання	Центральні медичні склади МО України	2
		Медичні склади (МС) МО України	3
		Центри формування та зберігання медичної техніки та майна непорушних запасів (ЦФТЗ МТіМ НЗ)	4
	Підрозділи медичного постачання	Відділи (відділення) медичного постачання Військово-медичних клінічних центрів (ВМКЦ) регіонів	5
		Фармацевтичні центри (аптеки) ВМКЦ регіонів	6
		Відділення зберігання медичного майна військових госпіталів (ВГ)	7
		Аптеки ВГ	8
		Групи медичного постачання (пересувні) ВМГ	9
		Аптеки військових частин	10
		Відділи (відділення) медичного постачання бригади	11

Таким чином, група експертів забезпечена спеціалістами, які мають вищу та середню фармацевтичну освіту, досвід роботи і високу кваліфікаційну категорію.

Запропонована анкета містила блоки запитань, пов'язаних між собою логічними зв'язками і переходами. В анкету було включено питання щодо окремих аспектів практичної реалізації інформаційної логістики в управлінні медичним постачанням ЗС України. Результати відповідей на запитання анкети є дані, які представлені у номінальній шкалі, тобто такі, що можна вважати описовими, для показників якої існують лише порівняння типу «те саме – різне», але не можливі арифметичні дії. Тобто не можна вираховувати кількісні вибіркові характеристики на кшталт середнього, моди, медіани та ін., адже у одиниць номінальної шкали відсутня еквідистантність між діленнями. Для їх статистичної обробки застосовують метод частотного аналізу, який ґрунтується на частоті появи певних ознак, що досліджуються у загальній їх кількості. Дані в номінальній шкалі можна проаналізувати за допомогою стовпчикової або кругової діаграм, з відсотковими показниками кожної ознаки. Спираючись на вищевказане, для даних у номінальній шкалі неможливо обрахувати мінімальну кількість спостережень у сукупності за формулою розрахунку, адже для номінальних шкал не можливе обчислення середніх значень.

Однак, зі спеціалізованої літератури [12] відомо, що вважають достатнім для отримання статистично достовірних висновків кількість спостережень у сукупності не менше 100. За такої кількості спостережень, які беруться до уваги, можна нехтувати видом розподілу даних, які розглядають. Втім, необхідно враховувати рівень значущості, достатній для даного виду досліджень. Для соціологічних, біологічних, медичних досліджень зазвичай обирають рівень значущості, що дорівнює 0,05 ($P = 0,05$). Користуючись методикою К. О. Отдельнової [13], спираючись на обраний рівень значущості 0,05 та потрібний рівень точності дослідження – «Середня точність» – за таблицею визначення об'єму вибірки знаходимо достатню кількість спостережень – 100.

Отже, всього нами було отримано та опрацьовано 103 анкети експертів – осіб, що працюють у закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України. Загальна

кількість закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України є інформацію з обмеженим доступом, тому у відкритій публікації ці дані не наведено. Відповіді на запитання анкети мають також дихотомічні значення, таким чином, результатами анкетування стали підрахункові показники – накопичена частота відповідей «1» і «2» у варіантах відповідей учасників. За допомогою функції статистичної обробки даних програми Microsoft Excel була обрахована кількість певних відповідей та відносна частка відповідей за варіантами для кожного запитання анкети.

Це дослідження проводили з урахуванням основних положень ICH/GCH та принципів Хельсинської декларації (1964) із біомедичних досліджень із дотриманням етичних принципів і рекомендацій із залученням людей, як суб'єктів, викладених в Бельмонтської доповіді (1979), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України. Дизайном досліджень передбачено дотримання принципів пошани особи респондента, концепцію інформованої згоди, врахування переваги користі над ризиком шкоди і інших етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження.

Під час проведення цього дослідження також було дотримано принципів конфіденційності згідно з Законом України «Про захист персональних даних» від 01. 06. 2010 № 2297-VI (із змінами і доповненнями). Узагальнені дані за результатами проведеного дослідження не містять ніякої ідентифікації стосовно експерта.

Результати підрахунків за питанням щодо основних форм документообігу з обліку медичного майна у закладах та підрозділах медичного постачання подано на рис. 1, де респонденти надали відповіді, які розподілилися таким чином: «Паперові» – 45% від загальної кількості відповідей, «Електронні» – 13%, «Змішана форма» – 42%.

Тобто, значно переважають паперова та змішана форми обліку медичного майна над електронною. Також експертами відзначено, що для певних форм документів має місце їх дублювання, що потребує витрат додаткового часу, а на тих робочих місцях, де відбувається паперовий документообіг (45%) персональні комп'ютери відсутні взагалі.

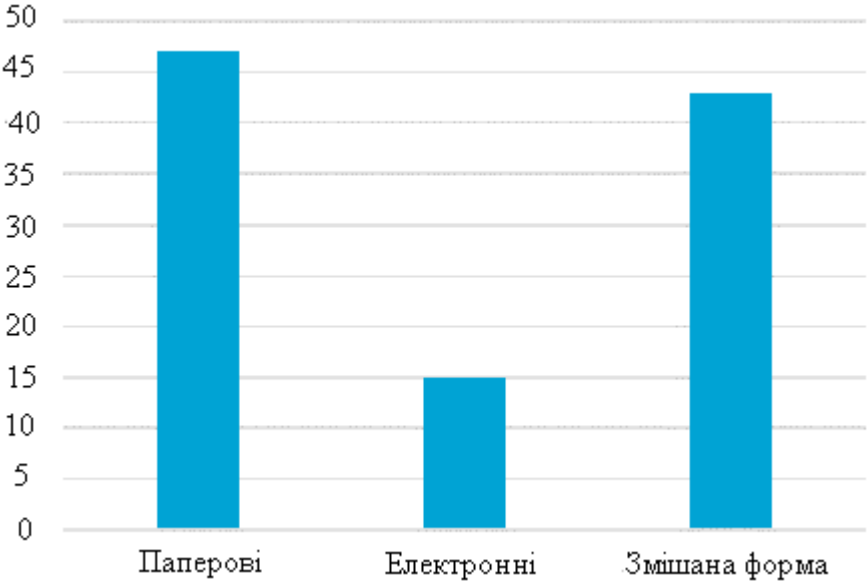


Рис. 1. Основні форми ведення обліку медичного майна у закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України (за результатами експертного опитування)

На запитання, щодо засобів автоматизації процесів обліку медичного майна, які на даний час використовують у закладах та підрозділах медичного постачання, переважна більшість респондентів (53%) відзначила, що такі системи не використовують, 36% вказали тільки персональний комп'ютер. Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що є необхідність у розробленні та впровадженні програми для автоматизації процесів обліку медичного майна для потреб медичної служби ЗС України.

На запитання «Чи на Вашому робочому місці є оргтехніка, персональний комп'ютер, підключений до локальної мережі або мережі Інтернет» 54% вказали, що ні, 46% – так. Отже, є актуальним впровадження локальної та глобальної комп'ютерних мереж у професійну діяльність особового складу закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України.

Питання «Чи використовується в Вашому закладі (підрозділі) медичного постачання інформаційні технології (електронна пошта, електронні бази даних, «хмарні» сховища для зберігання інформації тощо)?» показало, що респонденти надають перевагу двом можливим відповідям з шести запропонованих. У відсоткових значеннях відповіді набрали 40% (електронна пошта) – 30% (електронні бази даних). Всі інші відповіді набрали статистично незначущу кількість позитивних відповідей.

Відповіді щодо наявності технології автоматичної ідентифікації – RFID (Radio Frequency Identification, радіочастотна ідентифікація) «ні» – надали 96% учасників, «планується» – 4%. Вочевидь, впровадження цієї технології знаходиться на початковій стадії.

Запитання «Чи використовується у Вашому закладі (підрозділі) медичного постачання автоматизована система управління (АСУ)?» – відповідь «ні» становила 79%, «так» – лише 8%, «частково» – 13%. Відсутні відповіді у варіанті «планується» (рис. 2).

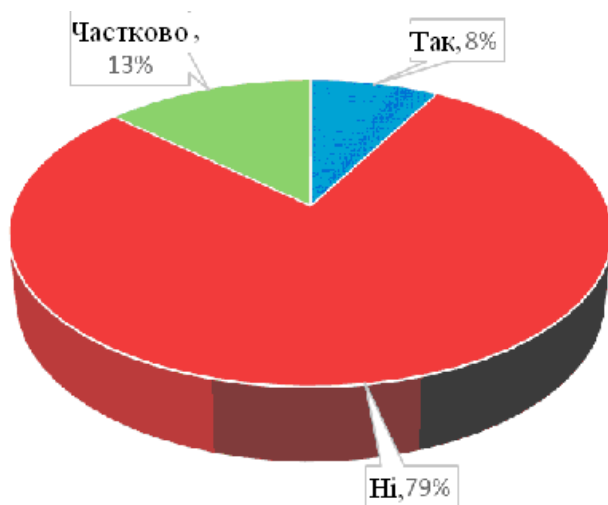


Рис. 2. Наявність АСУ у закладах (підрозділах) медичного постачання ЗС України (за результатами експертного опитування)

З метою уточнення на питання, яка саме АСУ використовується на робочих місцях респондентів, експерти вказали АСУ «Дніпро», замовником якої є Міністерство оборони України. Вказана АСУ використовується для обробки та передачі не таємної інформації, у тому числі щодо постачання медичним майном ЗС України.

На запитання «Як часто відбуваються збої (неполадки) в роботі наявної системи та у зв'язку з чим?» відповідь надали лише 32 респонденти. Враховуючи, що АСУ

є лише у 8% респондентів, слід припустити, що збої відбуваються не лише в роботі наявних АСУ, а й у роботі персонального комп'ютера у підрозділах, де АСУ відсутні. Тому, можливо, особи, які повинні працювати зі застосуванням персональних комп'ютерів, не мають достатнього рівня навичок роботи з ним, через те стикаються з неможливістю швидко і самостійно вирішити проблеми, що виникають. Від загальної кількості наданих відповідей на це запитання дві посідають 48% – «збої відбуваються періодично» та 43% пов'язують їх із перебоями у системі електропостачання.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення узагальнення та аналізу результатів експертного опитування за останнім питанням анкети на предмет визначення першочергових заходів, які необхідно здійснити (впровадити) у контексті готовності закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України до впровадження інформатизації логістичних процесів. Отже, експерти вказали два найголовніших, а саме: 57% віддали перевагу забезпеченню сучасною комп'ютерною технікою та ліцензійною АСУ закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України, а 43% – впровадженню програми для автоматичного ведення обліку медичного майна, що буде синхронізована з органом управління (Командування Медичних сил ЗС України – Військово-медичні клінічні центри регіонів – медичні склади – військові частини).

Враховуючи вищевикладене, у структурах логістики ЗС України назріла нагальна потреба впровадження сучасної інформаційної системи для керування процесами обліку та передачі інформації щодо постачання медичного майна закладам та підрозділам медичного постачання ЗС України. На думку експертів, опрацьовану у ході дослідження, такою автоматизованою системою має бути, вочевидь, система що відноситься до класу штучного інтелекту – експертна, або система підтримки прийняття рішень.

На думку авторів, доцільно створення системи, в якій комбінуються можливості зазначених автоматизованих систем. Вона має бути єдиною, уніфікованою, надійною і поширеною на орган управління медичною службою та на заклади і підрозділи медичного постачання ЗС України.

У такому разі, всі логістичні процеси у медичному постачанні ЗС України та логістичні маршрути будуть завжди якісно сплановані і в будь-який момент часу відповідні користувачі отримають повну картину розподілу медичної техніки та майна у закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України.

Висновки

1. Аналіз результатів експертного опитування з визначення стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання до впровадження інформаційної системи логістичного управління медичним постачанням ЗС України показав, що на цей час документообіг з обліку медичного майна у закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України проводиться як у паперовому, так і у електронному варіантах. Відзначено, що для певних форм документів має місце їх дублювання, що потребує витрат додаткового часу, а на тих робочих місцях, де відбувається паперовий документообіг (45%) комп'ютери відсутні взагалі. Таким чином, забезпечення сучасною комп'ютерною технікою закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України є першочерговим завданням у контексті впровадження інформаційної системи логістики.

2. Комп'ютери, що знаходяться на робочих місцях респондентів, підключені до локальних мереж або мають вихід у Інтернет лише у 48% респондентів. Встановлено, що у функціонуванні закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України технологія автоматичної ідентифікації – RFID відсутня.

3. З'ясовано, що у 79% респондентів відсутні професійні автоматизовані системи управління (АСУ). У деяких закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України наявна АСУ «Дніпро». Разом з тим, підкреслено, що персональні комп'ютери та АСУ працюють нестабільно. Тому є необхідність у підвищенні рівня навичок роботи з комп'ютерною технікою особового складу закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України, які задіяні у роботі з використанням комп'ютерних технологій.

4. Встановлена необхідність у розробленні та впровадженні сучасного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень в управлінні потоковими процесами постачання медичної техніки та майна для потреб медичної служби ЗС України та впровадження програми для автоматичного ведення обліку медичного майна, що буде синхронізована з органом управління та закладами й підрозділами медичного постачання ЗС України. Такий набір окремих функцій на різних управлінських рівнях має бути інтегрований у єдину АСУ оборонними ресурсами, що охоплює всю управлінську вертикаль від Міністерства оборони України та Генерального Штабу ЗС України до окремого підрозділу. Поряд з тим, вказане програмне забезпечення повинно мати єдиний інтерфейс та відповідні стандарти країн-членів НАТО.

Список використаної літератури

1. Указ Президента України від 06 червня 2016 № 240/2016 Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 20 травня 2016 року «Про Стратегічний оборонний бюлетень України». – Режим доступу: http://www.president.gov.ua/documents/2402_016-20137
2. Наказ МОУ від 11. 10. 2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України». – Режим доступу: <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>
3. Беляченко В. В., Педан Ф. Ф., Романченко О. А. Підходи до створення, підтримки і вдосконалення АСУ логістичного забезпечення ЗС України з урахуванням досвіду країн-членів НАТО. – Режим доступу: <http://znp-cvds.nuou.org.ua/article/view/177510/177369>
4. Павловський І. В., Твердохлібов В. В., Баширов О. М. Пропозиції щодо удосконалення системи логістичного забезпечення Збройних Сил України // Озброєння та військова техніка. – 2017. – № 1 (13). – С. 50–54.
5. Зогуля А. В. Аналіз специфіки використання інновацій у логістичних процесах тилового забезпечення підрозділів Національної гвардії України // Science Rise. – 2017. – № 11 (40). – С. 15–17.
6. Бондаренко О. Г., Товма Л. Ф., Нестеренко Р. В., Касім О. Г. Основні положення щодо логістичного забезпечення Національної гвардії України // Вісн. економіки транспорту і промисловості. – 2018. – № 61. – С. 230–240. <https://doi.org/10.18664/338.47:338.45.v0i61.127879>
7. Гаврилюк І. Ю., Мацько О. Й., Дачковський В. О. Концептуальні основи управління потоками в системі логістичного забезпечення Збройних Сил України // Сучасні інформаційні технології у сфері безпеки та оборони. – 2019. – № 1 (34). – С. 37–44. <https://doi.org/10.33099/2311-7249/2019-34-1-37-44>
8. Pecina M., Dufek R. Use of LOGFAS tools in logistics planning in NATO // Revista academiei forțelor terestre. – 2016. – N 2 (82). – P. 120–126.
9. Kress M. Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations. Second Edition / Springer International Publishing Switzerland, 2016. – Режим доступу: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>
10. Szabados János József. A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben // HSz Logisztika. – 2018. – N 4. – P. 89–102. – Режим доступу: https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz_2018_4_beliv_089_102.pdf
11. Степанюк М. Ю., Сініцин І. П., Котеля О. В. Проблема створення інформаційної системи логістики в Збройних Силах України, що відповідає стандартам НАТО // Проблеми програмування. – 2018. – № 4. – С. 101–110. <https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>
12. Електронний підручник з статистики. – Режим доступу: <http://statsoft.ru/home/textbook/modules/stnonpar.html#brief>
13. Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Методы определения минимально необходимого объёма выборки в медицинских исследованиях // Социальные аспекты здоровья населения. Электронный научный журнал. – 2019. – № 6. – С. 65–71. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>

Referens

1. Ukaz Prezidenta Ukrayiny vid 06 chervnya 2016 № 240/2016 Pro rishennya Rady natsional'noyi bezpeky i oborony Ukrayiny vid 20 travnya 2016 roku «Pro Stratehichnyy oboronnyy byuleten' Ukrayiny». – Rezhym dostupu: http://www.president.gov.ua/documents/2402_016-20137

2. Nakaz MOU vid 11. 10. 2016 r. № 522 «Pro zatverdzhennya Osnovnykh polozhen' lohistychnoho zabezpechennya Zbroynykh Syl Ukrainy». – Rezhym dostupu: <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>
3. *Beliachenko V. V., Pedan F. F., Romanchenko O. A.* Pidkhody do stvorennia, pidtrymky i vdoshkonalennia ASU lohistychnoho zabezpechennia ZS Ukrainy z urakhuvanniam dosvidu krain-chleniv NATO. – Rezhym dostupu: <http://znp-cvds.nuou.org.ua/article/view/177510/177369>
4. *Pavlovskyy I. V., Tverdokhlibov V. V., Bashkyrov O. M.* Suggestions for improvement logistic support system of the Armed Forces of Ukraine // *Ozbroyennya ta viys'kova tekhnika*. – 2017. – № 1 (13). – S. 50–54.
5. *Zozulya, A. V.* Analiz spetsyfyky vzayemodiyi viyskovoyi chastyny z postachalnykamy v lohistychnykh protsesakh tylovoho zabezpechennya // *Science Rise*. – 2017. – № 11 (40). – S. 15–17.
6. *Bondarenko O. H., Tovma L. F., Nesterenko R. V., Kasim O. H.* Basic provisions on logistic security of the national guards of Ukraine // *Visnyk ekonomiky transportu i promyslovosti*. – 2018. – № 61. – S. 230–240. – Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.18664/338.47:338.45.v0i61.127879>
7. *Havrylyuk I. Yu., Mats'ko O. Y., Dachkovskyy V. O.* Conceptual basis of flow management in the system of logistic support of the Armed Forces of Ukraine // *Suchasni informatsiyni tekhnolohiyi u sferi bezpeky ta oborony*. – 2019. – № 1 (34). – S. 37–44. – Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.33099/2311-7249/2019-34-1-37-44>
8. *Pecina M., Dufek R.* Use of LOGFAS tools in logistics planning in NATO // *Revista Academiei Fortelor Terestre*. – 2016. – N 2 (82). – P. 120–126.
9. *Kress M.* Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations. Second Edition // Springer International Publishing Switzerland. – 2016. – Rezhym dostupu: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>
10. *Szabados János József.* A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben // *HSZ Logisztika*. – 2018. – N 4. – P. 89–102. – Rezhym dostupu: https://honvedelem.hu/files/files/111397/hsz_2018_4_beliv_089_102.pdf
11. *Stepaniuk M. Yu., Sinitsyn I. P., Kotelia O. V.* Problema stvorennia informatsiinoi systemy lohistyky v Zbroynykh Sylakh Ukrainy, shcho vidpovidaie standartam NATO // *Problemy prohramuvannya*. – 2018. – № 4. – S. 101–110. <https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>
12. *Elektronnyy pidruchnyk z statystyky*. – Rezhym dostupu: <http://statsoft.ru/home/textbook/modules/stnonpar.html#brief>
13. *Narkevich A. N., Vinogradov K. A.* Metody opredeleniya minimal'no neobkhodimogo ob'yoma vyborki v meditsinskikh issledovaniyakh // *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya. Elektronnyy nauchnyy zhurna*. – 2019. – № 6. – S. 65–71. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>

Надійшла до редакції 18 червня 2020 р.
Прийнято до друку 15 липня 2020 р.

М. В. Білоус ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),
О. А. Рижов ² (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),
О. П. Шматенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>)

¹ Українська військово-медична академія, м. Київ

² Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ СТАНУ ГОТОВНОСТІ ЗАКЛАДІВ ТА ПІДРОЗДІЛІВ МЕДИЧНОГО ПОСТАЧАННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ЛОГІСТИКИ

Ключові слова: Збройні Сили України, логістичне забезпечення, медичне постачання, інформаційна система

А Н О Т А Ц І Я

Проблема впровадження інформаційної системи для реалізації ефективного логістичного управління потоковими процесами у медичній службі ЗС України та набуття нею функціональної сумісності з медичними службами збройних сил країн-членів Альянсу є актуальною та потребує детального вивчення.

Мета роботи – вивчення стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України до впровадження інформаційної системи логістики методом експертного опитування.

Для досягнення мети дослідження проведено аналіз вітчизняної та закордонної наукової літератури, чинної нормативно-правової бази України, результатів експертного опитування. Під час виконання дослідження використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, експертного опитування, порівняння, узагальнення, математично-статистичний та графічного моделювання.

У роботі проведено аналіз результатів експертного опитування щодо окремих аспектів практичної реалізації інформаційної логістики в управлінні медичним постачанням ЗС України. Як експерти виступали військовослужбовці медичної служби та працівники ЗС України, які задіяні у системі медичного постачання військ. Аналіз показав, що на цей час документообіг з обліку медичного майна у закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України проводиться як у паперовому, так і у електронному варіантах. Відзначено, що для певних форм має місце дублювання документів. Персональні комп'ютери, які знаходяться на робочих місцях респондентів, підключені до локальних мереж або мають вихід у Ін-

тернет лише у 48% респондентів. Встановлено, що у функціонуванні закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України технологія автоматичної ідентифікації – RFID відсутня. З'ясовано, що у 79% респондентів відсутні професійні автоматизовані системи управління (АСУ). У деяких закладах та підрозділах медичного постачання ЗС України наявна АСУ «Дніпро». Разом з тим, експерти підкреслили, що персональні комп'ютери та АСУ працюють нестабільно.

Аналіз результатів експертного опитування дав змогу визначити, що першочерговим завданням у контексті впровадження інформаційної системи логістики є забезпечення сучасною комп'ютерною технікою закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України. Поряд з тим, виникає потреба у підвищенні рівня навичок роботи з комп'ютерною технікою особового складу системи медичного постачання ЗС України, які задіяні у роботі з використанням комп'ютерних технологій. Встановлена необхідність у розробленні сучасного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень в управлінні поточними процесами постачання медичної техніки та майна для потреб медичної служби ЗС України та впровадження програми для автоматичного ведення обліку медичного майна, що буде синхронізована з органом управління та закладами й підрозділами медичного постачання ЗС України. Водночас, вказане програмне забезпечення повинно мати єдиний інтерфейс та відповідні стандарти країн-членів НАТО.

М. В. Белоус ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),

А. А. Рыжов ² (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),

А. П. Шматенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>)

¹ *Украинская военно-медицинская академия, г. Киев*

² *Запорожский государственный медицинский университет*

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГОТОВНОСТИ УЧРЕЖДЕНИЙ И ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ МЕДИЦИНСКОГО СНАБЖЕНИЯ ВООРУЖЁННЫХ СИЛ УКРАИНЫ К ВНЕДРЕНИЮ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ ЛОГИСТИКИ

Ключевые слова: Вооружённые Силы Украины, логистическое обеспечение, медицинское снабжение, информационная система

АННОТАЦИЯ

Проблема внедрения информационной системы для реализации эффективного логистического управления потоковыми процессами в медицинской службе ВС Украины и приобретения функциональной совместимости с медицинскими службами вооружённых сил стран-членов Альянса является актуальной и требует детального изучения.

Цель работы – изучение состояния готовности учреждений и подразделений медицинского снабжения ВС Украины к внедрению информационной системы логистики методом экспертного опроса.

Для достижения цели исследования проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, действующей нормативно-правовой базы Украины, результатов экспертного опроса. Во время выполнения исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, контент-анализа, экспертного опроса, сравнения, обобщения, математически-статистический и графического моделирования.

В работе проведен анализ результатов экспертного опроса по отдельным аспектам практической реализации информационной логистики в управлении медицинским снабжением ВС Украины. В качестве экспертов выступали военнослужащие медицинской службы и работники ВС Украины, которые задействованы в системе медицинского снабжения войск. Анализ показал, что в настоящее время документооборот по учёту медицинского имущества в учреждениях и подразделениях медицинского снабжения ВС Украины проводится как в бумажном, так и в электронном вариантах. Отмечено, что для определённых форм имеет место дублирование документов. На тех рабочих местах, где происходит бумажный документооборот (45%) персональные компьютеры (ПК) отсутствуют. ПК, находящиеся на рабочих местах респондентов, подключены к локальным сетям или имеют выход в Интернет только у 48% респондентов. Установлено, что в функционировании учреждений и подразделений медицинского снабжения ВС Украины технология автоматической идентификации – RFID отсутствует. Установлено, что у 79% респондентов отсутствуют профессиональные автоматизированные системы управления (АСУ). В некоторых учреждениях и подразделениях медицинского снабжения ВС Украины имеется АСУ «Днепр». Вместе с тем, эксперты подчеркнули, что персональные компьютеры и АСУ работают нестабильно.

Анализ результатов экспертного опроса позволил определить, что первоочередной задачей в контексте внедрения информационной системы логистики является обеспечение современной компьютерной техникой учреждений и подразделений медицинского снабжения ВС Украины. Вместе с тем, возникает потребность в повышении уровня навыков работы с компьютерной техникой личного состава системы медицинского снабжения ВС Украины, которые задействованы в работе с использованием компьютерных технологий. Установлена необходимость в разработке современного программного обеспечения поддержки принятия решений для управления потоковыми процессами в системе медицинского снабжения ВС Украины, а также внедрения программы для автоматического ведения учёта медицинского имущества, которая будет синхронизирована с органом управления, учреждениями и подразделениями медицинского снабжения ВС Украины. В то же время, указанное программное обеспечение должно иметь единый интерфейс и соответствующие стандарты государств-членов НАТО.

M. V. Bilous ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>),
O. A. Ryzhov ² (<https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>),
O. P. Shmatenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>)

¹ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

² Zaporizhzhia State Medical University

STUDYING THE STATE OF READINESS OF INSTITUTIONS AND UNITS OF MEDICAL SUPPLY OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE FOR THE IMPLEMENTATION OF LOGISTICS INFORMATION SYSTEM

Key words: Armed Forces of Ukraine, logistical support, medical supply, information system

ABSTRACT

The problem of implementing an information system to implement effective logistic management of streaming processes in the medical service of the Armed Forces of Ukraine and gaining functional compatibility with the medical services of the Armed Forces of the NATO member countries is relevant and requires detailed study.

