

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 74, № 5
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ-ЖОВТЕНЬ
2019 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Городецька І. Я., Блавацька О. Б.
Дослідження сучасного стану ринку
вітамінних засобів в Україні..... 3

Костюк І. А. Аналіз динаміки
асортименту лікарських засобів для
фармакотерапії бронхіальної астми у
програмі «Доступні ліки»..... 12

Власенко І. О., Давтян Л. Л. Фармацев-
тична допомога хворим на цукровий діабет
щодо зберігання препаратів інсуліну..... 21

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

*Соловійов С. О., Дзюблик І. В.,
Трохимчук В. В.* Концептуальні
основи фармакоеконічного аналізу
технологій профілактики хронічних
вірусних інфекцій..... 35

СУДОВА ФАРМАЦІЯ

*Юрковська Л. Г., Краснов В. В.,
Убогов С. Г.* Правові та етичні основи
взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами
громадського контролю за забезпеченням
якості лікарських засобів на етапах їх
реалізації і медичного застосування..... 44

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*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»..... 54

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Horodetska I. Ya., Blavatska O. B.
Research of the current state of the market
of vitaminary preparations in Ukraine... 3

Kostiuk I. A. Analysis of dynamics
assortment of medicines in the program
«Accessible medicines» for treatment of
bronchial asthma..... 12

Vlasenko I. O., Davtian L. L.
Pharmaceutical care for patients with
diabetes: insulin storage 21

PHARMACOECONOMICS

*Soloviov S. O., Dziublyk I. V.,
Trokhymchuk V. V.* Conceptual foundations
of pharmacoeconomic analysis of
prevention technologies of chronic viral
infections..... 35

JUDICIAL PHARMACY

*Yurkovska L. H., Krasnov V. V.,
Ubohov S. H.* Legal and ethical basis
of the interaction of provisors (doctors)
with public control subjects of the quality
assurance of medicines at the stages of their
sale and medical use..... 44

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*Hrynkyv Ya. O., Revyatskyi I. Yu.,
Zaliska O. M.* Optimization of methodology
of education, self- education and level
knowledge control of pharmacists-interns
for «Krok 3. Pharmacy»..... 54

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Чаленко Н. М., Безуглий П. А., Сирова Г. О., Чекман І. С., Демченко А. М. Синтез та антиексудативна активність піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів..... 65

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Салій О. О., Лось О. В., Баула О. П., Матюця К. Ф. Розроблення складу та технології виробництва ін'єкційного лікарського засобу для внутрішньосуглобового введення на основі гіалуронату натрію.....75

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Бельтюкова С. В., Малінка О. В., Лівенцова О. О. Визначення цитрат-іонів у лікарських засобах із використанням молекулярної люмінесценції рутину в комплексі з ітрієм (III)..... 86

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стешенко Я. М., Мазулін О. В., Опрошанська Т. В., Смойловська Г. П. Мікроскопічне дослідження діагностичних ознак трави *Thymus x citriodorus* var. «Silver Queen»..... 92

ПОДІЇ, ФАКТИ

Монографія Богдана Громовика і Ірини Мірошнікової «Фармація і фармацевти в етично-літературному вимірі» 99

III наукова конференція з міжнародною участю «Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра»... 101

Новини з 55-го Щорічного міжнародного конгресу Європейської Асоціації з Вивчення Цукрового Діабету (EASD)..... 102

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Chalenko N. M., Bezugly P. A., Sirova O. A., Chekman I. S., Demchenko A. M. Synthesis and antiexudative activity of pyroloin derivatives of 2-((4-amino-5-(furan-2-il)-1,2,4-triazol-4H-3-il)-sulphonyl)-N-acetamides.....65

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Saliy O. O., Los O. V., Baula O. P., Matsiutsia K. F. Development of the composition and production technology of injection medication for intra-articular introduction based on sodium hyaluronate...75