The aim of the work is study of the state of readiness of institutions and units of medical supply of the Armed Forces of Ukraine for the implementation of the logistics information system by expert survey.

The analysis of domestic and foreign scientific literature, the current regulatory framework of Ukraine, the results of the expert survey was conducted to achieve the aim of the study. During the research, methods of information retrieval, systematization, content analysis, expert survey, comparison, generalization, mathematical-statistical and graphical modeling were used.

The article analyzes the results of an expert survey on certain aspects of the practical implementation of information logistics in managing the medical supply of the Armed Forces of Ukraine. The experts were medical servicemen and employees of the Armed Forces of Ukraine, who are involved in the medical supply system of the troops. The analysis showed that currently the documents of the movement and accounting of medical supplies in institutions and units of medical supply of the Armed Forces of Ukraine is carried out both in paper and electronic format. Experts noted that for certain forms there is a duplication of documents, so the extra time is used. At those workplaces where paper work takes place (45%), there are no computers at all. Computers located at expert workplaces are connected to local networks or have Internet access only in 48% of respondents. It is established that in the functioning of institutions and units of the medical supply of the Armed Forces of Ukraine there is not automatic identification technology – RFID. It was found that 79% of respondents lack professional automated control systems (ACS). Some institutions and units of the medical supply of the Armed Forces of Ukraine have an automatic control system «Dnipro». However, it is emphasized that computers and ACS are unstable.

An analysis of the results of the expert survey made it possible to determine that the primary task in the context of introducing the logistics information system is to provide modern computer equipment for the institutions and units of the medical supply of the Armed Forces of Ukraine. At the same time, there is a need to increase the level of skills in working with computer equipment of the personnel of the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine, who are involved in using computer technologies. The need for the development of modern decision support software for managing streaming processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine is established.

As well as the introduction of a program for the automatic accounting of medical supplies, which will be synchronized with the Medical Forces Command, institutions and medical supply units of the Armed Forces of Ukraine. At the same time, the specified software should have a single interface with the Armed Forces of NATO member states.

*Електронна адреса для листування з авторами: maryvictory@ukr.net
(Білоус М. В.)*

**ОЦІНКА ДОСТУПНОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ
ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ****Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, доступність лікарських засобів, оцінка медичних технологій, витрати, циклиО. М. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),K.-O. Ya. STASIV (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>),N. M. MAKSYMOVYCH (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***ASSESSMENT OF AVAILABILITY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES
IN UKRAINE AND THE WORLD****Key words:** assisted reproductive technologies, affordability to medicines, health technologies assessment, cost, affordability ratio

Глобальні Цілі сталого розвитку 2016–2030, які були затверджені у 2015 р. на саміті ООН з питань сталого розвитку, передбачають поліпшення доступності медичної допомоги [1]. Оцінка доступності лікарських засобів (ЛЗ) для людей є одним із показником національних критеріїв «Цілей сталого розвитку». Доступність у сфері охорони здоров'я включає забезпечення населення безпечними, доказово ефективними та економічно доступними ЛЗ [1].

У 2012 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала бюлетень «Практичне вимірювання доступності: застосування до лікарських засобів» (Practical measurement of affordability: an application to medicines). [2]. Експерти ВООЗ відзначають, що ЛЗ – це товар, який критично пов'язаний із доступністю, і якщо ціна є високою на ЛЗ для особи, і немає державного фінансування, тоді виникає відмова від лікування пацієнтом. Визначення показника доступності ЛЗ вивчалось у 16 країнах з низьким і середнім рівнем доходу за допомогою методу, який враховував залишок доходів після усіх витрат [2, 3].

Вимірювання доступності можна здійснювати двома методами: 1) співвідношення витрат на ЛЗ до загальних ресурсів; 2) залишок доходів після витрат [2]. Оцінку доступності ЛЗ у країнах із низьким та середнім рівнем доходів проводять такими способами: катастрофічний (коли витрати на охорону здоров'я перевищують 10% загальних витрат домогосподарств або 40% непродуктивних витрат); зuboжіння (порівняння частки населення, що перебуває за межею бідності до та після придбання ЛЗ).

ВООЗ та Міжнародна організація охорони здоров'я (Health Action International) використовують показник мінімальної заробітної плати, яку отримує працівник, для обчислення доступності ЛЗ. Для визначення доступності ЛЗ необхідно врахувати час, тобто кількість днів, які необхідно відпрацювати даній особі, щоб оплатити курс одного місяця лікування (хронічні захворювання) чи для тижневого курсу лікування (гострий стан) [2, 4]. При визначенні доступності ЛЗ також використовують такі чотири показники: вартість лікування, загальне населення країни, сукупний рівень доходу, частка загального доходу, отриманого у різних групах однієї країни [2, 5].

У 2016 р. була створена цільова група Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) і керівниками установ з лікарських засобів (The Heads of Medicines Agencies (HMA)), яка має на меті поліпшувати доступність ЛЗ для осіб. Встановлено,

що країн-учасники ЄС та Великобританія створили відповідні органи, що контролюватимуть доступність ЛЗ для пацієнтів. У 2019 р. були опубліковані Рекомендації щодо ефективної практики для інформування населення щодо доступності ЛЗ (Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues) [6].

Вітчизняними науковцями (Мнушко З. М. і співавт., Немченко А. С., Куриленко Ю. Є., Кухтенко О. С. та ін.,) досліджувалися аспекти доступності ЛЗ із розрахунком коефіцієнтів ліквідності, доступності, адекватності платоспроможності ЛЗ для різних груп препаратів [7–9].

В Україні затверджено Державну стратегію реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р., в якій вказано, що поліпшення доступності ЛЗ є невід'ємною складовою охорони здоров'я для поліпшення якості життя пацієнтів [10]. За даними статистики, в Україні (2017 р.) більше 600 тис. домогосподарств мають значні фінансові витрати на охорону здоров'я і більшість із них немає фінансової доступності для належних ЛЗ, і споживання ЛЗ у розрахунку на особу становить 73 дол., які особа оплачувала самостійно [11]. МОЗ України системно запроваджує використання методології оцінки медичних технологій (Health Technology Assessment) – науковий підхід для визначення, які лікарські засоби і медичні послуги доцільно фінансувати та закуповувати державою за кошти платників податків; з 2019 р. створено Департамент оцінки медичних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України» [12], тому дослідження з аналізу витрат на сучасні медичні технології та їх забезпечення доступності є актуальними.

Лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) набуває широкого впровадження і фінансування з бюджету у країнах світу. За даними міжнародного огляду оцінки використання ДРТ циклів (екстракорпоральне запліднення (IVF) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда (ICSI) у 48 країнах показано, що використання в середньому становило 289 циклів IVF/ICSI на 1 млн. населення в рік, коливаючись від 2,0 в Казахстані до 1 657 ДРТ циклів року в Ізраїлі. Середня вартість за ДРТ цикли (IVF/ICSI цикли) у 2002 р. становила 9 547 дол. у США та 3 518 дол. США у 25 інших країнах світу [13].

У зв'язку з цим, актуальним є визначити динаміку ДРТ циклів і витрат, запропонувати методику та обчислити показник доступності ДРТ для населення в Україні станом 2020 р.

Мета роботи – провести аналіз стану і динаміки ДРТ циклів в Україні за 1999–2019 рр. та оцінити витрати на ДРТ в Україні за даними ДРТ центрів станом на 2020 р. Нашим завданням було опрацювати методику оцінки коефіцієнта доступності ДРТ та порівняти з доступністю ДРТ у країнах Європи для визначення напрямів оптимізації її забезпечення у нашій країні.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження були міжнародні і вітчизняні публікації про оцінку доступності ЛЗ, витрати на ДРТ. Методи дослідження: системний аналіз, синтез даних і узагальнення інформації, вебметричний аналіз, статистичний аналіз даних про кількість ДРТ циклів за 1999–2018 рр., аналіз витрат на ДРТ. У нашій методиці для аналізу доступності ДРТ було оцінено співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини за формулою:

$$\text{КД ДРТ} = \text{Витрати на ДРТ} / 2 \times \text{Заробітну плату.}$$

Результати дослідження та обговорення

Вартість лікування ДРТ важлива з точки зору доступу до медичної допомоги, але й наскільки доступне лікування. Доступність – це міра економічного тягаря, який покладається на сім'ю для оплати власного лікування, тому цикл лікування ДРТ може

бути дуже дорогим, але якщо він буде профінансований державою, він може бути дуже доступним для багатьох пацієнтів.

Доступність ДРТ циклів суттєво відрізняється у країнах світу. В європейських країнах виконують приблизно 55% усіх циклів ДРТ у світі, Північна Америка – 20%, Азія – 10%, Близький Схід – 6%, Австралія/Нова Зеландія – 6% та Латинська Америка – 3% [14]. Доступність ДРТ коливається від високих показників 3 263 циклів на 1 млн. населення в Ізраїлі, 1 870 – в Іспанії, 1 109 – у Німеччині до 50 ДРТ циклів на 1 млн. в Україні (станом 2006 р.) [15].

Дані міжнародних оцінок еластичності витрат на ДРТ свідчать, що зниження вартості ДРТ циклів (IVF/ICSI цикли) на 10% може призвести до збільшення їх використання на 30% [16]. Міжнародні дослідження щодо фінансового доступу до медичної допомоги дають змогу припустити, що доступність є вагомим фактором того, чи будуть пари проводити лікування (Chambers et al., 2009; Connolly et al., 2010) [16, 17]. Огляд економічних аспектів ДРТ у розвинених країнах показав, що вартість одного циклу ДРТ у співвідношенні до річного доходу особи коливається від 50% у США та 20% у Великобританії, скандинавських країнах та Австралії, до 12% в Японії. (Chambers et al., 2009) [17]. Закордонні дослідження показали, що лікування ДРТ частіше використовують старші, заможніші, більш освічені жінки (Bitler та Schmidt, 2006; Hammoud et al., 2009) [18, 19].

За даними Європейського товариства репродуктології і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE, яке веде реєстр даних по ДРТ у країнах Європи, в тому числі отримує дані з України) використання методик ДРТ надає доступ до лікування безпліддя [20]. Загальна потреба у ДРТ оцінюється як проведення лікування для 1 500 пар на 1 млн. населення на рік. Для доступу до ДРТ у країнах Європейського Союзу, крім Ірландії та Литви, є державна програма фінансування. Ступінь державного забезпечення становить від 20% (Болгарія, Румунія та Іспанія) до 90% (Бельгія, Франція, Греція, Нідерланди та Словенія). У Бельгії, Нідерландах та Словенії майже все лікування проводиться в державних лікарнях. У 2015 р. вартість циклів у Європі становила в середньому 4 000–5 000 євро, в США – 124 000 доларів [20]. Тому фінансова доступність є одним з факторів, яка впливає на медичну допомогу при безплідді. За даними Chambers G. M. (2014) існують три моделі фінансування ДРТ:

- повне державне фінансування усіх витрат чи медичне страхування;
- часткове фінансування, тобто з доплатою пацієнтів;
- самостійна фінансування особою [21].

Кожна країна має власну модель фінансування ДРТ, що впливає на кількість ДРТ циклів. Для забезпечення доступу до ДРТ у Німеччині відшкодовується 50% витрат на IVF/ICSI протягом трьох циклів для пари. У Бельгії, Данії, Нідерландах, Словенії – до 6 циклів, що вказує на високі показники доступності для населення [21]. У 2013 р. потреба в IVF у Бельгії становила 2 200 на млн. жителів, 2 100 на млн. у Данії, а в Словенії – 1 800 на млн. [22].

В Україні вперше було затверджено використання ДРТ за бюджетні кошти з 2004 р. Відповідно до Наказу МОЗ України від 29. 11. 2004 № 579 було передбачено фінансування витрат на перший курс лікування безплідності методами ДРТ жінкам у віці 19–40 років, яке здійснюється за визначеними абсолютними показаннями [23]. Наказом МОЗ України від 09. 09. 2013 р. № 787 проводиться безкоштовне фінансування ДРТ для певних категорій жінок, проте для інших груп витрати на ДРТ є достатньо високими [24].

У нашій країні діє Українська асоціація репродуктивної медицини (УАРМ) – це некомерційна організація, яка займається систематизацією і поширенням медичних

знань, звітів про ДРТ, впровадження міжнародних стандартів якості ДРТ. Ведеться Національний Реєстр ДРТ, у якому узагальнено дані статистичних звітів медичних закладів МОЗ України та приватних установ [25].

Наша методика аналізу доступності ДРТ в Україні включала такі складові і була проведена за даними 1999–2018 рр.:

1. Динаміка і розподіл ДРТ центрів за регіонами.
2. Наявність ДРТ центрів із державним фінансуванням.
3. Динаміка ДРТ циклів та їх структура, зміни.
4. Витрати на ДРТ цикли за даними ДРТ центрів.
5. Коефіцієнт доступності ДРТ залежно від виду циклу.

Ми проаналізували динаміку розвитку ДРТ центрів в Україні за останні 20 років. Виявлено, що у 1999 р. було лише 6 центрів, у 2002 р. – 13, 2005 р. – 17, 2009 р. – 24, 2012 р. – 32, 2015 р. – 38, 2017 р. – 40, 2018 р. – 46, тобто коефіцієнт приросту ДРТ центрів становить 7,7 раза. Дані з цих ДРТ центрів формують «Звіт про допоміжні репродуктивні технології», який дає можливість моніторити результати розпочатих лікувальних циклів та проводити об'єктивну оцінку результатів лікування. Лише 5 ДРТ центрів мають державне фінансування – це ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства охорони здоров'я України», Київ; НМАПО ім. П. Л. Шупика (Український державний інститут репродуктології), Київ; Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини; ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України в Івано-Франківську; Одеський НМУ (Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) [25]. Таким чином, в Україні лише 10,8% ДРТ центрів мають державне фінансування, що свідчить про низьку доступність ДРТ за бюджетні кошти.

Структуру розподілу ДРТ центрів за регіонами станом на 2019 р. подано на рис. 1.

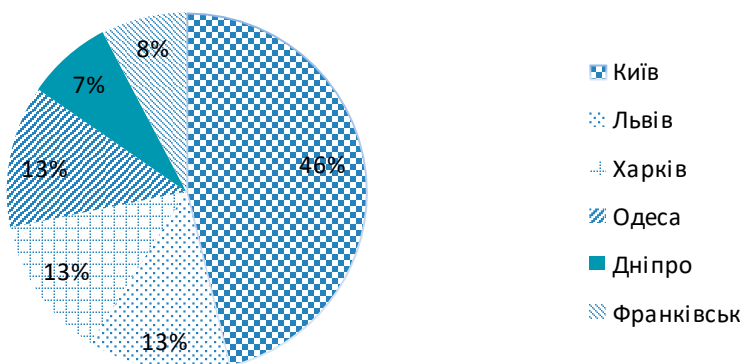


Рис. 1. Розподіл ДРТ центрів за регіонами в Україні, 2019 р.

Виявлено, що основна питома вага ДРТ центрів (18 ДРТ центрів) зосереджена у місті Києві, тобто майже половина (46% всієї сукупності), на Львів, Одесу, Харків припадає по 13%. Таким чином, 85% ДРТ центрів зосереджено лише у цих 4 містах, що знижує доступність до ДРТ населення, особливо в умовах карантину і пандемії COVID. У містах Дніпро та Івано-Франківськ наявні 3 ДРТ центри, в інших семи містах України лише по одному ДРТ центру. Виявлено, що у 12 обласних містах (48% регіонів) відсутні ДРТ центри, що не сприяє територіальній та економічній доступності ДРТ для населення, особливо у період карантинних заходів.

Аналіз статистичних даних про кількість циклів за останні 20 років показав, що з 1999 р. кількість циклів зросла в 24,2 раза. Нами обчислено, що на кінець 2018 р. показник кількості ДРТ циклів становить 658 циклів на 1 млн. населення

(нами обчислено цей показник у 1999 р. – 23,2), який уже наближається, проте що є нижчим від нормативу, рекомендованого ВООЗ (1 500 циклів на 1 млн. населення на рік). Таким чином, показник кількості ДРТ циклів на 1 млн. населення збільшився в 29,9 раза, що зумовлено збільшенням кількості ДРТ центрів, кількості проведених ДРТ циклів, також негативною демографічною ситуацією зменшення населення України.

Результати розпочатих циклів ДРТ формуються за звітний рік, так дані, опубліковані у 2019 р., вказують, що у 2018 р. було розпочато 27 654 лікувальних циклів, із них 40,4% – методом ICSI, перенесення кріоконсервованих ембріонів – 38,4%, IVF – 9,8%, донація ооцитів – 8,3%, цикл із проведенням біопсії ембріона – 0,8% [25]. Нами проведено аналіз динаміки і структури ДРТ циклів за 1999–2018 рр., що наведено на рис. 2.

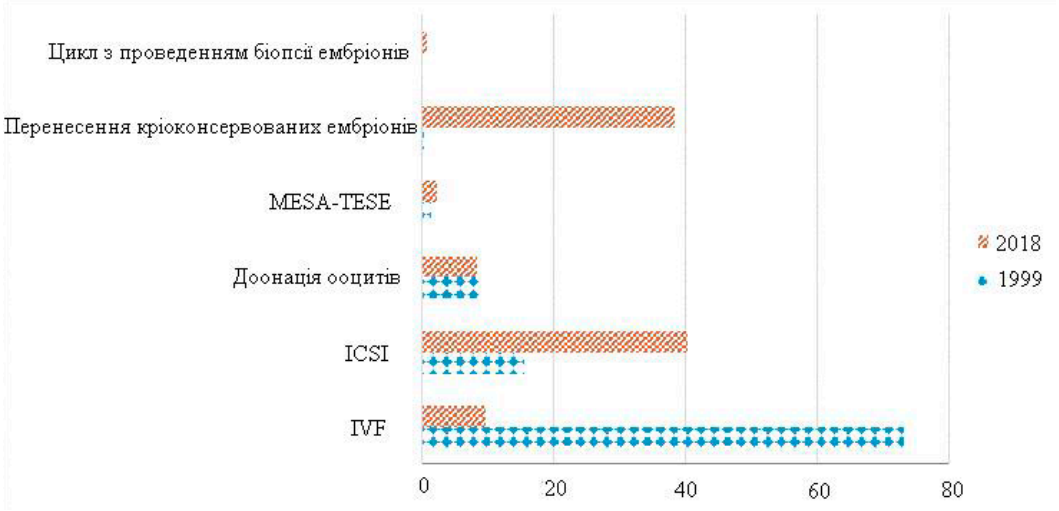


Рис. 2. Структура ДРТ циклів за 1999–2018 роки в Україні

За 2009–2018 рр. структура ДРТ циклів, що проводяться в Україні, суттєво змінилася. Виявлено, що питома вага циклів ICSI становить 40,4% від загальної кількості, й зросла в 2,6 раза за останні 10 років. Також зросла кількість циклів з перенесенням кріоконсервованих ембріонів (38,4%), тобто збільшилося використання в 9,6 раза. Виявлено, що питома вага IVF циклів становить лише 9,8%, і у 2018 р. зменшилася порівняно з 1999 р. у 7,4 раза. Враховуючи таку тенденцію у структурі ДРТ циклів, доцільно планувати і визначати обсяги фармацевтичного забезпечення профільними ЛЗ для вказаних ДРТ циклів.

В Україні державою фінансується близько 600 циклів на рік, що становить 2,1% від загальної кількості проведених ДРТ, що свідчить про низьку доступність і високий рівень фінансування з власних коштів.

Нами було проведено аналіз вартості ДРТ в Україні за даними медичних центрів та запропоновано методіку оцінку доступності до ДРТ в Україні та проведено порівняння з країнами Європи.

На наступному етапі ми провели вебметричний аналіз за даними офіційних вебсторінок медичних клінік із ДРТ в Україні. Слід відзначити, що з 46 ДРТ центрів лише 12 (26%) подають на своїх веб-сторінках інформацію про витрати на ДРТ цикли, що свідчить про необхідність наповнення веб-сторінок інформацією про вартість ДРТ циклів для належного інформаційного забезпечення пацієнтів. Результати аналізу подано в табл. 1.

Аналіз витрат на ДРТ цикли за даними веб-сторінок ДРТ центрів в Україні

ДРТ клініки	Витрати на ICSI цикл (UAH)	Витрати на ICSI цикл (EUR)	Витрати на IVF цикл (UAH)	Витрати на IVF цикл (EUR)
Клініка 1	32 300	180,26	24 700	826
Клініка 2	29 600	989,7	27 400	916,38
Клініка 3	28 750	961,53	23 400	782,6
Клініка 4	33 800	1130,43	29 470	985,61
Клініка 5	32 000	1070,23	28 300	946,48
Клініка 6	29 200	976,58	28 000	936,45
Клініка 7	30 450	1018,39	27 940	934,44
Клініка 8	31 200	1043,48	29 450	984,94
Клініка 9	27 400	916,38	25 700	859,53
Клініка 10	29 900	1000	26 900	899,66
Клініка 11	31 800	1063,54	29 900	1000
Клініка 12	29 800	996,65	27 950	934,78
Середні витрати	30 516	1010,57	24 425	917,25

Як свідчать дані з табл. 1, середні витрати на ДРТ цикли становлять 24 425–30 516 грн. (917,25–1 010,57 Євро) залежно від виду циклу на основі аналізу інформаційних даних на веб-сторінках 12 ДРТ центрів.

За рекомендаціями ВООЗ, коефіцієнт доступності КД обчислюють як співвідношення витрати на 1 місячний курс лікування препаратом до середньої зарплати особи.

У нашій методиці для аналізу доступності ДРТ було оцінено співвідношення витрат на ДРТ до середньої зарплати двох членів родини за формулою:

$$\text{КД дрт} = \text{Витрати на ДРТ} / 2 \times \text{Зп}$$

За опрацьованою методикою ми визначили коефіцієнти доступності ДРТ циклів за даними міжнародного довідника в Україні та деяких країнах ЄС [26]. Результати обчислень подано в табл. 2.

Витрати та показники доступності для проведення ДРТ циклів у країнах Європи, 2020 р.

Показники	Україна, €	Іспанія, €	Чехія, €	Польща, €	Латвія, €	Греція, €
ДРТ (власні яйцеклітини)	917–1 010	4 100–8 200	2 700–5 700	2 200–5 200	3 200–6 200	3 200–6 200
ДРТ (донорські яйцеклітини)	4 000–7 000	5 900–11 000	4 500–8 000	4 000–6 000	5 000–8 000	5 000–8 000
Середня заробітна плата	318,84	1 341,04	976,49	741,55 €	785,30	729,39
КД дрт (власні яйцеклітини)	1,43–1,58	1,53–3,06	1,38–2,92	1,48–3,50	2,04–3,95	2,19–4,25
КД дрт (донорські яйцеклітини)	6,27–10,98	2,19–4,10	2,30–4,09	3,18–5,09	3,18–5,09	3,42–5,48

Як свідчать дані табл 2, хоча витрати на ДРТ цикли у країнах Європи є вищими, ніж в Україні, проте обчислений коефіцієнт доступності є нижчим, що свідчить про вищу доступність для родини. Таким чином, з допомогою методики визначення коефіцієнта доступності встановлено, що витрати для ДРТ цикли (донорські яйцеклітини) є вищими в 6–10 разів за середній дохід сімейної пари, що вказує на низьку доступність для родин, які страждають від безпліддя, тому необхідним є збільшення бюджетного фінансування для покращення доступності для родин.

Висновки

1. Систематизація міжнародних звітів ВООЗ та ЕМА свідчить про актуальність визначення доступності ліків для населення та опрацювання методик визначення залежно від мети і результатів дослідження.

2. Аналіз статистичних даних про кількість ДРТ центрів за 1999–2019 роки показав, що кількість ДРТ центрів зросла в 7,7 раза. Виявлено, що основна питома вага ДРТ центрів зосереджена у місті Києві – 39%, на Львів, Одесу, Харків лише по 11%, отже 72% сукупності ДРТ центрів зосереджено лише 4 містах, а в 36% обласних міст відсутні ДРТ центри, що знижує доступність до ДРТ населення, особливо в умовах карантину і пандемії COVID.

3. Встановлено, що кількість ДРТ циклів зросла в 24,2 раза, що свідчить про потребу в інноваційних методах лікування безпліддя. Визначено, що показник ДРТ циклів на 1 млн. населення становить 658 на 2019 рік, і збільшився в 29,9 раза порівняно з 1999 роком, що зумовлено збільшенням кількості ДРТ центрів, кількості проведених ДРТ циклів, також негативною тенденцією зменшенням населення України.

4. Встановлено, що лише 2,1% від загальної кількості проведених ДРТ фінансується державою, що свідчить про низьку доступність і високий рівень оплати пацієнтами з власних коштів. Виявлено, що суттєво змінилася структура ДРТ циклів. Визначено середні витрати на найбільш поширені ДРТ цикли IVF та ICSI в Україні станом на кінець 2019 року. Показано, що лише 26% ДРТ центрів подають інформацію про витрати на ДРТ цикли, що свідчить про необхідність наповнення веб-сторінок інформацією про вартість ДРТ циклів для належного інформаційного забезпечення пацієнтів.

5. Аналіз веб-сторінок ДРТ клінік показав, що станом на 2020 рік витрати на ДРТ цикли становлять 24 425–30 516 грн. (917,25–1 010,57 Євро) залежно від виду циклу.

6. Обґрунтована та опрацьована методика визначення коефіцієнта доступності ДРТ для населення на основі середньої заробітної плати двох членів родини. Визначено, що коефіцієнт доступності ДРТ становить 1,43–9,98 залежно від виду ДРТ циклу, тобто витрати на ДРТ цикли в 1,5–10 разів є вищими ніж середній дохід родини. Порівняно з європейськими країнами, обчислений за власною методикою коефіцієнт доступності ДРТ становить 1,38–5,48, що свідчить про вищу доступність ДРТ у європейських країнах для сімей, ніж в Україні. Тому необхідним є збільшення державного фінансування та кількості ДРТ, враховуючи державне регулювання проведення ДРТ, щоб покращити доступність ДРТ циклів для населення та забезпечити поліпшення демографічних показників в Україні.

Список використаної літератури

1. Sustainable Development Goals. Available from: <https://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals.html>
2. Niëns L. M., Van de Poel E., Cameron A. et al. Practical measurement of affordability: an application to medicines // Bull. World Health Organ. – 2012. – V. 90, N 3. – P. 219–227. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.084087>
3. Niëns L. M., Brouwer W. B. F. Better measures of affordability required // Lancet. – 2009. – V. 373. – P. 1081–1082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60649-8)

4. Measuring medicine prices, availability, affordability and price components 2nd ed. Geneva: World Health Organization & Health Action International; 2008 (WHO/PSM/PAR/2008.3). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf?ua=1
5. O'Donnell O., van Doorslaer E., Wagstaff A., Lindelow M. Analyzing health equity using household survey data: a guide to techniques and their implementation. – Washington: World Bank, 2008. Available from: http://books.google.ch/books?id=8krsjfKv2vgC&printsec=frontcover&hl=de&source=gbg_ge_summary_r&ad=0#v=onepage&q&f=false
6. Availability of medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>
7. Мнушко З. Н., Чмыхало Н. В., Мусиенко Н. М. и др. Международный маркетинг в фармации. – Харків: Вид-во НФаУ Золоті сторінки, 2006. – 522 с.
8. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань // Фармац. часопис. – 2018. – № 2. – С. 77–81
9. Кухтенко О. С., Назаркіна В. М., Гладух Є. В. Фармакоекономічна оцінка доступності лікарських засобів для лікування захворювань дихальних шляхів // Фармац. часопис. – 2017. – № 3. – С. 105–111.
10. Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
11. Інфографічний довідник «Фармацевтика України», 2019. – Режим доступу: <https://eba.com.ua/infografichnyj-dovidnyk-farmatsevtika-ukrayiny-2019/>
12. МОЗ України Оцінка медичних технологій. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zaprovadzhue-vikoristannja-ocinki-medichnih-tehnologij>
13. Adamson G. D. Global cultural and socioeconomic factors that influence access to assisted reproductive technologies // Womens Health. – 2009. – V. 5, N 4. – P. 351–358. <https://doi.org/10.2217/whe.09.28>. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2217/WHE.09.28>
14. Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI // Hum. Reprod. Update. – 2002. – V. 8, N 3. – P. 265–277. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.3.265>
15. Teoh P. J., Maheshwar A. Low-cost in vitro fertilization: current insights // Int. J. Womens. Health. – 2014. – V. 6. – P. 817–827. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S51288>
16. Connolly M., Hoorens J., Chambers G. M. The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective // Hum. Reprod. Update. – 2010. – V. 16, Issue 6. – P. 603–613. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq013>
17. Chambers G. M., Sullivan E. A., Ishihara O. et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries // Fertil. Steril. – 2009. V. 91, N 6. – P. 2281–2294. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.029>
18. Bitler M., Schmidt L. Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates // Fertil. Steril. – 2006. – V. 85. – P. 858–865. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.038>
19. Hammoud A. O., Gibson M., Stanford J. et al. In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors // Fertil. Steril. – 2009. – V. 91. – P. 1630–1635. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.038>
20. European Society of Human Reproduction and Embryology. Available from: <https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Press-room/Resources/4-Reimbursement.pdf?la=en&hash=C714A51012C21CCD5C475982A8BC18DDD0586806>
21. Chambers G. M., Hoang V. P., Sullivan E. A. et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: An international analysis // Fertil. Steril. – 2014. – V. 101. – P. 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.005>
22. Brigham B. K., Cadler B., Chevreul K. The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization // Hum Reprod. – 2013. – V. 28. – P. 666–675. <https://doi.org/10.1093/humrep/des418>
23. Наказ МОЗ від 10. 07. 2004 № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0224-05>
24. Наказ МОЗ України від 09. 09. 2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13>
25. Українська асоціація репродуктивної медицини. – Режим доступу: <http://www.uarm.org.ua/>
26. IVF abroad patient's guide/EUROPE 2020. Available from: <https://www.whereivf.com/>

References

1. Sustainable Development Goals. Available from: <https://www.undp.org/content/undp/en/home/sustainable-development-goals.html>
2. Niëns L. M., Van de Poel E., Cameron A. et al. Practical measurement of affordability: an application to medicines // Bull. World Health Organ. – 2012. – V. 90, N 3. –P. 219–227. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.084087>

3. *Niëns L. M., Brouwer W. B. F.* Better measures of affordability required // *Lancet*. – 2009. – V. 373. – P. 1081–1082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60649-8)
4. *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization & Health Action International; 2008 (WHO/PSM/PAR/2008.3). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/access/OMS_Medicine_prices.pdf?ua=1
5. *O'Donnell O., van Doorslaer E., Wagstaff A., Lindelow M.* Analyzing health equity using household survey data: a guide to techniques and their implementation. – Washington: World Bank, 2008. Available from: http://books.google.ch/books?id=8krsjfKv2vgC&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&ad=0#v=onepage&q&f=false
6. Availability of medicines. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>
7. *Mnushko Z. N., Chmikhalo N. V., Musyenko N. M. i dr.* Mezhdunarodnii marketynh v farmatsyy. – Kharkiv: Vyd-vo NFau: Zoloti storinky, 2006. – 522 s.
8. *Nemchenko A. S., Kurylenko Yu. Ye.* Marketynhovi doslidzhennia farmatsevychnoho rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannia sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan // *Farmats. chasopys*. – 2018. – № 2. – S. 77–81.
9. *Kukhtenko O. S., Nazarkina V. M., Hladukh Ye. V.* Farmakoekonomichna otsinka dostupnosti likarskykh zasobiv dlia likuvannia zakhvoriuvan dykhalnykh shliakhiv // *Farmats. chasopys*. – 2017. – № 3. – S. 105–111.
10. Derzhavna stratehiia realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naselennia likarskymy zasobamy na period do 2025 roku. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF#Text>
11. Infografichniy dovidnyk «Farmatsevyka Ukrainy», 2019. – Rezhym dostupu: <https://eba.com.ua/infografichniy-dovidnyk-farmatsevyka-ukrainy-2019/>
12. MOZ Ukrainy Otsinka medychnykh tekhnolohii. – Rezhym dostupu: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-ukraini-zaprovadzhuje-vikoristannja-ocinki-medicnih-tehnologij>
13. *Adamson G. D.* Global cultural and socioeconomic factors that influence access to assisted reproductive technologies // *Womens Health*. – 2009. – V. 5, N 4. – P. 351–358. <https://doi.org/10.2217/whe.09.28>. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.2217/WHE.09.28>
14. *Collins J.* An international survey of the health economics of IVF and ICSI // *Hum. Reprod. Update*. – 2002. – V. 8, N 3. – P. 265–277. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.3.265>
15. *Teoh P. J., Maheshwar A.* Low-cost in vitro fertilization: current insights // *Int. J. Womens Health*. – 2014. – V. 6. – P. 817–827. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S51288>
16. *Connolly M., Hoorens J., Chambers G. M.* The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective // *Hum. Reprod. Update*. – 2010. – V. 16, Issue 6. – P. 603–613. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq013>
17. *Chambers G. M., Sullivan E. A., Ishihara O. et al.* The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries // *Fertil. Steril*. – 2009. V. 91, N 6. – P. 2281–2294. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.029>
18. *Bitler M., Schmidt L.* Health disparities and infertility: impacts of state-level insurance mandates // *Fertil. Steril*. – 2006. V. 85. – P. 858–865. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.038>
19. *Hammoud A. O., Gibson M., Stanford J. et al.* In vitro fertilization availability and utilization in the United States: a study of demographic, social, and economic factors // *Fertil. Steril*. – 2009. – V. 91. – P. 1630–1635. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.038>
20. European Society of Human Reproduction and Embryology. Available from: <https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Press-room/Resources/4-Reimbursement.pdf?la=en&hash=C714A51012C21CCD5C475982A8BC18DDD0586806>
21. *Chambers G. M., Hoang V. P., Sullivan E. A. et al.* The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: An international analysis // *Fertil. Steril*. – 2014. – V. 101. – P. 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.005>
22. *Berg Brigham K., Cadler B., Chevreul K.* The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization // *Hum. Reprod*. – 2013. – V. 28. – P. 666–675. <https://doi.org/10.1093/humrep/des418>
23. Nakaz MOZ vid 10. 07. 2004 № 579 «Pro zatverdzhennia Poriadku napravlennia zhinok dlia provedennia pershoho kursu likuvannia bezplidnosti metodamy dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii za absoliutnymi pokazanniamy za biudzhetni koshty». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0224-05>
24. Nakaz MOZ Ukrainy vid 09. 09. 2013 № 787 «Pro zatverdzhennia Poriadku zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1697-13>
25. Ukrainska asotsiatsiia reproduktyvnoi medytsyny. – Rezhym dostupu: <http://www.uarm.org.ua/>
26. IVF abroad patient's guide / Europe 2020. Available from: <https://www.whereivf.com/>

Надійшла до редакції 1 липня 2020 р.
Прийнято до друку 15 липня 2020 р.

О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
Х.-О. Я. Стасів (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>),
Н. М. Максимович (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОЦІНКА ДОСТУПНОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В УКРАЇНІ ТА В СВІТІ

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, доступність лікарських засобів, оцінка медичних технологій, витрати, цикли

А Н О Т А Ц І Я

В Україні для досягнення Цілей сталого розвитку затверджено Державну стратегію реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року, яка включає поліпшення доступності лікарських засобів для поліпшення якості життя населення. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) набувають широкого впровадження і фінансування з бюджету у країнах світу.

Мета роботи – аналіз стану і динаміки ДРТ циклів в Україні за 1999–2019 роки та оцінка витрати на ДРТ в Україні, розробка методики оцінки коефіцієнта доступності ДРТ і порівняння з країнами Європи.

Матеріали – міжнародні і вітчизняні публікації про оцінку доступності лікарських засобів, витрати на ДРТ. Методи дослідження: системний аналіз, синтез даних і узагальнення інформації, вебометричний аналіз, статистичний аналіз даних про кількість ДРТ циклів за 1999–2018 роки, аналіз витрат на ДРТ.

Визначено, що показник кількості ДРТ циклів на 1 млн. населення збільшився в 29,9 раза, що зумовлено збільшенням кількості ДРТ центрів, проведених ДРТ циклів у співвідношенні до зменшення населення України.

Встановлено, що 85% ДРТ центрів зосереджено лише у 4 містах (Київ, Львів, Одеса, Харків), що знижує доступність населення до ДРТ циклів, особливо відчутно в умовах карантину і пандемії COVID-19. Виявлено, що за 1999–2018 роки кількість ДРТ центрів зросла в 7,7 раза, проте лише 10,8% ДРТ центрів мають державне фінансування, що свідчить про низьку доступність ДРТ за бюджетні кошти.

Виявлено, що суттєво змінилася структура ДРТ циклів. Визначено середні витрати на найбільш поширені ДРТ цикли IVF та ICSI в Україні станом на кінець 2019 року. Показано, що лише 26% ДРТ центрів подають інформацію про витрати на ДРТ цикли, необхідно наповнити веб-сторінки інформацією про вартість ДРТ циклів для належного інформаційного забезпечення пацієнтів. Показано, що в Україні станом на 2020 рік витрати на ДРТ цикли становлять 24 425–30 516 грн. (917,25–1 010,57 Євро) залежно від виду циклу з перспективи платника.

Обчислено, що коефіцієнт доступності ДРТ становить 1,53–9,98 залежно від виду ДРТ циклу, тобто витрати на ДРТ цикли в 6–10 разів є вищими, ніж середній дохід родини, коли у країнах Європи цей коефіцієнт доступності ДРТ є нижчим (1,5–4,2), що показало вищу доступність ДРТ у європейських країнах з позиції платника.

О. М. Залиская (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
Х.-О. Я. Стасив (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>),
Н. М. Максимович (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УКРАИНЕ И МИРЕ

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, доступность лекарственных средств, оценка медицинских технологий, расходы, циклы

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине для достижения «Целей устойчивого развития» утверждена Государственная стратегия реализации государственной политики обеспечения населения лекарственными средствами на период до 2025 года, включающая повышение доступности лекарственных средств для улучшения качества жизни населения. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) получили широкое внедрение и финансирование из бюджета в странах мира.

Цель работы – анализ состояния и динамики ВРТ циклов в Украине за 1999–2019 годы и оценка расходов на ВРТ в Украине, разработка методики оценки коэффициента доступности ВРТ и сравнение со странами Европы.

Материалы – международные и отечественные публикации об оценке доступности лекарственных средств, расходы на ВРТ. Методы исследования: системный анализ, синтез данных и обобщения информации, вебометрический анализ, статистический анализ данных о количестве ВРТ циклов в 1999–2018 годы, анализ затрат на ВРТ.

Определено, что показатель количества ВРТ циклов на 1 млн. населения увеличился в 29,9 раза, что обусловлено увеличением количества ВРТ центров, проведенных ВРТ циклов в соотношении к уменьшению населения Украины. Установлено, что 85% ВРТ центров сосредоточено только в 4 городах (Киев, Львов, Одесса, Харьков), что снижает доступность населения к ВРТ циклам, особенно ощутимо

в условиях карантина и пандемии COVID-19. Выявлено, что за 1999–2018 годы количество ВРТ центров выросла в 7,7 раза, но только 10,8% ВРТ центров имеют государственное финансирование, что свидетельствует о низкой доступности ВРТ за бюджетные средства.

Выявлено, что существенно изменилась структура ВРТ циклов за 1999–2018 годы, доминируют ICSI циклы. Определены средние затраты на наиболее распространенные ВРТ циклы (IVF и ICSI) в Украине по состоянию на конец 2019 года. Показано, что только 26% ВРТ центров имеют информацию о расходах на ВРТ циклы, необходимо наполнить веб-страницы информацией о стоимости ВРТ циклов для надлежащего информационного обеспечения пациентов.

Показано, что в Украине по состоянию на 2020 год расходы на ВРТ циклы составляют 24 425–30 516 грн. (917,25–1 010,57 евро) в зависимости от вида цикла с позиции плательщика. Рассчитано, что коэффициент доступности ВРТ составляет 1,53–9,98 в зависимости от вида ВРТ цикла, то есть расходы на ВРТ циклы в 6–10 раз выше, чем средний доход семьи, когда как в некоторых странах Европы коэффициент доступности ВРТ ниже – 1,5–4,2, что показывает высокую доступность ВРТ в европейских странах с позиции плательщика.

O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
K.-O. Ya. Stasiv (<https://orcid.org/0000-0003-4073-4327>),
N. M. Maksymovych (<https://orcid.org/0000-0003-0515-0385>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

ASSESSMENT OF AVAILABILITY OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN UKRAINE AND THE WORLD

Key words: assisted reproductive technologies, availability of medicines, health technology assesment, costs, cycles

ABSTRACT

In Ukraine, in order to achieve the Sustainable Development Goals, the State Strategy for the Implementation of the State Policy for the Provision of the Population with Medicines for the Period until 2025 has been approved, which includes improving the availability of drugs to improve the quality of life. Assisted Reproductive Technologies (ART) are gaining widespread implementation and funding from the budget in the world.

Goal – the aim of the work was to analyze the state and dynamics of ART cycles in Ukraine for 1999–2019 and to estimate the cost of ART in Ukraine and to develop a methodology for estimating the availability of ART and comparison with European countries.

Materials – international and domestic publications on the assessment of the availability of drugs, the cost of ART. Research methods: system analysis, data synthesis and generalization of information, webometric analysis, statistical analysis of data on the number of ART cycles for 1999–2018, analysis of ART costs.

It is determined that the indicator of the number of ART cycles per 1 million population increased 29.9 times for 1999–2018, which is due to the increase in the number of ART centers conducted ART cycles in relation to the decrease in the population of Ukraine.

It was found that 85% of ART centers are concentrated in only 4 cities (Kyiv, Lviv, Odessa, Kharkiv), which reduces the accessibility of the population to ART cycles, especially in the conditions of quarantine and pandemic COVID-19. It was found that in 1999–2018 the number of ART centers increased 7.7 times, but only 10.8% of ART centers have state funding, which indicates the low availability of ART for budget funds.

It was found that the structure of ART cycles changed significantly. The average costs for the most common ART cycles IVF and ICSI in Ukraine as of the end of 2019 have been determined. It has been shown that only 26% of ART centers provide information on the cost of ART cycles, and web pages need to be filled with information on the cost of ART cycles to ensure that patients are properly informed.

It is shown that in Ukraine as of 2020 the costs of ART cycles are 24 425–30 516 UAH (917,25–1 010,57 Euro) depending on the type of cycle from the perspective of the payer. It is estimated that the availability of ART is 1.5–9.98 depending on the type of ART cycle, the cost of ART cycles is 6–10 times higher than the average family income, when in European countries the availability of ART is much lower 1.5–4.2, which showed higher availability of ART in European countries from payer prospect.

Електронна адреса для листування з авторами: olzaliska@ukr.net

(Заліська О. М.),

maximovi43@ukr.net

(Максимович Н. М.)

Я. О. ГРИНЬКІВ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), канд. фарм. наук, доцент,
І. Ю. РЕВ'ЯЦЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>), канд. фарм. наук,
О. М. ЗАЛІСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,
Д. В. КАМІНСЬКИЙ (<https://orcid.org/0000-0001-6837-367X>), канд. фарм. наук, доцент
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА ЯКІСТЬ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕСУ
ПІДГОТОВКИ ДО ІСПИТУ «КРОК. ФАРМАЦІЯ»**

Ключові слова: «Крок. Фармація», організація підготовки, самопідготовка, навчання, навчальні дисципліни

Ya. O. HRYNKIV (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),
I. Yu. REVYATSKYY (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),
O. M. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
D. V. KAMINSKYI (<https://orcid.org/0000-0001-6837-367X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**THE ANALYSIS OF INFLUENCE FACTORS ON THE QUALITY OF THE
ORGANIZING PROCESS OF PREPARING FOR THE EXAM «KROK. PHARMACY»**

Key words: «Krok. Pharmacy», the organizing process, self-training, education, academic disciplines

На основі результатів Ліцензійного інтегрованого іспиту (ЛІІ) [1] здійснюється визначення рівня знань студентів та інтернів закладів вищої освіти (ЗВО) медичного спрямування, приймається рішення щодо можливості їх подальшого навчання і роботи, а також формується рейтинг медичних ЗВО.

Слід зазначити, що у 2019 р. було проведено всеукраїнську навчально-методичну конференцію, присвячену питанням забезпечення якості та ефективності підготовки студентів, лікарів-інтернів, провізорів-інтернів різних профільних спеціальностей у системі післядипломної освіти та їх інформаційного забезпечення [2]. Це підтверджує актуальність та доцільність перегляду деяких аспектів процесу підготовки студентів та інтернів до ЛІІ відповідно до сучасних умов та стандартів подачі навчальної інформації.

Метою дослідження було визначити, структурувати, проаналізувати фактори, що впливають на процес підготовки студентів та інтернів до ЛІІ «Крок 2. Фармація» та «Крок 3. Фармація» (К2Ф та К3Ф); на основі одержаних даних вивчити можливості оптимізації забезпечення здійснення цього процесу.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкти: результати (загальні та за дисциплінами) ліцензійного іспиту К2Ф за 2016–2019 рр., пілотного (2017 р.) та ліцензійного (2019 р.) іспиту К3Ф у ЛНМУ ім. Данила Галицького, середній бал за навчання з додатка до диплома.

Методи: структуризації факторів впливу; статистична обробка результатів ЛІІ, середнього балу за навчання із додатка до диплома; графічно-візуальне узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

На основі багаторічного досвіду навчання, проведенні протягом останніх трьох років анкетувань та неформального спілкування зі студентами та провізорами-інтернами [3] ми попередньо структурували фактори, які впливають на успішність навчання студента/інтерна, за трьома групами: індивідуальні (персоналізовані), групові (групове навчання) та зовнішні.

До групи індивідуальних факторів нами включено:

- швидкість сприйняття інформації (як швидко запам'ятовується нова інформація – скільки разів потрібно її прочитати/прослухати/переглянути);
- тривалість запам'ятовування (розвиток пам'яті) (наскільки довго фіксується в пам'яті отримана нова інформація (дні, тижні, місяці) із забезпеченням можливості її якісного застосування);
- схильність до навчальних предметів (рівномірність швидкості сприйняття та тривалості запам'ятовування нової інформації у розрізі навчальних дисциплін); (результати цього дослідження більш детально подано у науковій публікації за 2019 р. [3]);
- стан здоров'я (захворювання, які можуть утруднювати процеси навчання та самопідготовки);
- вік та стать студента/провізора-інтерна. Для студентів медичного профілю з використанням спеціальної шкали (Approaches to Learning and Studying Inventory) було виявлено, що вік, гендерні особливості та атестація як випускника школи має суттєвий вплив на результати і якісні показники навчання у медичному університеті [4];
- професійна зайнятість (час, який витрачається на когось: робота, друга освіта та ін.) (фактори, що забирають час, який міг би бути використаний на самопідготовку);
- особиста зайнятість (час, який витрачається на себе, сім'ю, родину та ін.) (фактори, що забирають час, який міг би бути використаний на самопідготовку та самонавчання);
- самомотивація (внутрішнє переконання/бажання отримати необхідні знання);
- доступ до джерел інформації (електронні, друковані періодичні видання, навчально-методична література, що може використовуватися для самопідготовки);
- час, витрачений на підготовку до ЛПІ. Попередньо проведене нами анкетування провізорів-інтернів дало розуміння того, скільки часу вони витрачають/можуть витрачати на підготовку до ЛПІ. Встановлено, що понад 95% респондентів готуються в межах 7 днів до 5 годин, 46% формують групу, яка займається по 2–4 години 3–5 днів на тиждень [3].

До групових факторів ми віднесли:

- викладач (викладачі), який проводить заняття із навчальної дисципліни, що включена до ЛПІ Крок. (Здатність викладача утримувати увагу студентів/інтернів та використовувати сучасні інформаційні технології під час проведення занять, способи та методи подання навчального матеріалу);
- одногрупники. Рівень знань, схильність до навчальних дисциплін, зацікавленість певними тематиками та навчальним процесом загалом суттєво впливають на успішність конкретного студента/інтерна на заняттях у групі, а згодом на середній бал за дисципліною загалом. Як видно з представлених графіків (рис. 1), є певна різниця між навчанням у конкретних групах;
- наявність необхідного технічного та програмного забезпечення у навчальних аудиторіях. Науково-технічний прогрес вплинув і на сферу освіти та зумовив необхідність навчати, використовуючи новітнє обладнання та програмне забезпечення [5–9]. Наявність останнього дає можливість оптимізувати процес навчання за якістю та витрачанням часу.

До зовнішніх факторів віднесено:

- кількість годин, які відведені навчальним планом для самопідготовки. Цей показник є регульованим та затвердженим у типовому та робочому навчальному планах, зокрема для кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО [10]. Завданням викладачів кафедр в цьому плані є зорієнтування студента/інтерна, щоб години, відведені в навчальному плані на процес самопідготовки, були оптимально використані для одержання позитивного результату;

– стабільність мережевого підключення до інтернету. Певні електронні джерела інформації можна скачати та використовувати в офлайн режимі (зокрема на кафедрі було опрацьовано та впроваджено в самопідготовку провізорів-інтернів процес розв’язання тестових завдань у файлах формату .html), проте наявність стабільного з’єднання необхідне для здійснення інтернет-тестування в електронній системі ЛНМУ ім. Данила Галицького «MISA»;

– наявність банку запитань для вивчення. Станом на березень 2020 р. офіційний сайт центру тестування (<https://www.testcentr.org.ua/uk/>) містить для КЗФ приклади тестових завдань за 6 дисциплінами та за 7 дисциплінами для К2Ф. На вказаному сайті є інформація, що «основним джерелом для підготовки до ліцензійних іспитів є стандартні навчальні матеріали», які використовують інтерни протягом вивчення відповідних дисциплін, що входять до складу тесту – підручники, тексти лекцій, практикуми тощо [11];

– коректність наявних у банку питань. (Цей показник забезпечується авторами тестових запитань та експертами, які оцінювали якість поданих до центру тестування завдань).

Аналіз факторів впливу на процес підготовки до «Крок 3.Фармація» нами було розпочато з групових факторів, а саме з аналізу результатів ЛП К2Ф.

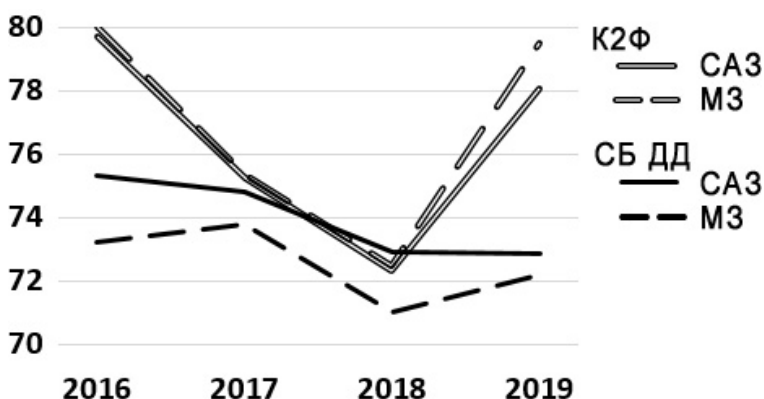


Рис. 1. Порівняння розрахованих за 2016–2019 рр. середніх арифметичних (САЗ) та медіальних (МЗ) значень показників оцінки рівня знань «Крок 2. Фармація» (К2Ф) та середнього балу за навчання із додатка до диплома (СБ ДД)

Порівняння розрахованих за 2016–2019 рр. середніх арифметичних і медіальних результатів показників оцінки рівня знань (ПОРЗ) за результатами ЛП К2Ф та середнього балу за навчання із додатка до диплома (рис. 1) показало відсутність взаємозалежності.

При проведенні аналізу ПОРЗ за результатами ЛП К2Ф у межах навчальних груп із врахуванням кількості осіб у кожній (загалом були проаналізовані результати 21 групи), як межі діапазонів розподілу ПОРЗ нами обрано наступні контрольні персентилі: P_{10} , P_{25} , P_{75} , P_{90} , що дало змогу сформувати три пари взаємопротилежних інтервалів: основні (від P_{25} до P_{50} і від P_{50} до P_{75}) – половина студентів групи, оцінка результатів знань яких є середньою в групі; допустимі (від P_{10} до P_{25} і від P_{75} до P_{90}) – 30% студентів групи із результатами наближеними до основних; крайні (від P_{\min} до P_{10} і від P_{90} до P_{\max}) – включає, відповідно, найнижчі та найвищі ПОРЗ. Одержані результати подано на рис. 2.