PRODUCTION, QUALITY CONTROL AND STANDARTIZATION OF THE MEDICINES

Belyukova S. V., Malynka O. V., Livencova O. O. Determination of citrat ions in drugs on molecular luminescence of rutine in complex with yttrium (III).....86

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Steshenko Y. V., Mazulin O. V., Oproshanska T. V., Smoylovska G. P. The microscopical investigation of Diagnostic diseases of *Thymus x citriodorus* var. «Silver Queen» herbs.....92

EVENTS, FACTS

The monograph of B. Gromovyk and I. Miroshnikova «Pharmacy and druggists in the ethic-literary measuring»..... 99

Scientific conference with international participation «Ukrainian pharmacy – yesterday, today, tomorrow»..... 101

News from 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).....102

І. Я. ГОРОДЕЦЬКА (<http://orcid.org/0000-0003-0265-3505>), канд. фарм. наук, доцент,
О. Б. БЛАВАЦЬКА (<http://orcid.org/0000-0002-6291-7602>), канд. фарм. наук, доцент
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ РИНКУ ВІТАМІННИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: вітаміни, вітамінно-мінеральні комплекси, дієтичні добавки, аналіз ринку, аналіз динаміки асортименту

I. Ya. HORODETSKA (<http://orcid.org/0000-0003-0265-3505>),

O. B. BLAVATSKA (<http://orcid.org/0000-0002-6291-7602>)

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

RESEARCH OF THE CURRENT STATE OF THE VITAMINARY PREPARATIONS MARKET IN UKRAINE

Key words: vitamins, vitamin and mineral complexes, dietary supplements, market analysis, assortment dynamics analysis

Вітамінні лікарські засоби (ЛЗ) та вітамінно-мінеральні комплекси стали невід'ємним елементом сучасного способу життя. Підвищення якості життя, культури здоров'я, дієтичної усвідомленості, знання загальних питань у відношенні до вітамінів та мінералів – це частина громадянської відповідальності кожного за своє здоров'я і здоров'я своїх дітей [5]. Популяризація необхідності обов'язкового приймання вітамінно-мінеральних засобів впливає на споживача щоденно з допомогою прямої й прихованої реклами, що призводить до росту цього сегмента ринку. Вітамінні ЛЗ в основному включено до Переліку ЛЗ, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів, що затверджується наказом МОЗ України, за виключенням лікарських форм для парентерального введення [1]. Особливістю сучасного стану ринку вітамінних засобів є їх позиціонування як у вигляді ЛЗ, так і дієтичних добавок (ДД) [2]. У зв'язку з цим дослідження в галузі формування асортименту, особливостей конкурентного середовища для цієї групи препаратів є важливими. Тому **метою** нашої роботи стало здійснення аналізу динаміки асортименту вітамінних ЛЗ та порівняння з асортиментом вітамінних ДД.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження був асортимент вітамінних ЛЗ і ДД за даними довідників «Компендіум. Лікарські засоби» різних років видання та сайту Compendium. online станом на лютий 2019 р. [3]. Використані методи дослідження: узагальнення, систематизація, порівняльний аналіз.

Результати дослідження та обговорення

Вітамінні ЛЗ віднесено до групи А11 «Вітаміни» і складають 8 підгруп 3-го рівня АТС-класифікації [4]. Структуру групи А11 «Вітаміни» у розрізі підгруп 3-го рівня АТС-класифікації станом на квітень 2019 р. наведено на рис. 1. Найбільшу частку серед вітамінних ЛЗ займають полівітаміни з добавками (А11 А) – 49 позицій, що становить майже третину асортименту. На другому місці – препарати вітаміну В₁, у тому числі комбінації з В₆ і В₁₂ (А11 D) – 30 позицій, 18% асортименту. Третє місце займають одночасно дві групи – ЛЗ аскорбінової кислоти (А11 G) та інші прості препарати вітамінів (А11 H) – по 20 позицій, що становить по 12%.