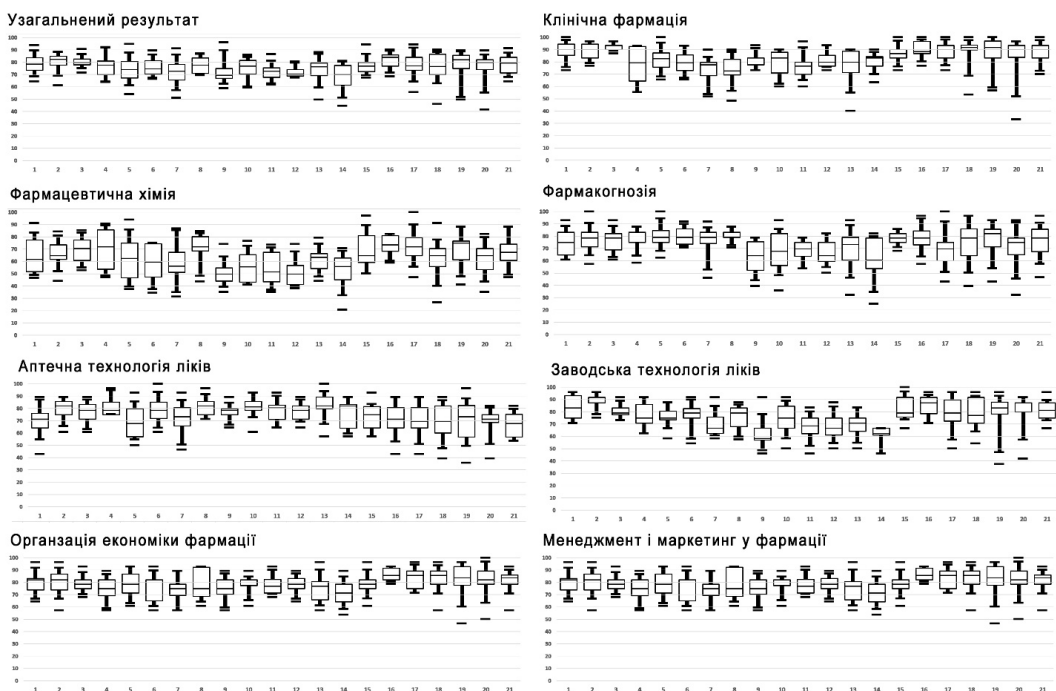


Рис. 2. Результати аналізу показників оцінки рівня знань 21 групи за навчальними дисциплінами

Подальший аналіз одержаних медіальних значень дав змогу встановити, що студенти одної навчальної групи в більшості випадків мають не однаковий рівень ПОРЗ із різних навчальних дисциплін (рис. 3).

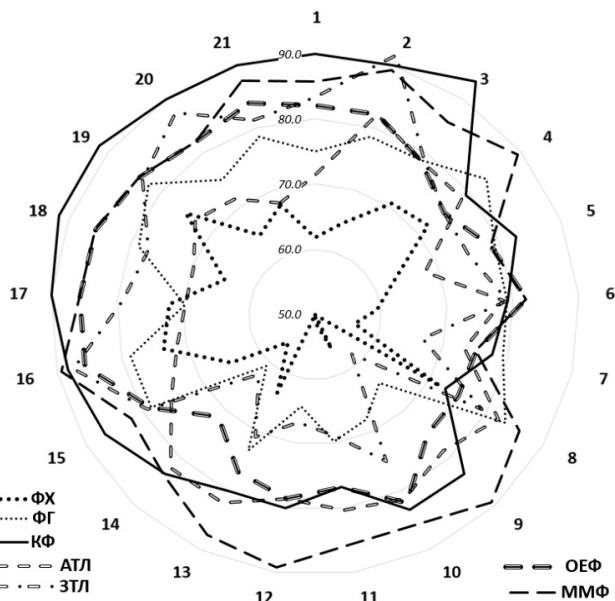


Рис. 3. Розподіл медіальних значень показника оцінки рівня знань навчальних груп за навчальними дисциплінами

Аналіз розподілу (відхилень) ПОРЗ студентів за окремими навчальними дисциплінами показав, орієнтовно на 80%, однорідну тенденцію (рис. 4). Найбільші інтервали відхилення ПОРЗ спостерігаються з фармацевтичної хімії та фармакогнозії, дещо

менші – заводської та аптечної технології ліків. Найменші – з організації економіки фармації, менеджменту та маркетингу у фармації, клінічної фармації. Лише з фармацевтичної хімії у більшій кількості груп розподіл ПОРЗ в основному інтервалі (25–50; 50–75;) перевищує розподіл ПОРЗ в допустимому (10–25; 75–90;), а клінічної фармації – допустимий інтервал найбільш віддалений від основного в сторону зростання.

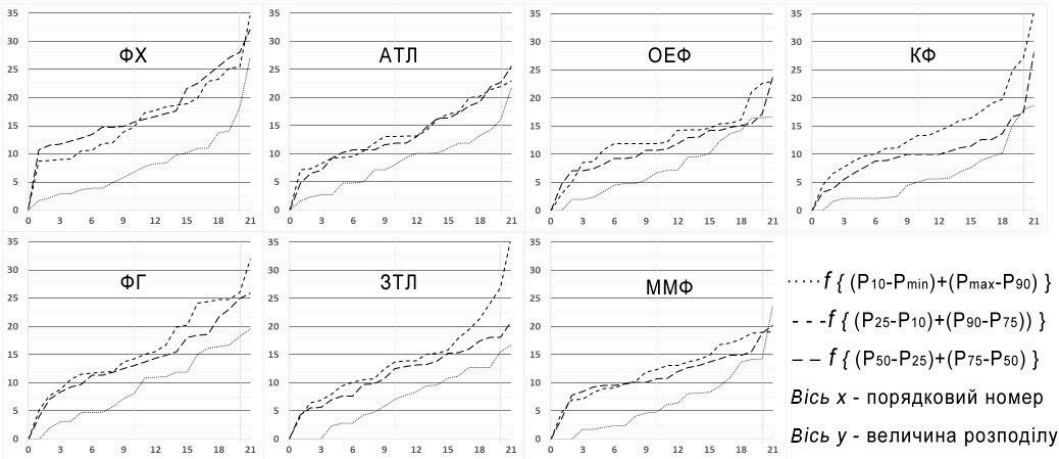


Рис. 4. Ранжовані ряди розподілу оцінки рівня знань студентів за навчальними дисциплінами

Врахувавши, що окремі навчальні дисципліни проводять у різних групах різні викладачі, а кожен із студентів має свої схильності до навчання, результати ЛП К2Ф з кожної навчальної дисципліни для 21 групи розглядалися як окремі. Отже, загалом аналіз результатів проводився для 147 (21x7) варіантів навчального процесу.

На рис. 5 зображено графічне представлення сформованих на основі одержаних результатів інтервалів розподілу ПОРЗ ранжованих рядів та їх сумарного значення для кожного з 147 навчальних процесів.

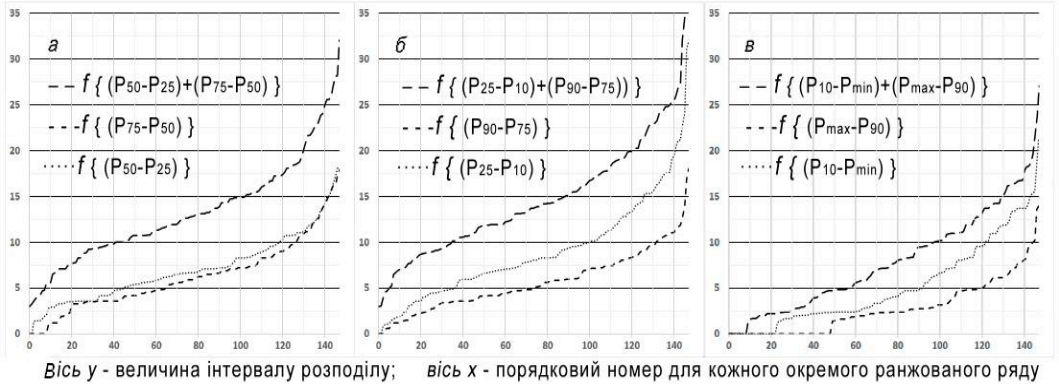


Рис. 5. Ранжовані ряди за парами інтервалів розподілу (показника оцінки рівня знань) та їх сумарного значення (основних (а), допустимих (б) та крайніх (в) інтервалів)

За результатами встановлено, що розподіл ПОРЗ в негативну та в позитивну сторону в основній групі є рівномірний (рис. 5, а), в той час як у інших – негативний переважає у 1,5 раза (рис. 5, б, 5, в). Проте в основній та допустимій групах загальний показник розподілу перебуває майже на однаковому рівні (рис. 5, а, 5, б). Найменший діапазон розподілу ПОРЗ в обох напрямках – в крайніх інтервалах.

Висновки

1. Структуровано фактори, які впливають на успішність навчання студента/інтерна, за трьома групами: індивідуальні (персоналізовані), групові (групове навчання) та зовнішні.
2. Встановлено відсутність взаємозалежності між результатами ЛП К2Ф та середнім балом за навчання із dodatka до диплома.
3. Встановлено, що студенти однієї навчальної групи мають не однаковий рівень показника оцінки рівня знань із різних навчальних дисциплін.
4. Встановлено, що існує зв'язок між успішністю підготовки до ЛП К2Ф та приналежністю до групи. Це зумовлює припущення, що на успішність підготовки частково може впливати особистість та методика викладання, рівень знань та можливість на парах конкретних викладачів, а також оточення конкретного студента (вплив одногрупників).
5. Аналіз відхилень показника оцінки рівня знань студентів за окремими навчальними дисциплінами показав, орієнтовно на 80%, однорідну тенденцію. Найбільші інтервали відхилення цього показника спостерігаються з фармацевтичної хімії та фармакогнозії, дещо менші – заводської та аптечної технології ліків. Найменші – з організації економіки фармації, менеджменту та маркетингу у фармації, клінічної фармації.
6. За результатами аналізу показника оцінки рівня знань встановлено, що його розподіл як в негативну, так і в позитивну сторону в основній групі є рівномірний (перебуває на одному рівні), проте в інших – негативний переважає у 1,5 раза.
7. Встановлено, що величина відхилення показника оцінки рівня знань має закономірну відносність до медіального показника – це обґрунтовує доцільність підняття загального рівня підготовки студентів/провізорів-інтернів у окремих навчальних групах із метою зростання ймовірності стовідсоткового складання ліцензійних інтегрованих іспитів.
8. Систематизовано фактори, які впливають на якість підготовки та самопідготовки студентів та інтернів до ліцензійних інтегрованих іспитів, що дасть змогу в подальшому проаналізувати вагомість кожного окремого фактора з точки зору відповідальних за організаційний процес підготовки та самопідготовки до «Крок 3. Фармація» та самих учасників процесу, а також обрати напрями та дії щодо зменшення чи усунення впливу таких факторів на цей організаційний процес.

Список використаної літератури

1. Аналітична довідка до результатів складання ліцензійного іспиту «Крок 3. Фармація». URL: <https://www.testcentr.org.ua/ai/2019/ai-krok3-pharm-190619.pdf>
2. Актуальні проблеми сучасної вищої медичної освіти: Національний досвід та світовий вимір: Тези доп. навч.-метод. конф. (м. Вінниця, 7 лютого 2019 р.). // Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. – 2019. – 259 с. URL: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/tezy_n-m_konf_2019.pdf
3. Гриньків Я. О., Рев'яцький І. Ю., Заліська О. М. Оптимізація методології проведення підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань провізорів-інтернів до «Крок 3. Фармація» // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 54–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.06>
4. Mattick K., Dennis I., Bligh J. Approaches to learning and studying in medical students: Validation of a revised inventory and its relation to student characteristics and performance // Medical Education. – 2004. – N 38(5). – P. 535–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.01836.x>
5. Сайт Наукового навчально-методичного центру дистанційної освіти імені П. Л. Шупика [Електронний ресурс]. – URL: <https://nmapo.edu.ua/s/np/tsentry>
6. Білай І. М., Красько М. П., Демченко В. О. та ін. Впровадження дистанційної освіти на етапі післядипломної освіти провізорів // Науковий огляд. – 2016. – № 1 (22). – С. 1–4. URL: <http://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/679/844>
7. Потабашиній В. А., Степанов Л. М., Шендрик Л. М. та ін. Використання інформаційних технологій у навчанні лікарів на етапі післядипломної освіти // Гастроентерологія. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 82–85. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45437>, <http://repo.dma.dp.ua/3543/>
8. Бабінцева Л. Ю. Можливості застосування технологій дистанційного навчання в безперервному професійному розвитку провізорів // Медична інформатика та інженерія. – 2015. – № 1. – С. 18–22. <https://doi.org/10.11603/mic.1996-1960.2015.1.3913>

9. Кремень В. Г., Биков В. Ю. Інноваційні завдання сучасного етапу інформатизації освіти // Сучасні інформаційні технології та інноваційні методики навчання у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми. – 2014. – Вип. 37. – С. 3–15. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sitimn_2014_37_3

10. Кафедра організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО [Електронний ресурс]. – URL: <http://new.meduniv.lviv.ua/kafedry/kafedra-organizatsiyi-i-ekonomiky-farmatsiyi-tehnologiyi-likiv-ta-farmakoekonomiky-fpdo/>

11. Центр тестування. Крок 3. [Електронний ресурс]. – URL: <https://www.testcentr.org.ua/uk/krok-3>

References

1. Analitichna dovidka do rezultativ skladannia litsenziinoho ispytu «Krok 3. Farmatsiia». URL: <https://www.testcentr.org.ua/ai/2019/ai-krok3-pharm-190619.pdf>

2. Aktualni problemy suchasnoi vyshchoi medychnoi osvity: Natsionalnyi dosvid ta svitovyi vymir: Tezy dopovidei navchalno-metodychnoi konferentsii (m. Vinnytsia, 7 liutoho 2019 r.). // Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni M. I. Pyrohova. – 2019. – 259 s. URL: https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/tezy_n-m_konf_2019.pdf

3. Hrynkiv Ya. O., Reviatskyi I. Yu., Zaliska O. M. Optyimizatsiia metodolohii provedennia pidhotovky, samopidhotovky ta kontroliu rivnia znan provizoriv-interniv do Krok 3. Farmatsiia // Farmats. zhurn. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 54–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.06>

4. Mattick K., Dennis I., Bligh J. Approaches to learning and studying in medical students: Validation of a revised inventory and its relation to student characteristics and performance // Medical Education. – 2004. – N 38 (5). – P. 535–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.01836.x>

5. Sait Naukovoho navchalno-metodychnoho tsentru dystantsiinoi osvity imeni P. L. Shupyka [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://nmapo.edu.ua/s/np/tsentry>

6. Bilai I. M., Krasko M. P., Demchenko V. O. ta in. Vprovadzhenia dystantsiinoi osvity na etapi pislidyplomnoi osvity provizoriv // Naukovyi ohliad. – 2016. – № 1 (22). – С. 1–4. URL: <http://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/679/844>

7. Potabashnii V. A., Stepanov L. M., Shendryk L. M. ta in. Vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u navchanni likariv na etapi pislidyplomnoi osvity // Hastroenterolohiia. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 82–85. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45437>, <http://repo.dma.dp.ua/3543/>

8. Babintseva L. Yu. Mozhlyvosti zastosuvannia tekhnolohii dystantsiinoho navchannia v bezperervnomu profesiinomu rozvytku provizoriv // Medychna informatyka ta inzheneriia. – 2015. – № 1. – С. 18–22. <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2015.1.3913>

9. Kremen V. H., Bykov V. Yu. Innovatsiini zavdannia suchasnoho etapu informatyzatsii osvity // Suchasni informatsiini tekhnolohii ta innovatsiini metodyky navchannia u pidhotovtsi fakhivtsiv: metodolohiia, teoriia, dosvid, problemy. – 2014. – Vyp. 37. – С. 3–15. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sitimn_2014_37_3

10. Kafedra orhanizatsii i ekonomiky farmatsii, tekhnolohii likiv ta farmakoekonomiky FPDO [Elektronnyi resurs]. – URL: <http://new.meduniv.lviv.ua/kafedry/kafedra-organizatsiyi-i-ekonomiky-farmatsiyi-tehnologiyi-likiv-ta-farmakoekonomiky-fpdo/>

11. Tsentr testuvannia. Krok 3. [Elektronnyi resurs]. – URL: <https://www.testcentr.org.ua/uk/krok-3>

Надійшла до редакції 11 червня 2020 р.

Прийнято до друку 30 червня 2020 р.

Я. О. Гриньків (0000-0002-6977-6136),
І. Ю. Рев'яцький (0000-0002-4726-3639),
О. М. Заліська (0000-0003-1845-7909),
Д. В. Камінський (0000-0001-6837-367X)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА ЯКІСТЬ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕСУ ПІДГОТОВКИ ДО ІСПИТУ «КРОК. ФАРМАЦІЯ»

Ключові слова: «Крок. Фармація», організація підготовки, самопідготовка, навчання, навчальні дисципліни А Н О Т А Ц І Я

На основі результатів Ліцензійного інтегрованого іспиту (ЛІІ) здійснюється визначення рівня знань студентів та інтернів закладів вищої освіти (ЗВО) медичного спрямування, приймається рішення щодо можливості їх подальшого навчання і роботи, а також формується рейтинг медичних ЗВО.

Мета – визначити, структурувати, проаналізувати та оцінити чинники, що впливають на процес підготовки студентів та інтернів фармацевтичного спрямування до ЛІІ «Крок 2. Фармація» і «Крок 3. Фармація» (К2Ф і К3Ф), на основі одержаних даних вивчити можливості оптимізації забезпечення здійснення цього процесу.

Об'єкти: результати (загальні та за дисциплінами) ліцензійного іспиту К2Ф за 2016–2019 рр., пілотного (2017 р.) і ліцензійного (2019 р.) іспиту К3Ф в ЛНМУ імені Данила Галицького, середній бал за навчання із додатку до диплома.

Методи: структуризації факторів впливу; статистична обробка результатів ЛІІ, середнього балу за навчання із додатка до диплома; графічно-візуальне узагальнення даних.

Структуровано фактори, які впливають на успішність навчання студента/інтерна, за трьома групами: індивідуальні (персоналізовані), групові (групове навчання) та зовнішні.

Встановлено відсутність взаємозалежності між результатами ЛП К2Ф та середнім балом за навчання із додатка до диплома.

Встановлено, що існує зв'язок між успішністю підготовки до ЛП К2Ф та приналежністю до групи. Це зумовлює припущення, що на успішність підготовки частково може впливати особистість студента/інтерна та методика викладання, рівень знань та вимогливість конкретних викладачів під час проведення занять, а також оточення конкретного студента (вплив одногрупників).

Аналіз відхилень показника оцінки рівня знань студентів за окремими навчальними дисциплінами показав, орієнтовно на 80%, однорідну тенденцію. Найбільші інтервали відхилення цього показника спостерігаються з фармацевтичної хімії та фармакогнозії, дещо менші – заводської та аптечної технології ліків. Найменші – з організації економіки фармації, менеджменту та маркетингу у фармації, клінічної фармації.

За результатами аналізу показника оцінки рівня знань ЛП встановлено, що його розподіл як в негативну, так і в позитивну сторону в основній групі є рівномірний (перебуває на одному рівні), проте в інших – негативний переважає у 1,5 раза. Величина відхилення показника оцінки рівня знань має закономірну відносність до медіального показника.

Я. О. Грын'ків (0000-0002-6977-6136),
И. Ю. Ревацкий (0000-0002-4726-3639),
О. Н. Залиська (0000-0003-1845-7909),
Д. В. Каминский (0000-0001-6837-367X)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА КАЧЕСТВО ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНУ «КРОК. ФАРМАЦИЯ»

Ключевые слова: «Крок. Фармация», организация подготовки, самоподготовка, учеба, учебные дисциплины
АННОТАЦИЯ

На основе результатов Лицензионного интегрированного экзамена (ЛИЭ) осуществляется определение уровня знаний студентов и интернов высших учебных заведений (ВУЗ) медицинского направления, принимается решение о возможности их дальнейшего обучения и работы, а также формируется рейтинг медицинских вузов.

Цель – определить, структурировать, проанализировать и оценить факторы, влияющие на процесс подготовки студентов и интернов фармацевтического направления к ЛИЭ «Крок 2. Фармация» и «Крок 3. Фармация» (К2Ф и К3Ф), на основе полученных данных изучить возможности оптимизации обеспечения осуществления этого процесса.

Объекты: результаты (общие и по дисциплинам) лицензионного экзамена К2Ф за 2016–2019 гг., пилотного (2017 г.) и лицензионного (2019 г.) экзамена К3Ф в ЛНМУ имени Даниила Галицкого, средний балл за обучение из приложения к диплому.

Методы: структуризации факторов влияния; статистическая обработка результатов ЛИЭ, среднего балла за обучение из приложения к диплому; графически-визуальное обобщение данных.

Структурированы факторы, влияющие на успешность обучения студента/интерна, по трем группам: индивидуальные (персонализированные), групповые (групповое обучение) и внешние.

Установлено отсутствие взаимозависимости между результатами ЛИЭ К2Ф и средним баллом за обучение из приложения к диплому.

Установлено, что существует связь между успешностью подготовки к ЛИЭ К2Ф и принадлежностью к группе. Это предполагает, что на успешность подготовки частично может влиять личность студента/интерна и методика преподавания, уровень знаний и требовательность конкретных преподавателей во время проведения занятий, а также окружение конкретного студента (влияние одногруппников).

Анализ отклонений показателя оценки уровня знаний студентов по отдельным учебным дисциплинам показал, ориентировочно на 80%, однородную тенденцию. Наибольшие интервалы отклонения этого показателя наблюдаются по фармацевтической химии и фармакогнозии, несколько меньшие – заводской и аптечной технологии лекарств. Наименьшие – по организации экономики фармации, менеджмента и маркетинга в фармации, клинической фармации.

По результатам анализа показателя оценки уровня знаний ЛИЭ установлено, что его распределение как в отрицательную, так и в положительную сторону в основной группе является равномерным (находится на одном уровне), однако в других – отрицательный преобладает в 1,5 раза. Величина отклонения показателя оценки уровня знаний имеет закономерную относительность к медиальному показателю.

Ya. O. Hrynkyv (0000-0002-6977-6136),
I. Yu. Revyatskyi (0000-0002-4726-3639),
O. M. Zaliska (0000-0003-1845-7909),
D. V. Kaminskyi (0000-0001-6837-367X)

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

THE ANALYSIS OF INFLUENCE FACTORS ON THE QUALITY OF THE ORGANIZING PROCESS OF PREPARING FOR THE EXAM «KROK. PHARMACY»

Key words: «Krok. Pharmacy», the organizing process, self-training, education, academic disciplines

ABSTRACT

Based on the results of the Licensed Integrated Exam (LIE), the level of knowledge of students and interns of higher educational institutions of medical direction is determined, a decision is made on the possibility of their further study and work, and a rating of medical universities is formed.

Purpose: to determine, structure, analyze and evaluate factors affecting the process of preparing students and interns in the pharmaceutical field for LIE «Krok 2. Pharmacy» and «Krok 3. Pharmacy» (K2F and K3F); based on the data obtained, study the possibilities of optimizing the implementation of this process.

Objects: results (general and by discipline) of the K2F licensed exam of 2016–2019, the pilot (2017) and licensed (2019) K3F exam at the Danylo Halytskyi Lviv National Medical University.

Methods: statistical processing of the results of LIE.

Factors that affect the success of student/intern training are structured in three groups: individual (personalized), group (group training) and external.

There is no interdependence between the results of LIE K2F and the average score for training in the diploma supplement.

It is established that there is a connection between the success of preparation for LIE K2F and belonging to the group. This leads to the assumption that the success of training may be partly influenced by the personality and method of teaching, the level of knowledge and demands on pairs of specific teachers, as well as the environment of a particular student (the influence of classmates).

The analysis of deviations of the indicator of an estimation of a level of knowledge of students on separate educational disciplines has shown, approximately on 80%, a homogeneous tendency. The largest intervals of deviation of this indicator were observed for pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, slightly smaller – drug technology; the smallest – for the organization of the economics of pharmacy, management and marketing in pharmacy, clinical pharmacy.

According to the results of the analysis of the indicator of assessment of the level of knowledge it was established that its distribution both in the negative and in the positive direction in the main group was uniform (is at one level), but in others – negative prevails 1.5 times. The value of the deviation of the indicator of assessment of the level of knowledge had a natural relation to the medial indicator.

*Електронна адреса для листування з авторами: iwan.revyatskyi@gmail.com
(Рев'яцький І. Ю.)*

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547-327.057:615.281

DOI: 10.32352/0367-3057.4.20.07

С. А. ДЕМЧЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>), канд. фарм. наук,
В. В. СУХОВЄЄВ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>), д-р хім. наук, проф.,
О. В. МОСКАЛЕНКО³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>), канд. хім. наук, доцент,
Ю. А. ФЕДЧЕНКОВА³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>), д-р фарм. наук, проф.,
Г. П. ПОТЕБНЯ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>), д-р мед. наук, проф.,
А. М. ДЕМЧЕНКО³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

³ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕН- ТА[с,д]АЗУЛЕН-1-ІЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛІЛАМІНУ

Ключові слова: похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну, протипухлинні властивості, лейкемія, 5-флуорурацил

S. A. DEMCHENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
V. V. SUKHOVEEV^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
O. V. MOSKALENKO³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Yu. A. FEDCHENKOVA³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
G. P. POTEBNIA³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
A. M. DEMCHENKO³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

² Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

³ Nizhyn Mykola Gogol State University

SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF DERIVATIVES [4-(4'-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2а,8а-TRIAZACYCLOPENTA[с,д]AZULEN-1-YL-METIL]-PARA-TOLYLAMINE

Key words: derivatives of [4-(4'-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2а,8а-triazacyclopenta[с,д]azulen-1-yl-metil]-para-tolylamine, antitumor properties, leukemia, 5-fluorouracil

Лейкемія [1], як складова гемобластозів [2], є злоякісним захворюванням системи крові, що характеризується ураженням кісткового мозку лейкозними стовбуровими клітинами [3], які виникають у результаті порушення процесів самооновлення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин та клітин-попередників [4]. У свою чергу, за походженням гемобластози поділяють на дві групи: кістково-мозкового (гострі лейкемії, хронічні лейкемії, парапротеїнемічні гемобластози) та позакістково-мозкового походження (лімфогранулематоз, чи лімфома Годжкіна, та негоджкінські злоякісні лімфоми).