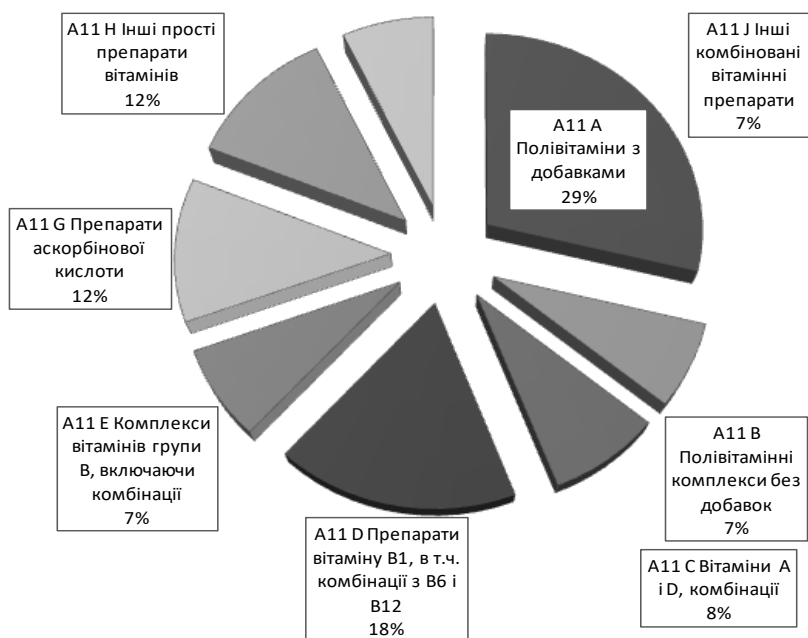


Рис. 1. Структура групи A11 у розрізі підгруп 3-го рівня АТС-класифікації лікарських засобів

Найбільша кількість вітамінних ЛЗ була наявна у 2007 р. – 267 позицій за торговими назвами. Це незначно відрізняється від початку дослідження у 2000 р. – 264 позиції. Різне зменшення кількості вітамінних ЛЗ спостерігалось з 2011 по 2016 рр. із мінімумом – 119 позицій (рис. 2). Це можна пояснити тим, що в цей період на вітчизняному ринку відбувалося значне зростання кількості ДД. Виробники вітамінів переводили свою продукцію у сегмент спеціальних харчових продуктів, позаяк процес державної реєстрації та впровадження на ринок є набагато простішим для цієї категорії продуктів. Зростання кількості вітамінних ЛЗ у 2019 р. можна пояснити тим, що в результаті внесення змін до процедури державної реєстрації ЛЗ термін повторної реєстрації ЛЗ не обмежується, що є вигідним для виробників.



Рис. 2. Динаміка кількості позицій вітамінних лікарських засобів протягом 1999/2000–2019 рр.

У структурі підгруп 3-го і 4-го рівнів АТС-класифікації найважливіші зміни такі:

- ✓ А11 А «Полівітаміни з добавками» – зменшення кількості позицій із 72 до 49;
- ✓ А11 В «Полівітамінінні комплекси без добавок» – зменшення кількості позицій із 48 до 12 (у 4 рази). У цій групі представлені вітчизняні виробники ЛЗ «Ревіт», «Ундевіт» та ін.;

- ✓ А11 G «Препарати аскорбінової кислоти» – кількість ЛЗ аскорбінової кислоти зменшилась із 31 до 18;

- ✓ значне зменшення кількості позицій характерне для окремих монопрепаратів вітамінів (ретинол, тіамін).

Сукупність зареєстрованих ЛЗ у групі А11 «Вітаміни» проаналізовано за виробниками та країною їх походження (табл. 1). Станом на початок 2019 р. 21 український виробник пропонував 84 вітамінінні ЛЗ, що становить майже половину позицій (49,4%). Ще 86 позицій вітамінів (51,6% аналізованої сукупності) представлені 30-ма виробниками з 18 країн світу [4].