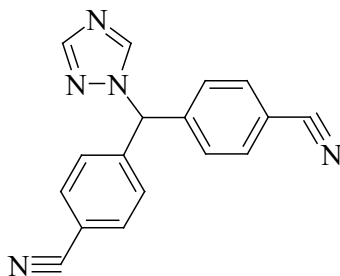
Серед перелічених гемобластоз, гострі лейкемії посідають провідне місце в структурі зазначених захворювань і становлять майже третину від їх загальної кількості (від 3,5 до 5 випадків на 100 тис. населення на рік). Гострі лімфобластні лейкемії спостерігаються, як правило, в дитячому віці (до 80–90% випадків), тоді як у осіб після 40 років діагностується до 80% гострих нелімфобластних лейкемій [1].

В Україні, залежно від видів лейкемії, застосовують різні лікарські засоби. Так, для лікування гострого лімфобластного лейкозу використовують L-аспарагіназу, Вінкристин, Дазатиніб, Даунорубіцин, Іматиніб, Метотрексат, Преднізон та Циклофосфамід [5].

© Колектив авторів, 2020

При хіміотерапевтичному лікуванні хронічної лейкемії може бути задіяний або один лікарський препарат, або комплекс лікарських засобів, наприклад: Іматиніб блокує ріст ракових клітин (хронічна мієлоїдна лейкемія) [6], а Інтерферон альфа застосовується для лікування хронічної мієлоїдної лейкемії. Він допомагає імунній системі боротися з хворобою і перешкоджає росту ракових клітин [7]. У комбінації лікарських засобів використовують: Вінкристин, Преднізон і Циклофосфамід; Алемтузумаб, Бу-сульфан, Гідроксіурей, Ритуксимаб, Флударабін, Хлорамбуцил та Цитарабін [5].

Протипухлинну дію виявляють і деякі похідні триазолу. Відомим протипухлинним лікарським засобом є Летрозол (Фемара), діючою речовиною якого є 4,4'-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл-метилен)дибензонітрил [8]:



Його використовують як протипухлинний гормональний засіб та антагоніст гормонів за злоякісних новоутворень молочної залози.

До побічних ефектів у разі застосування Летрозолу належать: болі у м'язах, суглобах, головний біль, висипання на шкірі, припливи крові, нудота, блювання, периферичні набряки, висипи, диспепсія, випадання волосся, збільшення маси тіла або анорексія. Інколи спостерігаються: кров'янисті виділення і кровотечі з піхви, запор, запаморочення, підвищене потовиділення, задишка, тромбофлебіт тощо.

Актуальною проблемою фармацевтичної хімії є розширення арсеналу протипухлинних препаратів. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано зі створенням нових протипухлинних препаратів селективної дії.

Тому перспективним напрямом в області створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протипухлинною активністю.

Похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]-азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну привертають увагу науковців як можливі об'єкти хімічних перетворень та потенційні біологічно-активні речовини. Синтез цих сполук здійснено у декілька стадій. Взаємодією *para*-толуїдину з хлороцтовим естером одержано етиловий естер 4'-метилфенілоцтової кислоти (**2**), який із гідразин-гідратом в ізопропанолі утворює гідразид 4'-метилфенілоцтової кислоти (**3**). Зазначений гідразид під час взаємодії з 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепіном (**4**) утворює 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін (**5**), який здатний взаємодіяти з α -бром-4-хлорацетофеноном до [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну (**8**). Останній з ароматичними ізоціанатами (**9 а, б**) вступає в реакцію електрофільного приєднання по третьому положенню гетероциклічної системи з утворенням відповідних тіоамідів (**10 а, б**).

Метою цієї роботи був синтез речовин із потенційно протипухлинними властивостями в ряду похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]-азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну.

В патенті України № 136968 нами було описано синтез та протипухлинну активність щодо ракових клітинних ліній лейкемії [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-*para*-толіламіну [9].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження було обрано похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8** та **10 а, б**). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (**8**) одержано кип'ятінням 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) та α -бром-4-хлорацетофенону в етилацетаті, схему наведено на рис. 1, а тіоаміди (**10 а, б**) – взаємодією (**8**) із відповідними ізотіоціанатами (**9 а, б**) в середовищі сухого бензену (рис. 2).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткового очищення. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснено методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F_254, 1x10 см, елюенти суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) зі застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Температуру плавлення виміряно на малогабаритному нагрівальному столі зі спостережним пристроєм РНМК 05 (VEB Analytik, Dresden). Спектри ^1H ЯМР знімали на спектрометрі Bruker 500 MHz (внутрішній стандарт TMS, розчинник DMSO-d_6).

Протипухлинну активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**) вивчено у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) у рамках Development Therapeutic Program.

Прескринінг проведено *in vitro* на лініях ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легень, товстого кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати, молочної залози) за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л методом флуоресцентного фарбування (барвник – сульфородамін Б). Результат досліджень виражали у відсотках росту клітин раку порівняно з контролем – 5-флуорурацилом.

Результати дослідження та обговорення

Схему синтезу [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**) подано на рис. 1.

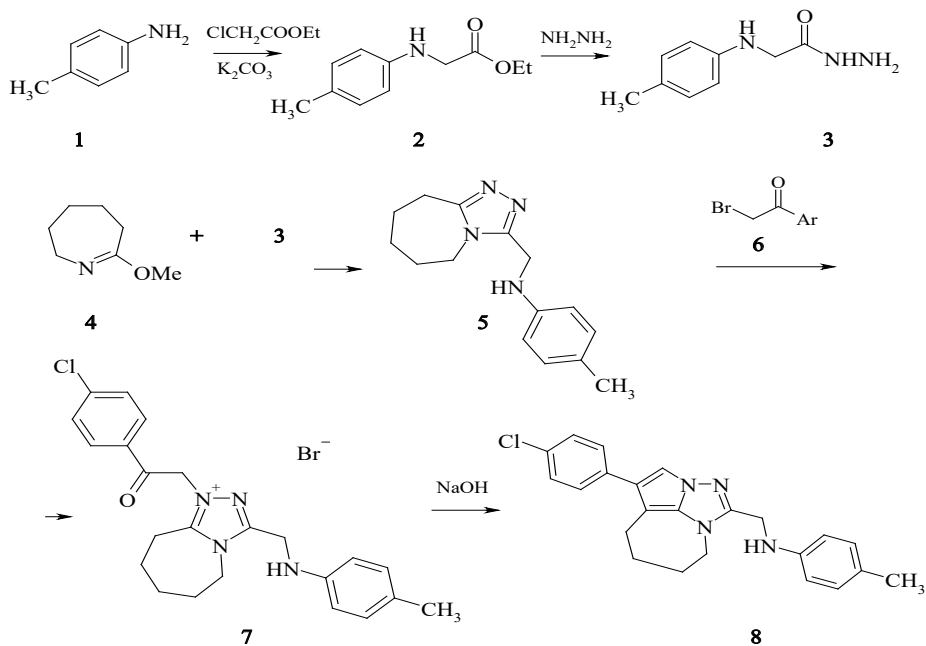


Рис. 1. Схема синтезу [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**)

Нами показано, що взаємодія [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**) з ароматичними ізотіоціанатами (**9 a, b**) протікає не по аміногрупі *пара*-толільному фрагменту молекули, а вступає в реакцію електрофільного приєднання по третьому положенню гетероциклічної системи з утворенням відповідних тіоамідів (**10 a, b**) (рис. 2).

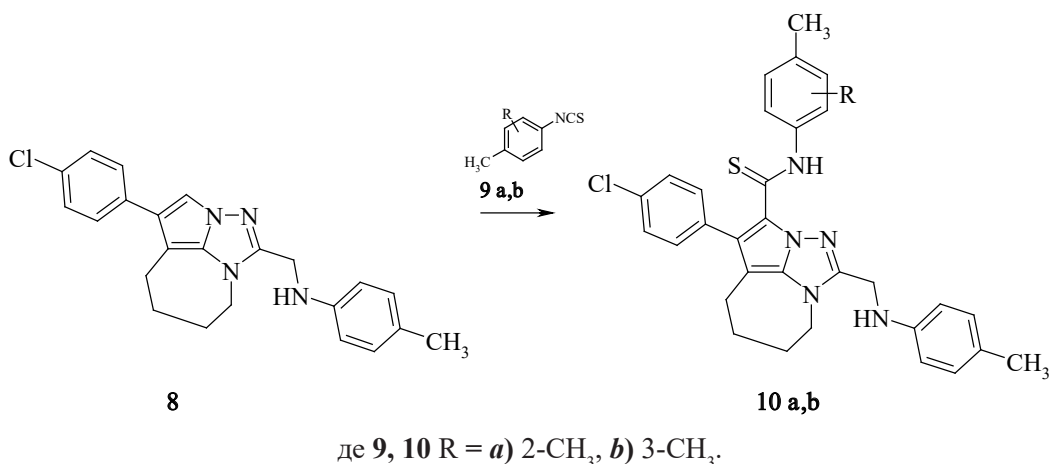


Рис. 2. Схема синтезу диметилфеніламідів 4-(4¹-хлорофеніл)-1-(*пара*-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-3-карботіонової кислоти (**10 a** та **10 b**)

Етиловий естер 4¹-метилфенілоцтової кислоти (**2**) було одержано за методикою [10] взаємодією *пара*-толуїдину з хлороцтовим естером. Подальшою обробкою його гідрозин-гідратом у спиртовому розчині було одержано гідрозид 4¹-метилфенілоцтової кислоти (**3**) за відомою методикою [11]. 2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін (**4**) одержано алкілюванням капролактаму диметилсульфатом за методиками [12, 13].

Синтез 3-(4¹-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**). Суміш 1,40 г (0,011 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (**4**) та 1,79 г (0,01 моль) гідрозиду (4¹-метилфеніл)амінооцтової кислоти (**3**) кип'ять у 40 мл пропанолу-2 протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад відфільтровують та сушать. Вихід 1,97 г (77%). T_{пл} = 184–186 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 22,0 C₁₅H₂₀N₄. Розраховано, %: N 21,9. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 1,53–1,83 (м, 6H, (CH₂)₃), 2,18 (с, 3H, CH₃), 2,84 (м, 2H, 9-CH₂), 4,02 (м, 2H, 5-CH₂), 4,28 (д, 2H, NHCH₂), 5,62 (м, 1H, NHCH₂), 6,54 та 6,83 (д-д, 4H, C₆H₄).

Синтез [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (**8**). До розчину 2,56 г (0,01 моль) 3-(4¹-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) в 60 мл етилацетату при перемішуванні додавали 2,33 г (0,01 моль) α-бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником одну годину, випаровували до сухого залишку, додавали 40 мл 5%-го розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш три години. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили. Кристалізували з бензену. Вихід 2,15 г (55%). T_{пл} = 191–193 °С. Знайдено, %: N 14,1, Cl 9,23. C₂₃H₂₃ClN₄. Розраховано, %: N 14,3, Cl 9,08. ЯМР ¹H (δ, м. ч., DMSO-d₆): ЯМР ¹H (δ, м. ч., DMSO-d₆): 1,93 (м, 2H, CH₂), 2,01 (м, 2H, CH₂), 2,14 (с, 3H, CH₃), 2,74 (м, 2H, CH₂), 4,02 (м, 2H, CH₂), 4,36 (д, 2H, CH₂), 6,05 (т, 1H, NH), 6,64 та 6,90 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8,4 Гц), 7,24 (с, 1H, 3-CH), 7,37 та 7,46 (д-д, 4H, C₆H₄, J = 8,7 Гц).

Синтез 2,4-диметилфеніламіду 4-(4'-хлорофеніл)-1-(пара-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (10, а). До розчину 1,56 г (0,004 моля) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) в 50 мл сухого бензену при перемішуванні додавали 0,65 г (0,004 моль) 2,4-диметилфенілізоціанату (9, а). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1,71 г (77%). $T_{пл} = 211-212\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладом). Знайдено, %: N 12,5, Cl 6,53. $C_{32}H_{32}ClN_5S$. Розраховано, %: N 12,6, Cl 6,41. ЯМР ^1H (δ , м. ч., DMSO- d_6): ЯМР ^1H (δ , м. ч., DMSO- d_6): 1,88 (м, 2H, CH_2), 2,05 (м, 2H, CH_2), 2,14 (с, 6H, 2CH_3), 2,27 (с, 3H, CH_3), 2,37 (м, 2H, CH_2), 4,17 (м, 2H, CH_2), 4,53 (д, 2H, CH_2), 6,12 (т, 1H, NH), 6,65 та 6,88 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,3\text{ Гц}$), 6,97–7,34 (м, 3H, C_6H_3), 7,30 та 7,36 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,4\text{ Гц}$), 10,5 (с, 1H. NH).

Синтез 3,4-диметилфеніламіду 4-(4'-хлорофеніл)-1-(пара-толіламінометил)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (10, b). До розчину 1,56 г (0,004 моля) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) в 50 мл сухого бензену за перемішування додавали 0,65 г (0,004 моль) 3,4-диметилфенілізоціанату (9, b). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1,77 г (80%). $T_{пл} = 215-216\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з розкладом). Знайдено, %: N 12,8, Cl 6,35. $C_{32}H_{32}ClN_5S$. Розраховано, %: N 12,6, Cl 6,41. ЯМР ^1H (δ , м.ч., DMSO- d_6): ЯМР ^1H (δ , м.ч., DMSO- d_6): 1,88 (м, 2H, CH_2), 2,04 (м, 2H, CH_2), 2,14 (с, 3H, CH_3), 2,19 (с, 6H, 2CH_3), 2,39 (м, 2H, CH_2), 4,16 (м, 2H, CH_2), 4,55 (д, 2H, CH_2), 6,13 (т, 1H, NH), 6,69 та 6,92 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,3\text{ Гц}$), 7,05–7,34 (м, 3H, C_6H_3), 7,27 та 7,36 (д-д, 4H, C_6H_4 , $J = 8,4\text{ Гц}$), 10,7 (с, 1H. NH).

Вивчення протипухлинної активності [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) здійснено у Національному інституті рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Перший етап фармакологічного скринінгу полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на лініях ракових клітин лейкемії за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л за стандартною процедурою [14] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник – сульфородамін Б). Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин рака порівняно з контролем – 5-флуорурацилом. Наведені у таблиці значення свідчать, на скільки досліджувані сполуки є ефективнішими у пригніченні росту ракових клітин порівняно з контролем.

Т а б л и ц я

Протипухлинна активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (8) *in vitro* на лініях лейкемії за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л

Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %	Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %	Лінії ракових клітин	Мітотична активність, %
CCRF-CEM	-20,34	K-562	14,12	RPMI-8226	57,90
HL-60(TB)	35,32	MOLT-4	15,05	SR	63,18

В умовах експерименту заявлена сполука в концентрації 10^{-5} моль/л виявила здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR вище стандарту (таблиця). Щодо клітин HL-60(TB)

[4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін ефективніший за стандарт на 64,68%. Для клітин К-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR ці дані становлять: 85,88%; 84,95%; 42,10% та 36,82% відповідно. Щодо клітин CCRF-CEM зазначена сполука не тільки зупиняє ріст і поділ ракових клітин, а й знищує їх на 20,34%.

Таким чином, виконані дослідження підтверджують перспективність розроблення нового вітчизняного лікарського препарату з протипухлинною активністю на основі похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових похідних [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H спектроскопії.

2. Під час дослідження протипухлинної активності [4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну (8) щодо ракових клітинних ліній лейкемії з'ясовано, що зазначена сполука порівняно з референс-препаратом 5-флуорурацил виявляє виражену протипухлинну активність.

3. Встановлено, 4-(4¹-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін не лише набагато ефективніше стримує ріст клітин лейкемії порівняно зі стандартом, а й здатний вбивати ракові клітини лінії CCRF-CEM.

Список використаної літератури

1. Гострі лейкемії. Режим доступу: <http://www.all-blood.ru/ua/gostri-leikemiyi.html>
2. Гемобластози. Режим доступу: <http://www.all-blood.ru/ua/gemoblastozi.html>
3. Buss E. C., Ho A. D. Leukemia stem cells // Int. J. Cancer. – 2011. – V. 129. – P. 2328–2336. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26318>
4. Свєжєнцева І. О. Роль лейкозної стовбурової клітини у патогенезі хронічної мієлоїдної лейкемії // Annals of Mechnikov Institute. – 2016. – № 3. – С. 15–21. Режим доступу: www.imiamn.org.ua/journal.htm
5. Лікарські засоби для лікування лейкемії. Режим доступу: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=7461>
6. Іматиніб. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Іматиніб>
7. Інтерферони. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Інтерферони>
8. Летрозол (Letrozolum). Режим доступу: <https://compendium.com.ua/akt/76/55/letrozolum/>
9. [4-(4¹-Хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін, який має протипухлинну активність щодо ракових клітинних ліній лейкемії / Патент України на корисну модель № 136968, МПК : C07D 487/00, A61P 35/00. Заявка № u 2019 01414. Демченко С. А., Суховєєв В. В., Шви́ко О. В., Демченко А. М. – Заявл. 12. 02. 2019; Опубл. 25. 09. 2019, Бюл. № 18.
10. Rohlmann R., Stopka T., Richter H. et al. Iron-catalyzed oxidative tandem reactions with TEMPO oxoammonium salts: Synthesis of dihydroquinazolines and quinolines // J. Organic Chem. – 2013. – V. 78, N 12. – P. 6050–6064. <https://doi.org/10.1021/jo4007199>
11. Bonacorso H., Pittaluga E., Alves S. et al. Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-aryloxyacetyl-, 1-thiophenoxyacetyl- and 1-phenylaminoacetylsubstituted 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles // Arkivoc. – 2012. – V. 2012, N 8. – P. 62–75.
12. Граник В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // ХГС. – 1973. – № 11. – С. 1532–1535.
13. Демченко С. А., Єрьоміна Г. О., Перехода Л. О. та ін. Синтез та аналізуючі властивості похідних (3-алліл-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 67–73. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.09>
14. Teicher Beverly A., Andrews Paul A. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical // Medical. – 2004. – V. 1. – 450 p. <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-1-59259-739-0>

References

1. Hostri leukemia. Rezhyim dostupu: <http://www.all-blood.ru/ua/gostri-leikemiyi.html>
2. Hemoblastozy. Rezhyim dostupu: <http://www.all-blood.ru/ua/gemoblastozi.html>
3. Buss E. C., Ho A. D. Leukemia stem cells // Int. J. Cancer. – 2011. – V. 129. – P. 2328–2336. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.26318>

4. *Sviezhentseva I. O.* Rol leukoznoi stovburovoi klityny u patohenezi khronichnoi mieloidnoi leukemii // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2016. – N 3. – S. 15–21. Rezhym dostupu: www.imiamn.org.ua/journal.htm
5. Likarski zasobi dlya likuvannya lejkemiyi. Rezhym dostupu: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=7461>
6. Imatinib. Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Іматиніб>
7. Interferony. Rezhym dostupu: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Інтерферони>
8. Letrozol (Letrozolum). Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua/akt/76/55/letrozolum/>
9. [4-(4'-Khlorfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,2a,8a-triazatsyklopenta[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламін, yakii maie protypukhlynnu aktyvnist shchodo rakovykh klitynnnykh liniy leukemii / Patent Ukrainy na korysnu model №136968, MPK : S07D 487/00, A61P 35/00. zaiavka № u 2019 01414. *Demchenko S. A., Sukhovieiev V. V., Shvydko O. V., Demchenko A. M.* – Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 25. 09. 2019, Biul. № 18.
10. *Rohlmann R., Stopka T., Richter H. et al.* Iron-catalyzed oxidative tandem reactions with TEMPO oxoammonium salts: Synthesis of dihydroquinazolines and quinolines // *J. Organic Chem.* – 2013. – V. 78, N 12. – P. 6050–6064. <https://doi.org/10.1021/jo4007199>
11. *Bonacorso H., Pittaluga E., Alves S. et al.* Regioselective synthesis and antimicrobial evaluation of new 1-aryloxyacetyl-, 1-thiophenoxyacetyl- and 1-phenylaminoacetylsubstituted 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazoles // *Arkivoc.* – 2012. – V. 2012, N 8. – P. 62–75.
12. *Granik V. G., ZHidkova A. M., Kuryatov N. S.* i dr. Acetali laktamov. VII. Issledovanie alkilirovaniya N-metilaktamov i laktimnyh efrov dimetilsul'fatom // *HGS.* – 1973. – № 11. – S. 1532–1535.
13. *Demchenko S. A., Cr'omina G. O., Perekhoda L. O. ta in.* Sintez ta anal'gezuyuchi vlastivosti pohidnih (3-allil-4-aril-3N-tiazol-2-iliden)-[4-(6,7,8,9-tetragidro-5N[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenil]aminiv // *Farmac. zh.* – 2017. – N 1. – S. 67–73. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.17.09>
14. *Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews.* Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical // *Medical.* – 2004. – V. 1. – 450 p.

Надійшла до редакції 26 червня 2020 р.
Прийнято до друку 8 липня 2020 р.

С. А. Демченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
В. В. Суховєєв ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
О. В. Москаленко ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Ю. А. Федченкова ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
Г. П. Потебня ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
А. М. Демченко ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України, м. Київ

³ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2a,8a-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с,d] АЗУЛЕН-1-ІЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛІЛАМІНУ
Ключові слова: похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну, протипухлинні властивості, лейко́мія, 5-флуорурацил
А Н О Т А Ц І Я

Лейке́мія, як складова гемобластозів, є злоякісним захворюванням системи крові, що характеризується ураженням кісткового мозку лейкозними стовбуровими клітинами, які виникають у результаті порушення процесів самооновлення та диференціювання гемопоетичних стовбурових клітин та клітин-попередників. У свою чергу, за походженням гемобластози поділяють на дві групи: кістково-мозкового (гострі лейко́мії, хронічні лейко́мії, парапротейінемічні гемобластози) та поза-кістково-мозкового походження (лімфогранулематоз, чи лімфома Годжкіна, та негоджкінські злоякісні лімфоми).

На сьогодні в Україні різні види лейко́мії лікують різними лікарськими препаратами, які мають численні побічні дії. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язане зі створенням нових протипухлинних препаратів селективної дії. Тому перспективним напрямом в галузі створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із протипухлинною активністю.

Метою цієї роботи був синтез речовин із потенційно протипухлинними властивостями в ряду похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]-азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну.

Об'єктами нашого дослідження було обрано похідні [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]-азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (**8** та **10 а, б**). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламін (**8**) одержано кип'ятінням еквімолярних кількостей 3-(4'-метилфеніл)амінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) та α-бром-4-хлорацетофенону в етилацетаті. Тіоаміди (**10 а, б**) одержано взаємодією аміну (**8**) із відповідними арилізотіоціанатами (**9 а, б**) в середовищі сухого бензену.

Протипухлинну активність [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[с,d]азулен-1-іл-метил]-пара-толіламіну (**8**) вивчено у Національному інституті рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

В умовах експерименту [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) виявив здатність пригнічувати ріст ракових клітин лейкемії ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR вище стандарту – 5-флуорурацилу. По відношенню до клітин HL-60(TB) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін ефективніший за стандарт на 64,68%. Для клітин K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR ці дані становлять: 85,88%, 84,95%, 42,10% та 36,82% відповідно. Щодо клітин CCRF-CEM зазначена сполука не тільки зупиняє ріст і поділ ракових клітин, а й знищує їх на 20,34%.

Таким чином, дослідження підтверджують перспективність пошуку сполук із протипухлинною дією на основі похідних [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіну.

С. А. Демченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),

В. В. Суховєєв ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),

О. В. Москаленко ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),

Ю. А. Федченкова ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),

Г. П. Потебня ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),

А. М. Демченко ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

² Інститут біоорганічної хімії та нафтехімії ім. В. П. Кухаря НАН України, г. Київ

³ Нежинський державний університет імені Ніколая Гоголя

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ [4-(4'-ХЛОРОФЕНИЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с, d]-АЗУЛЕН-1-ИЛ-МЕТИЛ]-ПАРА-ТОЛИЛАМИНА

Ключевые слова: производные [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна, протипухлинні властивості, лейкемія, 5-фторурацил

АННОТАЦИЯ

Лейкемия, как составляющая гемобластозов, является злокачественным заболеванием системы крови, характеризуется поражением костного мозга лейкозными стволовыми клетками, которые возникают в результате нарушения процессов самообновления и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. В свою очередь, по происхождению гемобластозы разделяют на две группы: костно-мозгового (острые лейкемии, хронические лейкемии, паранепротеинемические гемобластозы) и внескостно-мозгового происхождения (лимфогранулематоз или лимфома Ходжкина и неходжкинские злокачественные лимфомы).

Сегодня в Украине различные виды лейкемии лечат различными лекарственными препаратами, которые имеют многочисленные побочные действия. Повышение эффективности химиотерапии опухолевой болезни в первую очередь связано с созданием новых противоопухолевых препаратов селективного действия. Поэтому перспективным направлением в области создания новых препаратов является поиск биологически активных веществ с противоопухолевой активностью.

Целью этой работы был синтез веществ с потенциально противоопухолевыми свойствами в ряду производных [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна.

Объектами нашего исследования были выбраны производные [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна (8 и 10 а, б). [4-(4'-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) получен кипячением 3-(4'-метилфеніл)аминометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина (5) и α-бром-4-хлорацетофенона в этилацетате. Тиаомиды (10 а, б) получены взаимодействием амина (8) с соответствующими ариллизотиоцианатами (9 а, б) в среде сухого бензола.

Противоопухолевая активность [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна (8) изучена в Национальном институте рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

В условиях эксперимента [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d] азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін (8) обнаружил способность подавлять рост раковых клеток лейкемии линий CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 и SR выше стандарта. По отношению к клеткам HL-60 (TB) [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламін является более эффективным, чем стандарт, на 64,68%. Для клеток K-562, MOLT-4, RPMI-8226 и SR эти данные составляют: 85,88%, 84,95%, 42,10% и 36,82% соответственно. По отношению к клеткам CCRF-CEM это соединение не только останавливает рост и деление раковых клеток, но и уничтожает их на 20,34%.

Таким образом, исследования подтверждают перспективность поиска соединений с противоопухолевым действием на основе производных [4-(4'-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с, d]-азулен-1-іл-метил]-*пара*-толіламіна.

S. A. Demchenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>),
V. V. Sukhoveev ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0002-1590-1675>),
O. V. Moskalenko ³ (<https://orcid.org/0000-0001-5851-8062>),
Yu. A. Fedchenkova ³ (<http://orcid.org/0000-0003-1240-3053>),
G. P. Potebnia ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6800-0910>),
A. M. Demchenko ³ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ *SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*

² *Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

³ *Nizhyn Mykola Gogol State University*

SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF DERIVATIVES [4-(4¹-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA [c,d]AZULEN-1-YL-METIL]-*PARA*-TOLYLAMINE

Key words: derivatives of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta-[c,d]azulen-1-yl-metil]-*para*-tolylamine, antitumor properties, leukemia, 5-fluorouracil

A B S T R A C T

Leukemia, as a part of hemoblastoses, is a malignant blood system disease, which is characterized by bone marrow damage, caused by leukemic stem cells, which appear due to disruption of self-renewal and differentiation of hemopoietic stem cells and predecessor cells. In their turn, hemoblastoses are divided into two groups: bone marrow (acute leukemia, chronic leukemia, paraproteinemic hemoblastoses) and outside bone marrow (lymphogranulomatosis, or Hodgkin lymphoma, and non-Hodgkin malignant lymphomas).

Nowadays in Ukraine, different kinds of leukemia are cured by various drugs, which have many side effects. Increase in effectivity of chemotherapy of tumor disease is primarily related to creation of new antitumor drugs of selective action. Which is why search for biologically active compounds with antitumor activity is a perspective direction in creation of new drugs.

Aim of this work was synthesis of compounds with potential antitumor properties in a variety of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]-azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine derivatives.

As the objects of our studies, we have picked the derivatives of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]-azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8** and **10 a, b**). [4-(4¹-Chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) was obtained by boiling of equimolar quantities of 3-(4¹-methylphenyl)aminomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin (**5**) and α -brom-4-chloracetophenon in ethylacetate. Thioamides (**10 a, b**) were obtained by interaction of amin (**8**) with corresponding arylisothiocyanates (**9 a, b**) in dry benzene.

Antitumor activity of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) was studied in National Cancer Institute of Health, USA within Development Therapeutic Program.

In experimental conditions [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine (**8**) showed ability to inhibit growth of cancerous leukemia cells of CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 and SR lines, higher than standard – 5-fluorouracil. Towards HL-60(TB) cells [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-yl-methyl]-*para*-tolylamine exceeds standard in effectivity by 64.68%. For K-562, MOLT-4, RPMI-8226 and SR cells, those numbers are equal to: 85.88%, 84.95%, 42.10% and 36.82% correspondingly. Towards CCRF-CEM cells, this compound not only inhibits cell growth and division, but also destroys them by 20.34%.

Thus conducted studies confirm perceptivity of search for compounds with antitumor action on the basis of [4-(4¹-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c,d]azulen-1-ylmethyl]-*para*-tolylamine.

Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net
(Демченко С. А.)

Т. В. ПОПОВА (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),О. П. СТРИЛЕЦЬ (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>), д-р фарм. наук, проф.,Г. П. КУХТЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>), канд. фарм. наук, доцент*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ТА ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ
У СКЛАДІ ГЕЛЮ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ****Ключові слова:** консерванти, феноксіетанол, калію сорбат (E202), бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216), гель, диметиндену малеат, декспантенол, протиалергічна діяТ. В. ПОПОВА (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),О. П. STRILETS (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),Н. Р. KUKHTENKO <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***JUSTIFICATION OF PRESERVATIVE CHOICE AND ITS CONCENTRATION IN THE
COMPOSITION OF ANTI-ALLERGIC ACTION GEL****Key words:** preservatives, phenoxyethanol, potassium sorbate (E202), benzalkonium chloride, methyl parahydroxybenzoate (nipagin, E218), propyl parahydroxybenzoate (nipazol, E216), gel, dimethyldene maleate, dexpanthenol, anti-allergic action

Мікробіологічна стабільність лікарських засобів – обов'язкова складова їхньої якості, тому на етапі фармацевтичного розроблення мають бути розглянуті питання забезпечення мікробіологічної чистоти. Із цією метою до складу м'яких лікарських засобів додають різні хімічні речовини, які активно інгібують ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання. Асортимент таких речовин досить широкий, проте їх вибір має ґрунтуватися на двох складових – безпечності та ефективності. Недостатня кількість може призвести до адаптації мікроорганізмів, а висока – до збільшення токсичності препарату [1, 2, 3, 4].

У результаті порівняльного аналізу компонентного складу лікарських засобів (ЛЗ) у гелевій формі, що зареєстровані в Україні, було встановлено, що за частотою використання консерванти розташовуються у такій послідовності: метилпарагідроксибензоат (E218) (15 найменувань ЛЗ) – метилпарагідроксибензоат (E218) + пропілпарагідроксибензоат (E216) (12 найменувань ЛЗ) – спирт бензиловий (8 найменувань ЛЗ) – бензалконію хлорид (5 найменувань ЛЗ) – хлоргексидину глюконат (5 найменувань ЛЗ) – метилпарагідроксибензоат (E218) + феноксіетанол (2 найменування ЛЗ) – натрію метабісульфіт (E223) (2 найменування ЛЗ) – калію сорбат (E202) (2 найменування ЛЗ). По одному разу у складі гелевого засобу трапляються такі речовини: пропілпарагідроксибензоат (E216), метилпарагідроксибензоат (E218), формальдегіду розчин, кислота сорбінова, метилпарагідроксибензоат + сорбінова кислота, феноксіетанол, цетримід, цетилпіридинію хлорид, натрію сульфат безводний (E221), етилпарагідроксибензоат (E214) + хлоралгідрат, натрію метилпарабен (E219) + натрію пропілпарабен (E217) та хлоркрезол. Найкращим способом вибору консерванта та його оптимальної концентрації є виконання мікробіологічного тесту. Цей самий тест визначає й ефективність консерванта у часі, що дає змогу визначити і термін придатності лікарського засобу [5, 6].

На кафедрі технологій фармацевтичних препаратів НФаУ виконується наукова робота з розроблення гелю, призначеного для лікування алергічних реакцій шкіри на подразники, зокрема шкірний свербіж (наприклад при укусах комах), необшир-

на сонячна еритема та алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри. Активними фармацевтичними інгредієнтами у складі гелю є диметиндену малеат із протиалергічною, антигістамінною, протисвербіжною фармакологічною дією та декспантенол із протизапальною, репаративною та дерматопротекторною дією. В умовах, коли активні компоненти лікарського засобу не мають антимікробних властивостей, а використання гелевої основи не гарантує стабільності готового лікарського засобу упродовж терміну придатності, постає питання щодо обґрунтування вибору консервуючої речовини. Слід зазначити, що в попередніх дослідженнях було експериментально встановлено відсутність антимікробної активності розроблюваного лікарського засобу стосовно бактеріальної і грибової мікрофлори, і для попередження мікробіологічної контамінації в процесі зберігання та використання є доцільним введення до складу гелю антимікробного консерванта.

Тому під час розроблення складу гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу протиалергічної дії з метою вибору консерванта та його концентрації було вибрано такі антимікробні речовини: феноксіетанол, бензалконію хлорид, метилпарагідроксибензоат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол, E216) та калію сорбат (E202) [7, 8, 9].

Метою цієї роботи є оцінювання ефективності зазначених антимікробних консервантів у складі розроблюваного гелю протиалергічної дії, виготовленого на основі карбомеру Carbopol™ Polymers Ultrez 10 NF.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання мікробіологічних досліджень було виготовлено 5 зразків: № 1 – гель + феноксіетанол 0,75%; № 2 – гель + бензалконію хлорид 0,015%; № 3 – гель + ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калію сорбат 0,2%; № 5 – гель без додавання консерванту.

Під час виконання досліджень використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3) [10]. Метод полягає у тому, що в зразки готової лікарської форми з різними консервантами і концентраціями, які знаходяться у первинній упаковці, вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають ці зразки за певної температури (від 20 до 25 °C) у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (засоби для зовнішнього застосування – 2, 7, 14 і 28 діб) із інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1,0 г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів.

Усі дослідження виконували у асептичних умовах, з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія).

Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Перед виконанням досліджень здійснювали досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість вирослих колоній у разі посіву відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокульовали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів (10 – 10^2 колонієутворюючих одиниць на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового поживного середовища у разі вирощування бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), у разі вирощування грибів (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) пересівали на густе живильне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків. Результати досліджень наведено в табл. 1. Дані, надані в табл. 1, демонструють, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія

колоній за культивування на поживних середовищах і морфологія клітин під час мікроскопії є типовою, тож ростові властивості поживних середовищ відповідають вимогам.

Т а б л и ц я 1

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °С	термін культивування	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїновий агар	30–35 °С	24–72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	30–35 °С	24–72 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Сабуро- декстрозний агар	20–25 °С	24–120 год	Морфологія колоній і клітин типова
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро- декстрозний агар	20–25 °С	24–120 год	Морфологія колоній і клітин типова

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища, у разі висіву грибів використовували Сабуро-декстрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* інкубували у термостаті ТСО-80 за температури 30–35 °С упродовж 18–24 год., культуру *Candida albicans* інкубували за температури 20–25 °С упродовж 2–3 діб, культуру *Aspergillus brasiliensis* – за температури 20–25 °С 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба *Candida albicans* мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендуєм розчином, що вміщує 9 г/л натрію хлориду *P*, переносили у стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10⁸ клітин у мл. У разі приготування суспензії культури *Aspergillus brasiliensis* використовували стерильний суспендуєм розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду *P* і 0,5 г/л полісорбату-80 *P*, і доводили вміст спор до 10⁸ у мл. З кожної суспензії зразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 мл кожної суспензії шляхом прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

До кожного зразка гелю, що досліджується, вносили суспензію зі вмістом тест-мікроорганізмів із навантаженням 10⁸ КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від 10⁵ КУО/мл до 10⁶ КУО/мл.

Критерієм оцінки ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифма (lg) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. Відповідно до вимог ДФУ, в препаратах для зовнішнього використання логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через дві доби має становити не менш 2-х, через 7 діб – не менш 3-х, в подальшому кількість життєздатних клітин бактерій не має збільшуватись. Логарифми зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб мають становити не менше 2-х.

Після інокуляції мікроорганізмами зразків (навантаження 10⁵ КУО/мл – 10⁶ КУО/мл), ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізмів у зразку, з кожного зразка відбирали проби: відразу після обсіменіння та через певні інтервали

часу (2 доби, 7, 14 і 28 діб), методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища на чашки Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахунку логарифма зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Зразки гелю без консерванта № 5 були також інокульовані культурами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 і зберігались упродовж 28 діб.

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів наведено в табл. 2. Одержані експериментальні дані свідчать про те, що зразок гелю без консерванта № 5 не відповідає вимогам ДФУ, тому що логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій (*Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) менше 2,0 і 3,0 через 2 доби і 7 діб відповідно. Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ має бути не менше 2,0, а у зразках № 5 спостерігаєм 1,84 (*Candida albicans*) і 1,71 (*Aspergillus brasiliensis*), що також не відповідає вимогам. Таким чином, одержані результати доводять необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів.

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів у досліджуваних зразках гелів (n = 5, P = 95%)

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концентрація, %)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,74	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,90	2/3,30	3 /НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,66	2/2,98	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат (0,2%)	5,74	2/1,68	3/3,20	НВ	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,70	2/0,91	3/1,96	2,65	2,81
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,82	2/3,03	3/ 4,44	НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,80	2/2,70	3/4,05	НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,90	2/2,74	3/4,39	НВ	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат (0,2%)	5,70	2/1,93	3/3,03	НВ	НЗ/НВ
	№5 без консерванта	5,40	2/0,79	3/1,28	1,7	2,65
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№ 1 феноксіетанол (0,75%)	5,54	2,57	3,57	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,74	1,98	3,01	2/3,15	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат 0,2%	5,90	0,98	2,85	2/3,70	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,74	0,35	1,58	2/1,84	1,98
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№1 феноксіетанол (0,75%)	5,90	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 2 бензалконію хлорид (0,015%)	5,70	1,45	2,49	2/НВ	НЗ/НВ
	№ 3 ніпагін (0,15%) + ніпазол (0,05%)	5,40	2,01	3,31	2/3,55	НЗ/НВ
	№ 4 калію сорбат 0,2%	5,74	1,45	1,63	2/2,22	НЗ/НВ
	№ 5 без консерванта	5,70	0,91	1,26	2/1,71	1,86

П р и м і т к и: n = 5, P < 0,05; НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

Одержані результати свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів із різними консервантами логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був більше 2,0 для зразків із феноксіетанолом 0,75% (№ 1), становив 3,74; для зразків із бензалконію хлориду 0,015% (№ 2) – 3,30; для зразків із ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) – 2,98. Для зразків гелів із консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Staphylococcus aureus* був менше 2,0, а саме – 1,68.

Для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) був також менше 2,0, а саме – 1,93. Для зразків гелів із вмістом консервантів феноксіетанолу 0,75% (№ 1), бензалконію хлориду 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій культури *Pseudomonas aeruginosa* був більше 2,0 і становив 3,03; 2,70 і 2,74 відповідно.

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2) і напагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) не виділялися, у зразках гелю з консервантом калію сорбат 0,2% (№ 4) логарифм зменшення клітин дорівнював 3,20 (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Водночас логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) дорівнював 4,44, 4,05, 4,39 і 3,03 відповідно (за вимогами ДФУ має бути не менше 3,0), таким чином одержані результати відповідають вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в зразках із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках за вимогами ДФУ має бути не менше 2,0. Одержані результати показали, що у зразках гелів із консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1) і бензалконію хлорид 0,015% (№ 2) життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не були виявлені. У зразках гелів із консервантами ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) Lg зменшення числа життєздатних клітин *Candida albicans* становив 3,15 і 3,70 відповідно. Водночас стосовно культури *Aspergillus brasiliensis* у цих зразках гелів із ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) та калію сорбат 0,2% (№ 4) на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин 3,55 і 2,22 (за вимогами ДФУ не менше 2,0).

На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному зі зразків з усіма консервантами: феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) і калію сорбат 0,2% (№ 4).

Таким чином, зроблені експерименти з використанням консервантів феноксіетанолу 0,75% (№ 1), бензалконію хлориду 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) і калію сорбату 0,2% (№ 4) у складі зразків розроблюваного гелю показали, що одержані результати для зразків із консервантами феноксіетанолу 0,75% і бензалконію хлориду 0,015% і ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування. Результати дослідження зразків із консервантом калію сорбат 0,2% показало, що вони не повністю відповідають вимогам ДФУ за

показником «антимікробна ефективність консервантів» (логарифм зменшення кількості життєздатних клітин бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання інокульованих зразків менше 2,0 і не відповідає вимогам ДФУ) до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Серед зразків, що відповідають вимогам ДФУ, а саме зразки гелів з консервантами феноксіетанол 0,75% (№ 1), бензалконію хлорид 0,015% (№ 2), ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% (№ 3) найбільшу антимікробну ефективність виявив зразок із консервантом феноксіетанол 0,75% (№ 1). Тому для подальшого розроблення складу та технології гелю було виготовлено зразки гелів із концентраціями феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% і виконано дослідження антимікробної ефективності консервантів у цих зразках. Результати наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати дослідження антимікробної ефективності консерванта феноксіетанолу у досліджуваних зразках ($n = 5, P = 95\%$)

Тест-культури мікроорганізмів	Концентрація консерванта, %	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)			
			2 доби	7 діб	14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	0,5	5,66	2/2,32	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,47	2/3,74	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,66	2/3,70	3/НВ	НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	0,5	5,47	2/2,00	3/3,03	НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,74	2/2,85	3/4,40	НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	2/2,79	3/4,44	НВ	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	0,5	5,69	0,98	1,27	2/2,10	НЗ/НВ
	0,75	5,39	2,50	3,42	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,39	2,49	3,39	2/НВ	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	0,5	5,74	1,22	1,49	2/НВ	НЗ/НВ
	0,75	5,66	1,49	3,12	2/НВ	НЗ/НВ
	1,0	5,69	1,52	3,03	2/НВ	НЗ/НВ

П р и м і т к и: $n = 5, P < 0,05$; НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення кількості мікроорганізмів.

Результати, наведені у табл. 3, свідчать про те, що після 2-х діб зберігання інокульованих зразків гелів із різними концентраціями консерванта феноксіетанолу логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів бактерій був більше 2,0 для культури *Staphylococcus aureus* і становив 2,32 (концентрація феноксіетанолу 0,5%), 3,74 (концентрація феноксіетанолу 0,75%) і 3,70 (феноксіетанолу 1,0%), для культури *Pseudomonas aeruginosa* логарифм зменшення числа життєздатних мікроорганізмів із консервантом феноксіетанол 0,5% був 2,0, для зразків гелю з концентрацією феноксіетанолу 0,75% цей показник – більше 2,0 – 2,85 і 2,79 (феноксіетанол 1,0%).

На 7-у добу життєздатні клітини мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* у зразках гелів із концентрацією феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% не виділялися (за вимогами ДФУ логарифм зменшення має бути не менше 3,0). Водночас логарифм зменшення числа життєздатних клітин *Pseudomonas aeruginosa* у зразках був не менше 3,0 (за вимогами ДФУ), а саме з феноксіетанолом 0,5% дорівнював 3,03, у зразках з феноксіетанолом 0,75% і 1,0% – 4,40 і 4,44 відповідно, що відповідає вимогам ДФУ.

На 14-у та 28-у добу інкубації в інокульованих зразках із концентраціями феноксіетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% життєздатні мікроорганізми бактерій *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa* не були виявлені.

Для клітин грибів *Candida albicans* на 14-у добу Lg зменшення числа життєздатних клітин у зразках із феноксіетанолом 0,5% становив 2,10 (за вимогами ДФУ не менше 2,0). Водночас у зразках гелю з феноксіетанолом 0,75% і у зразках із феноксіетанолом 1,0% життєздатні клітини грибів *Candida albicans* не виявлялися. Для культури *Aspergillus brasiliensis* на 14-у добу у зразках із феноксіетанолом 0,5%, у зразках із феноксіетанолом як 0,75%, так і 1,0% життєздатні клітини не були виявлені. На 28-у добу зберігання інокульованих зразків гелів життєздатні клітини грибів *Candida albicans* і *Aspergillus brasiliensis* не виділялися в жодному зі зразків із консервантом феноксіетанолом у концентраціях 0,5%, 0,75% і 1,0%.

Таким чином, експерименти з використанням консерванта феноксіетанолу з концентраціями 0,5%, 0,75% і 1,0% у складі розроблюваного препарату гелю показали, що одержані результати для зразків із концентраціями феноксіетанолу 0,75% і 1,0% відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Результати дослідження зразка з концентрацією феноксіетанолу 0,5% показали, що вони також відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів», але логарифм зменшення кількості життєздатних клітин бактерій *Pseudomonas aeruginosa* через 2 доби зберігання становив 2,00, що є граничним значенням за вимогами ДФУ до лікарських препаратів для зовнішнього застосування.

Встановлено, що зразки з феноксіетанолом 0,75% і 1,0% є перспективними для подальших робіт зі створення м'яких лікарських форм гелю. Слід зазначити, що найбільш прийнятним консервантом у результаті проведених досліджень представляється феноксіетанол у концентрації 0,75%, що зумовлено його більш високою антимікробною активністю у цій розробці.

Висновки

1. Виконано мікробіологічні дослідження із вивчення антимікробної ефективності консервантів феноксіетанолу, бензалконію хлориду, метилпарагідроксibenзоату (ніпагін, E218), пропілпарагідроксibenзоату (ніпазол, E216) та калію сорбату (E202) у разі розроблення складу гелю із вмістом диметиндену малеату та декспантенолу.

2. Експериментально обґрунтовано доцільність використання як консерванта феноксіетанолу у концентрації 0,75%.

Список використаної літератури

1. Вишневецька Л. І., Стрілець О. П., Постой В. В. Дослідження з розробки складу комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2018. – № 6 (16). – С. 4–8. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>
2. Дроздова А. О., Бірюкова С. В., Колоколова О. Б. Антимікробна активність як показник оптимального технологічного способу введення діючих речовин до основи // Фармац. журн. – 2012. – № 5. – С. 44–47.
3. Луць В. В., Колычева Н. Л., Гладышев В. В. Сравнительное изучение антимикробной активности композиционных мягких лекарственных форм для дифференцированной терапии микозов стоп // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – № 3 (28). – С. 306–311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145243>
4. Войтенко Г. М., Арам Дуллах, Власенко І. О., Давтян Л. Л. Обґрунтування концентрації бетаметазону дипропіонату у складі крему // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 43–46. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3451>
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>
6. Нормативно-директивні документи МОЗ України. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php/>
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / Eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – London: American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.

8. Lilienblum W., Bernauer U., Bodin L. et al. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products // Regulatory Toxicol. Pharmacol. – 2016. – V. 82. – P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>

9. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period // Annals of Mechnikov Institute. – 2019. – № 3. – С. 70–74. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3469454>

10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

1. Vyshnevskaya L. I., Strilecz O. P., Postoj V. V. Doslidzhennya z rozrobky skladu kombinovanogo gelyu dlya likuvannya zapalnykh zavvoryuvan suglobiv // Science Rise: Pharmaceutical Science. – 2018. – N 6 (16). – S. 4–8. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151447>

2. Drozdova A. O., Biryukova S. V., Kolokolova O. B. Antymikrobnaya aktyvnost yak pokaznyk optymalnogo tekhnologichnogo sposobu vvedennya diyuchykh rehovyn do osnovy // Farmac. zhurn. – 2012. – N 5. – S. 44–47.

3. Luts V. V., Kolyicheva N. L., Gladyshev V. V. Sravnitelnoye izuchenie antimikrobnoy aktivnosti kompozitsionnykh myagkikh lekarstvennykh form dlya differentsirovannoy terapii mikozov stop // Aktualni pytannya farmaceutychnoy i medychnoyi naukyta praktyky. – 2018. – N 3 (28). – S. 306–311. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145243>

4. Voitenko H. M., Aram Dullakh, Vlasenko I. O., Davtian L. L. Obruntuvannya kontsentratsii betametazonu dypropionatu u skladi kremu // Farmats. chasopys. – 2014. – N 4. – S. 43–46. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.4.3451>

5. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.kiev.ua/>

6. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php/>

7. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / Eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. – London: American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. – 1216 p.

8. Lilienblum W., Bernauer U., Bodin L. et al. Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) – Final version of the opinion on Phenoxyethanol in cosmetic products // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2016. – V. 82. – P. 156. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.007>

9. Ivaniuk O. I., Strilets O. P., Yarnykh T. G. Choice of the preservative in the composition of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid for treatment of urogenital symptoms in the climax period // Annals of Mechnikov Institute. – 2019. – N 3. – S. 70–74. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3469454>

10. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny: v 3 t. / DP «Ukrayinskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrayinskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Надійшла до редакції 13 червня 2020 р.

Прийнято до друку 13 липня 2020 р.

Т. В. Попова (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),

О. П. Стрілець (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),

Г. П. Кухтенко (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОБґРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ТА ЙОГО КОНЦЕНТРАЦІЇ У СКЛАДІ ГЕЛЮ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ

Ключові слова: консерванти, феноксіетанол, калію сорбат (E202), бензалконію хлорид, метилпарагідроксibenzoат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксibenzoат (ніпазол, E216), гель, диметиндену малеат, декспантенол, протиалергічна дія

АН О Т А Ц І Я

Мікробіологічна стабільність лікарських засобів – обов’язкова складова їхньої якості, тому на етапі фармацевтичного розроблення мають бути розглянуті питання забезпечення мікробіологічної чистоти. Із цією метою до складу м’яких лікарських засобів додають різні хімічні речовини, які активно інгібують ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання. Недостатня кількість консерванта може призвести до адаптації мікроорганізмів, а висока – до збільшення токсичності препарату. Під час розроблення складу гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу протиалергічної дії з метою вибору консерванта та його концентрації було вибрано такі антимікробні речовини: феноксіетанол, бензалконію хлорид, метилпарагідроксibenzoат (ніпагін, E218), пропілпарагідроксibenzoат (ніпазол, E216) та калію сорбат (E202).

Метою цієї роботи є оцінка ефективності зазначених антимікробних консервантів у складі розроблюваного гелю.

Для проведення мікробіологічних досліджень були напрацьовані 5 зразків: № 1 – гель + феноксіетанол 0,75%; № 2 – гель + бензалконію хлорид 0,015%; № 3 – гель + ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калію сорбат 0,2%; № 5 – гель без додавання консерванта. Для виконання досліджень використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (п. 5.1.3).

У результаті експерименту визначили, що зразок гелю без консерванта не відповідає вимогам ДФУ та довели необхідність додавання до складу розробленого гелю антимікробних консервантів. Результати дослідження для зразків із консервантами феноксиетанол 0,75%, бензалконію хлорид 0,015%, ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% повністю відповідають вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до лікарських препаратів для зовнішнього застосування. Експериментальне дослідження зразка з консервантом калію сорбатом 0,2% показало, що він не повністю відповідає вимогам вищенаведеної статті ДФУ. Серед зразків, що відповідають вимогам ДФУ, найбільшу антимікробну ефективність стосовно штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 виявив зразок із консервантом феноксиетанолом 0,75% (№ 1). Тому для подальших мікробіологічних досліджень було виготовлено зразки гелів із концентраціями феноксиетанолу 0,5%, 0,75% і 1,0% та здійснено вивчення антимікробної ефективності консерванта цих зразків. На підставі експериментальних досліджень встановлено, що оптимальною концентрацією феноксиетанолу у складі гелю зі вмістом диметиндену малеату та декспантенолу є 0,75%.

Таким чином, здійснено комплекс досліджень із доведення антимікробної ефективності консерванта феноксиетанолу та його концентрації.

Т. В. Попова (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),

О. П. Стрилець (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),

Г. П. Кухтенко (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА КОНСЕРВАНТА И ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ В СОСТАВЕ ГЕЛЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Ключевые слова: консерванты, феноксиетанол, калия сорбат (E202), бензалкония хлорид, метилпарагидроксибензоат (нипагин, E218), пропилпарагидроксибензоат (нипазол, E216), гель, диметиндена малеат, декспантенол, противоаллергическое действие

АННОТАЦИЯ

Микробиологическая стабильность лекарственных средств – обязательная составляющая их качества, поэтому на этапе фармацевтической разработки должны быть рассмотрены вопросы обеспечения микробиологической чистоты. С этой целью в состав мягких лекарственных средств добавляют различные химические вещества, которые активно ингибируют рост микроорганизмов, попадающих в фармацевтическую систему в процессе производства и многократного использования. Недостаточное количество консерванта может привести к адаптации микроорганизмов, а высокое – к увеличению токсичности препарата. При разработке состава геля с содержанием диметиндена малеата и декспантенола противоаллергического действия с целью выбора консерванта и его концентрации были отобраны такие антимикробные вещества: феноксиетанол, бензалкония хлорид, метилпарагидроксибензоат (нипагин, E218), пропилпарагидроксибензоат (нипазол, E216) и калия сорбат (E202).

Целью этой работы является оценка эффективности указанных антимикробных консервантов в составе разрабатываемого геля.

Для проведения микробиологических исследований были наработаны 5 образцов: № 1 – гель + феноксиетанол 0,75%; № 2 – гель + бензалкония хлорид 0,015%; № 3 – гель + ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05%; № 4 – гель + калия сорбат 0,2%; № 5 – гель без добавления консерванта. Для проведения исследований использовали методику оценки эффективности антимикробных консервантов, приведенную в ГФУ 2.0 (п. 5.1.3).

В результате эксперимента определили, что образец геля без консерванта не соответствует требованиям ГФУ и доказали необходимость добавления в состав разработанного геля антимикробных веществ. Результаты исследования для образцов с консервантами феноксиетанол 0,75%, бензалкония хлорид 0,015%, ніпагін 0,15% + ніпазол 0,05% полностью соответствуют требованиям ГФУ по показателю «антимикробная эффективность консервантов» к лекарственным препаратам для наружного применения. Экспериментальное исследование образца с консервантом калия сорбатом 0,2% показало, что он не полностью соответствует требованиям вышеприведенной статьи ГФУ. Среди образцов, соответствующих требованиям ГФУ, наибольшую антимикробную эффективность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 показал образец с консервантом феноксиетанолом 0,75% (№ 1). Поэтому для дальнейших микробиологических исследований были изготовлены образцы гелей с концентрациями феноксиетанола 0,5%, 0,75% и 1,0% и проведено изучение антимикробной эффективности консерванта этих образцов. На основании экспериментальных исследований установлено, что оптимальной концентрацией феноксиетанола в составе геля с содержанием диметиндена малеата и декспантенола является 0,75%.

Таким образом, осуществлен комплекс исследований, доказавших антимикробную эффективность консерванта феноксиетанола и установивших его эффективную концентрацию.

T. V. Popova (<https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>),
O. P. Strilets (<https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>),
H. P. Kukhtenko (<https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

JUSTIFICATION OF PRESERVATIVE CHOICE AND ITS CONCENTRATION IN THE COMPOSITION OF ANTI-ALLERGIC ACTION GEL

Key words: preservatives, phenoxyethanol, potassium sorbate (E202), benzalkonium chloride, methyl parahydroxybenzoate (nipagin, E218), propyl parahydroxybenzoate (nipazol, E216), gel, dimethyldene maleate, dexpanthenol, anti-allergic action.

ABSTRACT

Microbiological stability of medicines is an integral part of their quality, therefore, at the stage of pharmaceutical development, the issues of ensuring microbiological purity should be considered. To this end, various chemicals are added to the composition of semisolid medicines that actively inhibit the growth of microorganisms that enter the pharmaceutical system during production and reuse. Insufficient amount of a preservative can lead to the adaptation of microorganisms, and excess- to increase the toxicity of the drug. In the development of the composition of the anti-allergic action gel containing dimethidene maleate and dexpanthenol in order to select a preservative and its concentration, the following antimicrobial substances have been chosen: phenoxyethanol, benzalkonium chloride, methylparahydroxybenzoate (nipagin, E218), propylparahydroxybenzoate (nipazol, E216) and potassium sorbate (E202).

The purpose of this work is to evaluate the effectiveness of these antimicrobial preservatives in the composition of the gel under study.

For microbiological studies 5 samples have been developed: N 1 – gel + phenoxyethanol 0.75%; N 2 – gel + benzalkonium chloride 0.015%; N 3 – gel + nipagin 0.15% + nipazol 0.05%; N 4 – gel + potassium sorbate 0.2%; N 5 – gel without preservatives added. The research used the method for evaluating the effectiveness of antimicrobial preservatives given in SPU 2.0 (Section 5.1.3).

As a result of the experiment, it has been determined that the sample of gel without preservative does not meet the requirements of SPU and proved the need to add antimicrobial preservatives to the composition of the developed gel. The results of the study for samples with preservatives phenoxyethanol 0.75%, benzalkonium chloride 0.015%, nipagin 0.15% + nipazol 0.05% completely meet the requirements of SPU on the indicator «antimicrobial effectiveness of preservatives» for medicinal products for external use. An experimental study of the sample with a potassium sorbate 0.2% preservative showed that it did not fully meet the requirements of the above article of SPU. Among the samples that meet the requirements of SPU, the highest antimicrobial efficacy against strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATSC 16404 has shown a sample of 0.75% phenoxyethanol preservative (N 1). Therefore, for further microbiological studies, samples of gels with phenoxyethanol concentrations of 0.5%, 0.75% and 1.0% were prepared and the antimicrobial efficacy of these samples has been studied. Based on experimental studies, it has been found that 0.75% is the optimal concentration of phenoxyethanol in the composition of gel containing dimethidene maleate and dexpanthenol.

Thus, a complex of studies has been conducted to prove the antimicrobial effectiveness of the phenoxyethanol preservative and its concentration.

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

(Кухтенко Г. П.)

К. Г. КЛЬОСОВА (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),

I. В. БУШУЄВА (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

С. А. ГЛАДИШЕВА (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>), канд. фарм. наук

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИФУЗОЛУ З ВЕТЕРИНАРНИХ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: вивільнення, трифузол, супозиторії внутрішньоматкові, поверхнево-активні речовини

K. G. KLYOSOVA (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),

I. V. BUSHUEVA (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

S. A. GLADISHEVA (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Zaporizhzhia State Medical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES ON TRIFUZOL RELEASE FROM VETERINARY INTRAUTERINE SUPPOSITORIES

Key words: release, trifuzol, intrauterine suppositories, surfactants

Основним напрямом у збільшенні виробництва м'яса та молока на найближчі роки є інтенсифікація всіх галузей тваринництва. Перше місце в структурі тваринництва посідає скотарство м'ясо-молочного напрямку. Але хвороби тварин з ураженням статеві сфери є достатньо розповсюдженими, що спричинює значний економічний збиток через зниження продуктивності тварин або навіть безпліддя. На сьогодні триває пошук ветеринарних засобів, що забезпечили б ефективність лікування захворювань статеві сфери, зокрема великої рогатої худоби, та розширення арсеналу ветеринарних засобів та їх лікарських форм. Ендо метрит (метрит) є найпоширенішою формою післяродової патології у корів, який може приймати масовий характер і завдавати значних економічних збитків як господарству, так і державі в цілому [1, 2].

Лікарську форму у вигляді внутрішньоматкових супозиторіїв не часто використовують у лікуванні та профілактиці акушерсько-гінекологічних захворювань великої рогатої худоби з причини недостатнього їх асортименту на українському фармацевтичному ринку ветеринарних препаратів.

Отже, поставлено завдання з удосконалення існуючих внутрішньоматкових ветеринарних супозиторіїв шляхом використання більш ефективної активної речовини та піноутворювача у їх складі, що забезпечує підвищення ефективності засобу, і, внаслідок цього, ефективності лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Використання піперидиний 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (трифузолу) як активної речовини [3] у складі супозиторію забезпечує підвищення терапевтичної ефективності у разі лікування, зокрема, катаральних ендометритів у корів порівняно з відомими засобами. Його використання дає змогу поліпшити перебіг патологічного процесу.

Введення лаурилсульфату натрію до складу супозиторію дає змогу підвищити клінічний ефект від використання пропонованого засобу внаслідок того, що під час розплавлення засобу він починає пінитися, зростати в об'ємі та займати у такому вигляді всю порожнину матки тварини, і, таким чином, розподіляти активну речовину рівномірно по всій внутрішній поверхні матки. В результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1 500 і 400 в співвідношенні 9:1) і ПАР (лаурилсульфат натрію) [1, 2].

Метою роботи стало наукове обґрунтування концентрації ПАР (лаурилсульфат натрію) у внутрішньоматковій лікарській формі трифузолу у вигляді супозиторіїв.

Матеріали та методи дослідження

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко–Креспі. Концентрація ПАР (лаурилсульфат натрію) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, зміст трифузолу – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР у супозиторіях здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [4].

Як параметр оптимізації обрали вивільнення трифузолу із супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення трифузолу із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу по Кривчинському [5] за температури $37 \pm 0,5$ °С через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузійними комірками Франца (Permegear, Inc., США.) в умовах фармакотехнологічної лабораторії кафедри технології ліків.

Стабільність підтримки температури забезпечували за допомогою циркуляційного погрузного термостата Haake SC 100 (США). Діалізним середовищем з урахуванням розчинності трифузолу було обрано воду очищену. Концентрацію трифузолу, що вивільнився через 30 хв, встановлювали спектрофотометрично на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corp., Японія) [3].

Результати дослідження та обговорення

Матрицю планування й результати визначення концентрації трифузолу, що вивільнився зі супозиторіїв із різним вмістом ПАР (лаурилсульфат натрію) через 30 хв, наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Матриця планування й результати визначення вивільнення трифузолу (%) із внутрішньоматкових супозиторіїв

№ з/п	Концентрація натрію лаурилсульфату в супозиторіях, % (фактор А)	Номер випробування			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	38,9	39,1	38,9	116,9	39,0
2	1	45,6	46,2	45,6	137,4	45,8
3	2	44,9	46,4	46,4	137,7	45,9
4	3	46,7	45,1	45,1	136,9	45,6
5	5	45,7	46,4	47,1	139,2	46,4
Сума					668,1	

У табл. 2 подано дисперсійний аналіз одержаних результатів.

Т а б л и ц я 2

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв залежно від концентрації ПАР (лаурилсульфату натрію)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	$F_{\text{експ}}$	$F_{\text{табл}}$
Концентрація лаурилсульфату натрію в супозиторіях	4	117,47	29,37	65,27	3,5
Помилка	10	4,45	0,45	–	–
Загальна сума	14	121,92	–	–	–

Дисперсійний аналіз результатів показав значимий вплив концентрації ПАР (лаурилсульфату натрію) на вивільнення трифузолу із супозиторних композицій ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення трифузолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана [4]. При цьому встановлено, що по впливу концентрації натрію лаурилсульфату на інтенсивність вивільнення трифузолу із внутрішньоматкових супозиторіїв їх можна розташувати в такий ряд переваги:

$$5\% (2\%, 1\%, 3\%) > 0,5\%$$

Результати досліджень свідчать, що збільшення концентрації натрію лаурилсульфату у внутрішньоматкових супозиторіях із трифузолом вище 0,5% не призводить до збільшення ступеня його вивільнення з лікарської форми.

Вищенаведені дані вказують на доцільність введення до складу внутрішньоматкових супозиторіїв трифузолу 0,5% лаурилсульфату натрію, внаслідок чого ця концентрація ПАР відібрана для подальшого вивчення.

Висновки

1. У результаті проведеного біофармацевтичного вивчення ветеринарних супозиторіїв із трифузолом для внутрішньоматкового застосування встановлено, що концентрація ПАР (лаурилсульфату натрію) статистично значуще впливає на його вивільнення з цієї лікарської форми.

2. Встановлено, що 0,5% концентрація лаурилсульфату натрію забезпечує оптимальний рівень вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв.

Список використаної літератури

1. Пат. на корисну модель № u 2019 02536. Внутрішньоматковий шипучий ветеринарний супозиторій / Кльосова К. Г., Бушуйєва І. В., Парченко В. В. – Заявл. 15. 03. 2019; Опубл. 10. 09. 2019, Бюл. № 17.
2. Парченко В. В., Панасенко О. І., Кныш Є. Г. та ін. Противірусна активність солей 2-[5-(фуран2-іл)-4-Р-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 79–85.
3. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. et. al. Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions // Zaporizhzhya med. j. – 2009. – N 11 (3). – P. 111–113.
4. Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І., Вронська Л. В. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
5. Олійник І. М., Беленичев І. Ф., Федоровская М. И. и др. Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториях // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1 (29). – С. 31–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>

References

1. Pat. na korysnu model' № u 2019 02536. Vnutrishn'omatkovyy shypuchyy veterynarnyy supozytoriy / Kl'osova K. H., Bushuyeva I. V., Parchenko V. V. – Zayavl. 15. 03. 2019; Opubl. 10. 09. 2019, Byul. № 17.
2. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. ta in. Protivirusna aktyvnist' soley 2-[5-(furan2-il)-4-R-1,2,4-tryazol-3-iltio]atsetatnykh kyslot // Farmats. zhurn. – 2008. – № 6. – S. 79–85.
3. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. et. al. Qualitative and quantitative determination of piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthio] acetate in 1% and 2.5% solutions // Zaporizhzhya med. j. – 2009. – N 11 (3). – P. 111–113.
4. Hroshovyy T. A., Martsenyuk V. P., Kucherenko L. I., Vrons'ka L. V. Matematychnе planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen' v farmatsiyi. – Ternopil': TDMU, 2008. – 368 s.
5. Olyynyk Y. M., Belenychev Y. F., Fedorovskaya M. Y. y dr. Yzuchenye vlyyannya vspomohatel'nykh veshchestv na vysvobozhdenye masla klyukvy yz rektal'nykh suppozytoryev // Aktual'ni pytannya farmats. med. nauky ta praktyky. – 2019. – T. 12, № 1 (29). – S. 31–35. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158987>

Надійшла до редакції 18 червня 2020 р.
Прийнято до друку 13 липня 2020 р.

К. Г. Кльоcова (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
І. В. Бушуєва (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
С. А. Гладішева (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Запорізький державний медичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ВИВІЛЬНЕННЯ ТРИФУЗОЛУ З ВЕТЕРИНАРНИХ ВНУТРІШНЬОМАТКОВИХ СУПОЗИТОРІЇВ

Ключові слова: вивільнення, трифузол, супозиторії внутрішньоматкові, поверхнево-активні речовини

А Н О Т А Ц І Я

Основним напрямом у збільшенні виробництва м'яса та молока на найближчі роки є інтенсифікація всіх галузей тваринництва. Хвороби тварин з ураженням статеві сфери є достатньо розповсюдженими, що спричинює значний економічний збиток через зниження продуктивності тварин або навіть безпліддя. На сьогодні триває пошук ветеринарних засобів, що забезпечили б ефективність лікування захворювань статеві сфери, зокрема великої рогатої худоби, та розширення арсеналу ветеринарних засобів та їх лікарських форм. Отже, поставлено завдання з удосконалення існуючих внутрішньоматкових ветеринарних супозиторіїв шляхом використання більш ефективної активної речовини та піноутворювача у їх складі, що забезпечує підвищення ефективності засобу, і, внаслідок цього, ефективності лікування запальних захворювань статеві сфери у великої рогатої худоби.

Використання піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату (трифузолу) як активної речовини у складі ветеринарного внутрішньоматкового супозиторію забезпечує підвищення терапевтичної ефективності у разі лікування, зокрема, катаральних ендометритів у корів порівняно з відомими засобами. Його використання дає змогу поліпшити перебіг патологічного процесу.

Введення лаурилсульфату натрію до складу супозиторію дає змогу підвищити клінічний ефект від використання пропонованого засобу внаслідок того, що під час розплавлення засобу він починає пінитися, зростати у об'ємі та займати у такому вигляді всю порожнину матки тварини, і, таким чином, розподіляти активну речовину рівномірно по всій внутрішній поверхні матки. В результаті біофармацевтичних досліджень встановлено, що оптимальне вивільнення трифузолу з внутрішньоматкових супозиторіїв забезпечує комбінація допоміжних речовин – основи-носія (суміш поліетиленоксидів із молекулярною масою 1 500 і 400 в співвідношенні 9:1) і ПАР (лаурилсульфат натрію).

Метою роботи стало наукове обґрунтування концентрації ПАР (лаурилсульфат натрію) у внутрішньоматковій лікарській формі трифузолу у вигляді супозиторіїв.

Супозиторії готували методом виливання з використанням форм від напівавтомата Франко-Креспі. Концентрація ПАР (лаурилсульфат натрію) становила 0,5%, 1%, 2%, 3% і 5% від маси лікарського засобу, зміст трифузолу – 0,1 г у кожному супозиторії.

Дослідження з наукового обґрунтування концентрації ПАР в супозиторіях здійснювали за планом однофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями.

Доведено, що концентрація ПАР (лаурилсульфату натрію) статистично значуще впливає на його вивільнення із цієї лікарської форми. Встановлено, що 0,5% концентрація лаурилсульфату натрію забезпечує оптимальний рівень вивільнення трифузолу з ветеринарних внутрішньоматкових супозиторіїв.

К. Г. Клесова (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
И. В. Бушуева (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
С. А. Гладышева (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Запорожский государственный медицинский университет

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ТРИФУЗОЛА ИЗ ВЕТЕРИНАРНЫХ ВНУТРИМАТОЧНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Ключевые слова: высвобождение, трифузол, суппозитории внутриматочные, поверхностно-активные вещества

А Н Н О Т А Ц И Я

Основным направлением в увеличении производства мяса и молока на ближайшие годы является интенсификация всех отраслей животноводства. Болезни животных с поражением половой сферы являются достаточно распространенными, что вызывает значительный экономический ущерб из-за снижения продуктивности животных и даже бесплодия. Сегодня продолжается поиск ветеринарных средств, которые обеспечили бы эффективность лечения заболеваний половой сферы, в частности крупного рогатого скота, и расширение арсенала ветеринарных средств и их лекарственных форм. Итак, поставлена задача по совершенствованию существующих внутриматочных ветеринарных суппозиториях путем использования более эффективного активного вещества и пенообразователя в их составе, что обеспечивает повышение эффективности средства, и, вследствие этого, эффективности лечения воспалительных заболеваний половой сферы у крупного рогатого скота.

Использование пиперидиний 2-(5-(2-фурил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата (трифузола) в качестве активного вещества в составе ветеринарного внутриматочного суппозитория обеспечивает повышение терапевтической эффективности при лечении, в частности, катаральных эндометритов у коров по сравнению с известными средствами. Его использование позволяет улучшить течение патологического процесса.

Введение лаурилсульфата натрия в состав суппозитория позволяет повысить клинический эффект от использования предлагаемого средства вследствие того, что при расплавлении средства он начинает пениться, увеличиваться в объеме и занимать в таком виде всю полость матки животного и, таким образом, распределять активное вещество равномерно по всей внутренней поверхности матки. В результате биофармацевтических исследований установлено, что оптимальное высвобождение трифузола из внутриматочных суппозиториях обеспечивает комбинация вспомогательных веществ – основы-носителя (смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1 500 и 400 в соотношении 9:1) и ПАВ (лаурилсульфат натрия).

Целью работы стало научное обоснование концентрации ПАВ (лаурилсульфат натрия) во внутриматочной лекарственной форме трифузола в виде суппозиториях.

Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ (лаурилсульфат натрия) составляла 0,5%, 1%, 2%, 3% и 5% от массы лекарственного средства, содержание трифузола – 0,1 г в каждом суппозитории.

Исследования по научному обоснованию концентрации ПАВ в суппозиториях проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями.

Доказано, что концентрация ПАВ (лаурилсульфата натрия) статистически значимо влияет на его высвобождение из этой лекарственной формы. Установлено, что 0,5% концентрация лаурилсульфата натрия обеспечивает оптимальный уровень высвобождения трифузола из ветеринарных внутриматочных суппозиториях.

K. G. Klyosova (<https://orcid.org/0000-0001-6397-0029>),
I. V. Bushueva (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
S. A. Gladisheva (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

Zaporizhzhia State Medical University

STUDY OF THE INFLUENCE OF CONCENTRATION OF SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES ON TRIFUZOL RELEASE FROM VETERINARY INTRAUTERINE SUPPOSITORIES

Key words: release, trifuzol, intrauterine suppositories, surfactants

ABSTRACT

The main direction in increasing meat and milk production for the coming years is the intensification of all livestock industries. Disease animals with lesions of the genitals are fairly common, causing considerable economic damage due to loss of productivity of animals and even infertility. At the present time the search continues for veterinary medicines, which would ensure the effectiveness of treatment of diseases of the sexual sphere, in particular, cattle, and the extension of the range of veterinary medicines and their dosage forms. So, the goal is to improve the existing veterinary intrauterine suppositories by the use of more effective active substances and foaming agent in its composition that improves the efficiency of the funds and consequently the effectiveness of treatment of inflammatory diseases of the reproductive organs in cattle.

Use piperidine 2-(5-(2-furyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate (trifuzol) as active substances in veterinary intrauterine suppository provides increased therapeutic effectiveness in the treatment, particularly of catarrhal endometritis in cows compared with the known means. Its use allows to improve the course of the pathological process.

Introduction sodium lauryl sulfate in the composition of the suppository can improve the clinical effect of the proposed use of the funds due to the fact that the melting means it begins to foam, grow in volume and take in this view of the entire uterine cavity of the animal and thus distribute the active substance evenly over the entire inner surface of the uterus as a result of biopharmaceutical research determined that the optimal release trifuzol of intrauterine suppositories is provided by a combination of auxiliary substances – the fundamentals-media (a mixture of polyethylene oxides with a molecular weight of 1 500 and 400 in the ratio 9:1) and surfactant (sodium lauryl sulfate).

The aim of this study was scientific substantiation of surfactant concentration (sodium lauryl sulfate) in-utero drug trifuzol in the form of suppositories.

Suppositories were prepared by the method of pouring with the use of forms from semi-automatic Franco-Crespi. The concentration of the surfactant (sodium lauryl sulfate) were 0,5%, 1%, 2%, 3% and 5% by weight of the drug, the content trifuzol – 0.1 g each suppositories.

Research on the scientific basis of the concentration of surfactant in the suppository was carried out according to plan one-way with repeated observations.

It is proved that the concentration of the surfactant (sodium lauryl sulfate) significantly affects its release from the dosage form. Found that 0.5% concentration of sodium lauryl sulfate for optimal release trifuzol of veterinary intrauterine suppositories.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Кльосова К. Г.)

Ю. О. ТОМАШЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>), канд. фарм. наук, доцент,
О. В. КРИВОВ'ЯЗ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>), д-р фарм. наук, доцент
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ФАРМАКОБЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ СУХОГО ОКА, А ТАКОЖ ТИХ, ЯКІ МАЮТЬ РИЗИК ЙОГО ВИНИКНЕННЯ

Ключові слова: синдром сухого ока, фармакобезпека, побічні реакції, особливості застосування лікарських препаратів

Yu. O. TOMASHEVSKA (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

O. V. KRYVOVIAZ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>)

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

PHARMACOLOGICAL SAFETY OF USING MEDICINAL DRUGS IN PATIENTS WITH DRY EYE SYNDROME AND IN PATIENTS WITH THE RISK OF DRY EYE SYNDROME DEVELOPMENT

Key words: dry eye syndrome, pharmacological safety, side reactions, peculiarities of medications use

Синдром сухого ока (ССО) належить до групи порушень слізної плівки, які зумовлені зниженою продукцією сліз або нестійкістю слізної плівки, що асоціюється з дискомфортом в очах і/або візуальними симптомами і запальним захворюванням поверхні ока. ССО – досить поширене захворювання, «хвороба цивілізації», пов'язана з науково-технічним прогресом [1–4].

За різними оцінками, від 10 до 30% дорослого населення страждають ССО і близько 75% скарг пацієнтів під час візиту до офтальмолога пов'язані із симптомами сухого кератокон'юнктивіту [1, 5], для лікування якого використовують 35 найменувань засобів для місцевої замісної терапії, наявних на фармацевтичному ринку України [6–9].

ССО знижує працездатність людини, погіршує якість життя і, якщо тривалий час ігнорувати його прояви, може призвести до тяжких захворювань ока, зокрема до втрати зору [1, 2, 6].

До проявів ССО належать сухість, свербіж, дряпання, поколювання, печіння, почервоніння, біль, слъозоточивість (як не дивно, у разі синдрому сухого ока може бути слъозотеча), відчуття стороннього тіла, виділення з очей, схожі на слиз, що тягнуться нитками, світлочутливість, дискомфорт при носінні контактних лінз, затуманений зір, відчуття втоми очей, підвищена чутливість до вітру та цигаркового диму [1, 2].

Однією з причин загострення симптомів, спричинених ССО, може бути вплив факторів навколишнього середовища. Крім того, існує поняття ятрогенного ССО, спричиненого використанням системних та місцевих лікарських засобів, контактних лінз, проведенням офтальмологічних хірургічних та нехірургічних процедур [1, 10].

Метою дослідження стало вивчення клініко-фармакологічних характеристик лікарських засобів (ЛЗ) в аспекті особливостей їх застосування при наявності супутніх захворювань у пацієнтів із ССО та визначення препаратів, що можуть сприяти виникненню чи загостренню ССО шляхом вторинного зниження слъозопродукції та рефлекторної секреції, запальної дії на мейбомієві залози чи прямої подразнюючої дії.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження були дані реєстру лікарських засобів, інформаційно-пошукової системи лікарських препаратів Compendium, інструкцій до медичного за-

стосування. Методи дослідження: бібліо-семантичний, контент-аналіз, сегментування, графічний, системний аналіз.

Базуючись на даних аналізу вторинних джерел (реєстру лікарських засобів та інформаційно-пошукової системи лікарських препаратів Compendium), було проаналізовано інструкції до медичного застосування в розділах «побічні реакції», «взаємодія» та «особливості застосування». Було вивчено клініко-фармакологічні характеристики ЛЗ в аспекті особливостей їх застосування при синдромі сухого ока у пацієнтів: проведено сегментацію у відповідності з групами ЛЗ за рівнями АТХ-класифікації у відповідності з їх основним терапевтичним застосуванням, здійснено структурний аналіз за видом лікарської форми (ЛФ) та сегментацію за розділом інструкції.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що особливості застосування у пацієнтів із синдромом сухого ока мають 194 лікарських препарати, які належать до 10 фармакотерапевтичних груп у відповідності з I рівнем АТХ-класифікаційної системи (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Сегментація лікарських засобів за I–II рівнями АТХ-класифікації у відповідності з їх основною терапевтичною дією в аспекті особливостей застосування при синдромі сухого ока у пацієнтів

Фармакотерапевтична група відповідно до АТХ-класифікаційної системи				Відносна кількість лікарських препаратів, %
за I рівнем		за II рівнем		
Код	Назва	Код	Назва	
B	Засоби, що впливають на систему крові та гемопоєз	B02	Антигеморагічні засоби	0,51
C	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	C02	Гіпотензивні засоби	1,54
		C07	Блокатори бета-адренорецепторів	7,22
		C10	Гіполіпідемічні засоби	1,02
D	Дерматологічні засоби	D10	Препарати для лікування акне	0,51
G	Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони	G03	Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери	5,15
		G04	Засоби, що застосовуються в урології	1,54
J	Протимікробні засоби для системного застосування	J05	Противірусні засоби для системного застосування	3,61
L	Антинеопластичні та імунomodуючі засоби	L01	Антинеопластичні засоби	14,43
		L03	Імуностимулятори	1,02
M	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	M03	Міорелаксанти	2,06
N	Засоби, що діють на нервову систему	N02	Аналгетики	10,82
		N03	Протиепілептичні засоби	7,22
		N04	Протипаркінсонічні засоби	0,51
		N05	Психолептичні засоби	6,19
		N06	Психоаналептики	2,58
R	Засоби, що діють на респіраторну систему	R01	Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа	0,51
S	Засоби, що діють на органи чуття	S01	Засоби, що застосовуються в офтальмології	33,51

Найбільш багаточисельною є група S01E – «Протиглаукомні засоби та міотики» – представлена 41 препаратом у формі очних крапель, де ССО зустрічається в розділах «Побічні реакції», «Особливості застосування» та «Взаємодія». Це пояснюється механізмом дії препаратів даної групи (що призводить до зміни гомеостазу слізної плівки), видом лікарської форми, способом застосування та вмістом допоміжних речовин.

Також було визначено фармакотерапевтичні групи відповідно до АТХ-класифікаційної системи, які характеризуються великою кількістю препаратів, що мають різні механізми впливу на розвиток симптомів ССО. А саме:

- до препаратів групи S01A – «Антибактеріальні засоби», які спричиняють побічну реакцію у вигляді ССО належать 15 препаратів очних крапель;

- 24 препарати групи L01X («Антинеопластичні засоби»), що випускають у формі капсул, таблеток, ліофілізатів для приготування розчину для ін'єкцій/інфузій, концентратів для приготування розчину для ін'єкцій, розчину для інфузій, також містять вказівку про необхідність застосування з обережністю у пацієнтів із ССО;

- серед інших побічних реакцій блокаторів бета-адренорецепторів (група C07A) 14 препаратів спричиняють ССО (ЛФ – краплі очні та таблетки);

- з препаратів, які входять до групи N05A – «Антипсихотичні засоби», 12 найменувань, що випускають у ЛФ таблетки, розчин оральний, краплі очні та суспензія для ін'єкцій, в розділі «Побічні реакції» містять ССО;

- 19 препаратів, що входять до групи N02B – «Аналгетики і антипіретики» (9 у формі таблеток, 7 – порошків для приготування орального розчину, 2 – капсули та 1 – супозиторіїв) під час застосування можуть спричинювати таку побічну реакцію, як сухість очей;

- група N03A – «Протиепілептичні засоби» представлена 14 препаратами, в тому числі 10 у формі капсул та 4 – таблеток, в інструкціях до медичного застосування яких ССО відмічено в розділі «Побічні реакції».

Найменш чисельними за кількістю препаратів, що спричиняють побічний ефект «Синдром сухого ока» є такі групи, як N04B – «Протипаркінсонічні засоби» (РОПНІРОЛ ОРІОН таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,25 мг (або по 1,0 мг, або по 2,0 мг) № 21 у флаконах, Оріон Корпорейшн, Фінляндія), B02B – «Антигеморагічні засоби, системні гемостатики» (РЕВОЛАД™ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг, по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній коробці (або по 50 мг, по 7 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці), Новартіс Фарма АГ, Швейцарія), R01A – «Симптоміметики в комбінації з іншими засобами» (ОТРИВІН ЕКСТРА спрей назальний, дозований по 10 мл у флаконі з дозуючим пристроєм; по 1 флакону в картонній пачці, ГСК Консьюмер Хелскер С.А., Швейцарія), D10B – «Засоби для системного лікування акне» (РОАККУТАН® капсули по 10 мг (або по 20 мг) по 10 капсул у блістері; по 3 блістери в коробці, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія) та S01L – «Антинеоваскуляризаційні засоби» (ЛУЦЕНТІС розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл по 0,23 мл у флаконі; по 1 флакону у комплекті з голкою в картонній коробці, Новартіс Фарма АГ, Швейцарія) (табл. 2).

Особливості призначення лікарських засобів для фармакотерапії різних органів та систем у пацієнтів із синдромом сухого ока, а також тих, які мають ризик його виникнення

Групи лікарських засобів за III рівнем АТХ-класифікації		Кількість препаратів, шт	Лікарські форми	Розділ інструкції до медичного препарату, в якому зустрічається «синдром сухого ока»		
шифр групи	назва групи			побічні реакції	особливості застосування	взаємодія
S01E	Протиглаукомні засоби та міотичні засоби	41	• очні краплі	26	14	1
L01X	Антинеопластичні засоби	24	капсули таблетки ліофілізат для приготування р-ну для ін'єкцій/ інфузій концентрат для приготування р-ну для ін'єкцій р-н для інфузій	24	—	—
N02B	Анальгетики і антипіретики	19	таблетки порошок для приготування орального розчину капсули супозиторії	19	—	—
S01A	Антибактеріальні засоби	15	очні краплі	15	—	—
C07A	Блокатори бета-адренорецепторів	14	краплі очні таблетки	14	—	—
N03A	Протиепілептичні засоби	14	капсули таблетки	14	—	—
N05A	Антипсихотичні засоби	12	таблетки розчин оральний краплі очні суспензія для ін'єкцій	12	—	—
J05A	Противірусні засоби прямої дії	7	капсули таблетки	6	—	1
G03A	Гормональні контрацептиви для системного застосування	6	таблетки	6	—	—
N06A	Антидепресанти	5	таблетки капсули	5	—	—
G03C	Гормони статевих залоз	4	таблетки гель пластир трансдермальний	4	—	—
S01B	Нестероїдні протизапальні засоби	4	краплі очні таблетки	2	—	2
S01G	Протинабрякові та антиалергійні засоби	4	краплі очні	3	—	1

Групи лікарських засобів за III рівнем АТХ-класифікації		Кількість препаратів, шт	Лікарські форми	Розділ інструкції до медичного препарату, в якому зустрічається «синдром сухого ока»		
шифр групи	назва групи			побічні реакції	особливості застосування	взаємодія
L01X	Інгібітори протеїнази	4	таблетки	4	—	—
G04B	Засоби, що застосовуються в урології	3	таблетки капсули	3	—	—
C02A	Гіпотензивні засоби	3	таблетки	3	—	—
C10A	Гіполіпідемічні засоби	2	таблетки	2	—	—
L03A	Імуностимулятори	2	ліофілізат для р-ну для ін'єкцій	2	—	—
N02C	Селективні агоністи 5-HT ₁ — рецепторів серотоніну	2	спрей таблетки	2	—	—
N04B	Протипаркінсонічні засоби	1	таблетки	1	—	—
B02B	Антигеморагічні засоби, системні гемостатики	1	таблетки	1	—	—
R01A	Симпатоміметики в комбінації з іншими засобами	1	спрей	1	—	—
D10B	Засоби для системного лікування акне	1	капсули	1	—	—
S01L	Антінеоваскуляризаційні засоби	1	розчин для ін'єкцій	1	—	—

Ця патологія згадується у різних розділах інструкцій до медичного застосування: «побічні реакції» – 172 препарати, «особливості застосування» – 21 препарат, «взаємодія» – 1 препарат (рис. 1).

Сегментація ринку за видами лікарської форми продемонструвала наявність крапель очних – 70 препаратів, що становить 36,08%; таблеток – 66 препаратів – 34,02%; капсул – 27 препаратів – 13,92%; порошку для приготування орального розчину – 9 препаратів – 4,64%; ліофілізату для приготування р-ну для ін'єкцій – 8 препаратів – 4,12%; розчину для ін'єкцій та концентрату для приготування р-ну для інфузій – по 3 препарата – по 1,55%; концентратів для приготування р-ну для ін'єкцій та спреїв – по 2 препарата – 1,02%; гелю, пластиру, супозиторіїв, суспензії для ін'єкцій – по 1 препарату – 0,52% (рис. 2).

Враховуючи переважання частки очних крапель серед інших лікарських форм, що спричиняють ятрогенний ССО, перспективою подальших досліджень є вивчення їх складу та виявлення кореляції між вмістом допоміжних речовин та ризиком виникнення побічної дії місцевих офтальмологічних ЛЗ у вигляді сухого кератокон'юнктивіту.

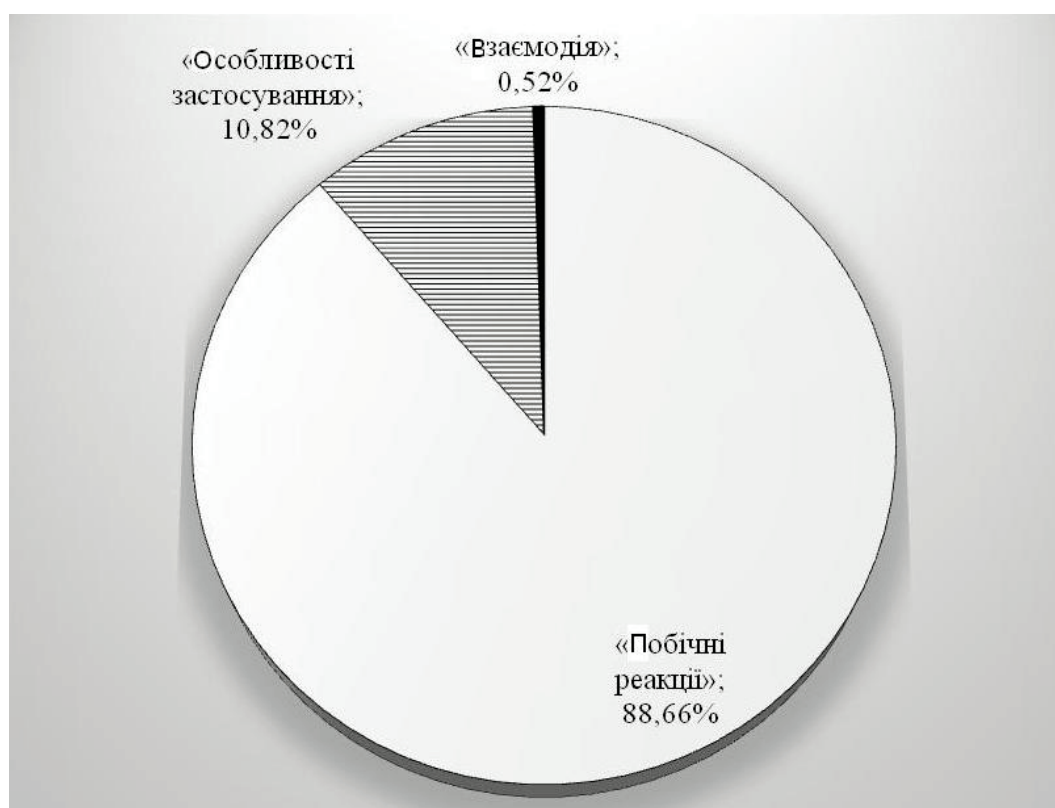


Рис. 1. Сегментація за розділом інструкції лікарських засобів в аспекті особливостей їх застосування при синдромі сухого ока у пацієнтів (%)

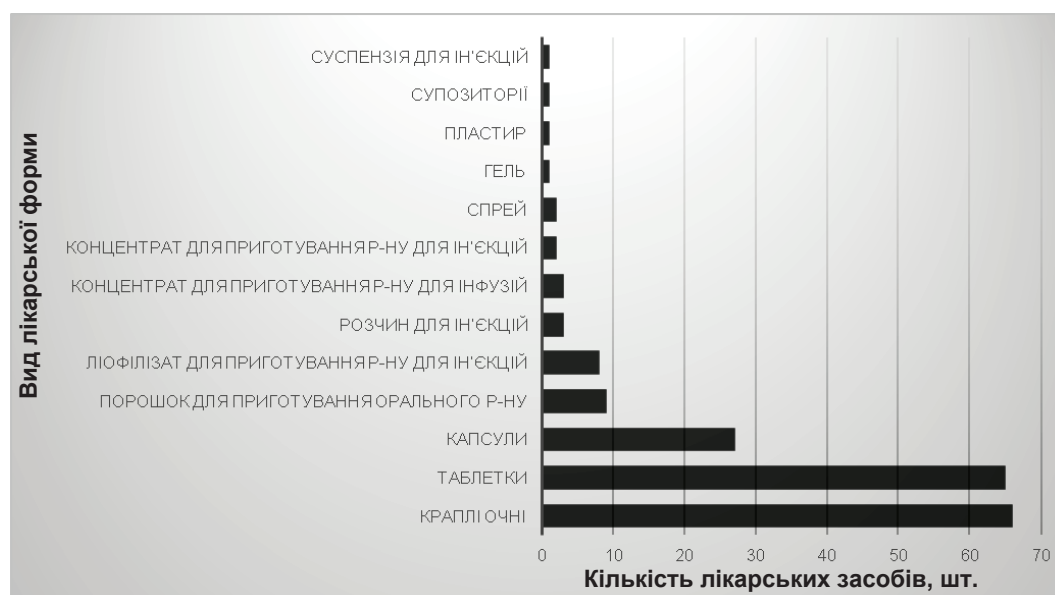


Рис. 2. Структурний аналіз за видом лікарської форми лікарських засобів в аспекті особливостей їх застосування при синдромі сухого ока у пацієнтів

Висновки

1. У результаті виконаного комплексу досліджень встановлено групи ЛЗ, які з особливою обережністю мають призначатись для фармакотерапії різних органів та систем у пацієнтів, що мають ризик виникнення або загострення ССО. Найбільш чисельними серед них є група S01E – Протиглаукомні засоби та міотики, L01X – Анти-неопластичні засоби та N02B – Аналгетики і антипіретики, на частку яких припадає 21,13%, 12,37% та 9,79% відповідно.

2. Наявність інформації про ризик спричинення ССО внаслідок взаємодії лише в 1 із 194 інструкцій до медичного застосування свідчить про надзвичайно низький рівень уваги до проблеми синергізму ЛЗ відносно їх побічних ефектів.

Список використаної літератури

1. Синдром сухого ока. Клінічна настанова, заснована на доказах, 2019. – Режим доступу: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/421-syndrom-sukhoho-oka>
2. Bron A. J., dePaiva C. S., Chauhan S. K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
3. Craig J. P., Nichols K. K., Akpek E. K. et al. TFOS DEWS II definition and classification report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 276–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
4. Willcox M. D. P., Argüeso P., Georgiev G. et al. TFOS DEWS II tear film report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 366–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
5. Stapleton F., Alves M., Bunya V. Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 334–65. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
6. Jones L., Downie L. E., Korb D. et al. TFOS DEWS II management and therapy report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
7. Державний реєстр лікарських засобів України (2019). – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
8. Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення (2019). – Режим доступу: <http://dls.gov.ua/wp-content/uploads/2018/07/%D0%A0%D0%B5%D0%B5%D0%B5%D1%81%D1%82%D1%80.pdf>
9. Довідник лікарських засобів Компендіум (2019). – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk>
10. Gomes J. A. P., Azar D. T., Baudouin C. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15 (3). – P. 511–538.

References

1. Syndrom sukhoho oka. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. – 2019. – Rezhym dostupu: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/421-syndrom-sukhoho-oka>
2. Bron A. J., dePaiva C. S., Chauhan S. K. et al. TFOS DEWS II pathophysiology report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
3. Craig J. P., Nichols K. K., Akpek E. K. et al. TFOS DEWS II definition and classification report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 276–83. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
4. Willcox M. D. P., Argüeso P., Georgiev G. et al. TFOS DEWS II tear film report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 366–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
5. Stapleton F., Alves M., Bunya V. Y. et al. TFOS DEWS II epidemiology report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 334–65. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
6. Jones L., Downie L. E., Korb D. et al. TFOS DEWS II management and therapy report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15. – P. 575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
7. Derzhavnyy reyestr likars'kykh zasobiv Ukrayiny (2019). – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
8. Derzhavnyy reyestr medychnoyi tekhniki ta vyrobiv medychnoho pryznachennya (2019). – Rezhym dostupu: <http://dls.gov.ua/wp-content/uploads/2018/07/%D0%A0%D0%B5%D0%B5%D0%B5%D1%81%D1%82%D1%80.pdf>
9. Dovidnyk likars'kykh zasobiv Kompendium (2019). – Rezhym dostupu: <https://compendium.com.ua/uk>
10. Gomes J. A. P., Azar D. T., Baudouin C. et al. TFOS DEWS II iatrogenic report // Ocul. Surf. – 2017. – V. 15 (3). – P. 511–538.

Надійшла до редакції 20 травня 2020 р.
Прийнято до друку 29 травня 2020 р.

Ю. О. Томашевська (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

О. В. Кривов'яз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ФАРМАКОБЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ СУХОГО ОКА, А ТАКОЖ ТИХ, ЯКІ МАЮТЬ РИЗИК ЙОГО ВИНИКНЕННЯ

Ключові слова: синдром сухого ока, фармакобезпека, побічні реакції, особливості застосування лікарських препаратів

АНОТАЦІЯ

Синдром сухого ока належить до групи порушень слізної плівки, які зумовлені зниженою продукцією сліз або нестійкістю слізної плівки. Синдром сухого ока знижує працездатність людини, погіршує якість життя і, якщо тривалий час ігнорувати його прояви, може призвести до тяжких захворювань ока, зокрема до втрати зору. Однією з причин загострення симптомів, спричинених синдромом сухого ока, може бути вплив факторів навколишнього середовища. Крім того, існує поняття ятрогенного синдрому сухого ока, спричиненого використанням системних та місцевих лікарських засобів, контактних лінз, проведенням офтальмологічних хірургічних та нехірургічних процедур.

Метою дослідження стало вивчення клініко-фармакологічних характеристик лікарських засобів в аспекті особливостей їх застосування при наявності супутніх захворювань у пацієнтів із синдромом сухого ока та визначення препаратів, що можуть сприяти виникненню чи загостренню синдрому сухого ока шляхом вторинного зниження слюзопродукції та рефлекторної секреції, запальної дії на мейбомієві залози чи прямої подразнюючої дії.

Матеріалами дослідження були дані реєстру лікарських засобів, інформаційно-пошукової системи лікарських препаратів Compendium, інструкцій до медичного застосування. Методи дослідження: бібліо-семантичний, контент-аналіз, сегментування, графічний, системний аналіз.

Встановлено, що особливості застосування у пацієнтів з синдромом сухого ока мають 194 лікарських препарати, які належать до 10 фармакотерапевтичних груп відповідно до I рівня АТХ-класифікаційної системи. Синдром сухого ока згадується у різних розділах інструкцій до медичного застосування: «побічні реакції» – 172 препарати, «особливості застосування» – 21 препарат, «взаємодія» – 1 препарат. Сегментація ринку за видами лікарської форми продемонструвала значне переважання крапель очних та таблеток (34,02% та 33,50% відповідно).

Враховуючи переважання частки очних крапель серед інших лікарських форм, що спричинюють ятрогенний синдром сухого ока, перспективою подальших досліджень є вивчення їх складу та виявлення кореляції між вмістом допоміжних речовин та ризиком виникнення побічної дії місцевих офтальмологічних лікарських засобів у вигляді сухого кератокон'юнктивіту.

У результаті виконаного комплексу досліджень встановлено групи ЛЗ, які з особливою обережністю мають призначатись для фармакотерапії різних органів та систем у пацієнтів, що мають ризик виникнення або загострення синдрому сухого ока. Найбільш чисельними серед них є група S01E – Протиглаукомні засоби та міотики, L01X – Антинеопластичні засоби та N02B – Анагетики і антипіретики, на частку яких припадає 21,13%, 12,37% та 9,79% відповідно.

Наявність інформації про ризик спричинення синдрому сухого ока внаслідок взаємодії лише в 1 із 194 інструкцій до медичного застосування свідчить про надзвичайно низький рівень уваги до проблеми синергізму лікарських засобів відносно їх побічних ефектів.

Ю. А. Томашевская (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

Е. В. Кривовяз (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>)

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ СУХОГО ГЛАЗА И ИМЕЮЩИХ РИСК ЕГО ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Ключевые слова: синдром сухого глаза, фармакологическая безопасность, побочные реакции, особенности применения лекарственных препаратов

А Н Н О Т А Ц И Я

Синдром сухого глаза принадлежит к группе нарушений слезной пленки, которые обусловлены пониженной продукцией слез или неустойчивостью слезной пленки. Синдром сухого глаза снижает работоспособность человека, ухудшает качество жизни и, при длительном игнорировании его проявлений, может привести к тяжелым заболеваниям глаза, в частности к потере зрения. Одной из причин обострения симптомов, вызванных синдромом сухого глаза, может быть влияние факторов окружающей среды. Кроме того, существует понятие ятрогенного синдрома сухого глаза, спровоцированного использованием системных и местных лекарственных средств, контактных линз, проведением офтальмологических хирургических и нехирургических процедур.

Целью исследования стало изучение клинико-фармакологических характеристик лекарственных средств в аспекте особенностей их применения при наличии сопутствующих заболеваний у пациентов с синдромом сухого глаза и определение препаратов, которые могут способствовать возникновению или обострению синдрома сухого глаза путем вторичного снижения слезопродукции и рефлекторной секреции, воспалительного действия на мейбомиевые железы или прямого раздражающего действия.

Материалами исследования были данные реестра лекарственных средств, информационно-поисковой системы лекарственных препаратов Compendium, инструкций к медицинскому применению. Методы исследования: библио-семантический, контент-анализ, сегментирование, графический, системный анализ.

Установлено, что особенности применения у пациентов с синдромом сухого глаза имеют 194 лекарственных препарата, которые принадлежат к 10 фармакотерапевтическим группам в соответствии с первым уровнем АТХ-классификационной системы. Синдром сухого глаза упоминается в различных разделах инструкций к медицинскому применению: «побочные реакции» – 172 препарата, «особенности применения» – 21 препарат, «взаимодействие» – 1 препарат. Сегментация рынка по видам лекарственной формы продемонстрировала значительное преобладание капель глазных и таблеток (34,02% и 33,50% соответственно).

Учитывая преобладание доли глазных капель среди других лекарственных форм, которые вызывают ятрогенный синдром сухого глаза, перспективой дальнейших исследований является изучение их состава и выявление корреляции между содержанием вспомогательных веществ и риском возникновения побочных эффектов местных офтальмологических лекарственных средств в виде сухого кератоконъюнктивита.

В результате проведенного комплекса исследований установлены группы лекарственных средств, которые с особой осторожностью должны назначаться для фармакотерапии различных органов и систем у пациентов, имеющих риск возникновения или обострения синдрома сухого глаза. Наиболее многочисленными среди них являются группа S01E – Противоглаукомные средства и миотики, L01X – Антинеопластические средства и N02B – Анальгетики и антипиретики, на долю которых приходится 21,13%, 12,37% и 9,79% соответственно.

Наличие информации о риске возникновения синдрома сухого глаза в результате взаимодействия только в 1 из 194 инструкций к медицинскому применению свидетельствует о чрезвычайно низком уровне внимания к проблеме синергизма лекарственных средств относительно их побочных эффектов.

Yu. O. Tomashevskaya (<https://orcid.org/0000-0001-9708-1887>),

O. V. Kryvoviyaz (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>)

National Pirogov Memorial Medical University

PHARMACOLOGICAL SAFETY OF USING MEDICINAL DRUGS IN PATIENTS WITH DRY EYE SYNDROME AND IN PATIENTS WITH THE RISK OF DRY EYE SYNDROME DEVELOPMENT

Key words: dry eye syndrome, pharmacological safety, side reactions, peculiarities of medications use

ABSTRACT

The dry eye syndrome (DES) belongs to the group of tear film disorders, which are caused by either lowering of tear secretion or by the tear film instability. DES lowers the working capacity, worsens the quality of life and, if its symptoms are ignored for a long time, may lead to serious vision disorders, including blindness. The influence of environmental factors may be one of the reasons for intensification of the DES caused symptoms. In addition, there is a concept of iatrogenic DES, caused by a systemic and local use of medicinal drugs, by contact lenses, and by ophthalmological surgical and non-surgical manipulations.

The purpose of the research was to study the clinical-pharmacological characteristics of medicinal drugs in terms of peculiarities of their application in patients with DES who have adjoining disorders as well as to determine medicines that may contribute to DES occurrence and exacerbation causing secondary lowering of tear production and sensor glandular secretion, inflammation of Meibomian glands or direct irritation.

Materials of the research included the data of the medicinal drugs' register, the search database of medicinal drugs Compendium, prescribing information and labelling of the drugs. Methods of research: biblio-semantic, content-analysis, segmenting, graphic, system analysis.

It has been determined that 194 medicinal drugs, which in accordance to the 1st level of ATC-classification system belong to 10 pharmaco-therapeutic groups, have certain treatment peculiarities in patients with dry eye syndrome. DES is mentioned in different sections of prescribing information and labelling of the drugs: «side effects» – 172 drugs, «peculiarities of use» – 21 drug, «drug-to-drug interaction» – 1 drug. Segmentation of the market by the type of medicinal form demonstrated a significant prevalence of eye drops and pills (34.02% and 33.50% respectively).

Taking into consideration the prevailing share of eye drops among other medicinal forms, which cause iatrogenic DES, further research is required to study their composition and define the correlation between the content of excipients and the risk of development of side effects in the form of dry keratoconjunctivitis of local ophthalmological medicinal drugs.

The results of the conducted complex research determine the groups of medicinal drugs that should be prescribed with special caution for pharmacotherapy of various organs and systems in patients with the risk of DES acquisition or exacerbation. The most numerous among them are such groups as S01E – Antiglaucoma drugs and myotics, L01X – Antineoplastic drugs and N02B – Analgesics and antipyretics, which account for 21.13%, 12.37% and 9.79%, respectively.

Presence of information about the risk of DES development as a result of drug-to-drug interaction in only 1 of 194 prescribing information and labelling of the drugs signifies an extremely low level of attention to the issue of medicinal drugs' synergy in terms of their side effects.

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

(Томашевська Ю. О.)

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 75, 2020. 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. 07. 2020 р. Підписано до друку 30. 07. 2020 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. № 17424

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) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

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