Т а б л и ц я 1

**Виробники вітамінінних лікарських засобів станом на січень 2019 р.
(за даними Державного реєстру ЛЗ [4])**

№ з/п	Назва виробника, країна виробника	Кількість зареєстрованих ЛЗ
Україна		
1	ПАТ «Київський вітамінінний завод», м. Київ	20
2	ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», м. Харків	12
3	АТ «Лекхім-Харків», м. Харків	11
4	ПРАТ «Технолог», м. Умань, Черкаська обл.	8
5	ПАТ «Вітаміни», м. Умань, Черкаська обл.	5
6	ПрАТ «Фармацевтична фірма "Дарниця"», м. Київ	5
7	ТОВ ФК «Астрафарм», с. Вишневе, Київська обл.	4
8	ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків	3
9	ТДВ «Інтерхім», м. Одеса	2
10	ПАТ «Фармак», м. Київ	2
11	ПАТ «Лубни-фарм», м. Лубни, Полтавська обл.	2
12	ХФП ТОВ «Здоров'я народу», м. Харків	1
13	ТОВ «Стіролбіофарм», м. Київ	1
14	ПАТ «Корпорація Артеріум», м. Київ	1
15	БФНБК «Біофарма», м. Біла Церква, Київська обл.	1
16	ТОВ «Українська фармацевтична компанія», м. Київ	1
17	СП ТзОВ «Сперко-Україна», м. Вінниця	1
18	ДП «Львівдіалік», м. Львів	1
19	ВАТ «Дніпрофарм», м. Дніпро	1
20	ТОВ «Біофрам», м. Київ	1
21	ДЗ «ДНЦЛЗ», м. Харків	1
Всього вітчизняних: 21 виробник/ 84 позиції ЛЗ		
22	Unipharm, США	22
23	Teva, Ізраїль	9
24	KRKA, Словенія	8
25	Sanofi Aventis, Франція	5
26	Mega Lifesciences, Таїланд	3
27	Queisser Pharma GmbH & Co, Німеччина	3
28	Bayer, Німеччина	3
29	Woerwag Pharma, Німеччина	3
30	Beres Pharmaceuticals Ltd, Угорщина	3
31	Vitabiotics Ltd, Великобританія	3
32	Boehringer Ingelheim GmbH, Німеччина	2

№ з/п	Назва виробника, країна виробника	Кількість зареєстрованих ЛЗ
33	Alpen Pharma AG, Німеччина	2
34	Kusum Pharm Helthcare Ltd, Індія	2
35	Takeda Pharmaceuticals, Японія	2
36	World Medicine, Великобританія	1
37	Valeant Pharmaceuticals, Канада	1
38	Merck KgA, Німеччина	1
39	Merz Pharma, Німеччина	1
40	Dr. Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина	1
41	Hübner GmbH & Co (Naturarzneimittel), Німеччина	1
42	Dermapharm АН, Німеччина	1
43	Mili Healthcare Ltd, Великобританія	1
44	Ferrosan A/S, Данія	1
45	Zentiva, Чехія	1
46	Pliva, Хорватія	1
47	Sagmel Inc., США	1
48	Polpharma, Польща	1
49	Nikma Pharmaceuticals, Йорданія	1
50	Jayson Pharmaceuticals Ltd, Бангладеш	1
51	УП «МинскІнтеркапс», Республіка Білорусь	1
Всього зарубіжних: 30 виробників / 86 позицій ЛЗ		

Розподіл країн походження виробників вітамінних ЛЗ за кількістю позицій, представлених на українському фармацевтичному ринку, наведено на рис. 3. За кількістю позицій найбільше представлені вітчизняні виробники (84 позиції), виробники з США (22 позиції), Німеччини (15), Ізраїлю (9) та Словенії (8).

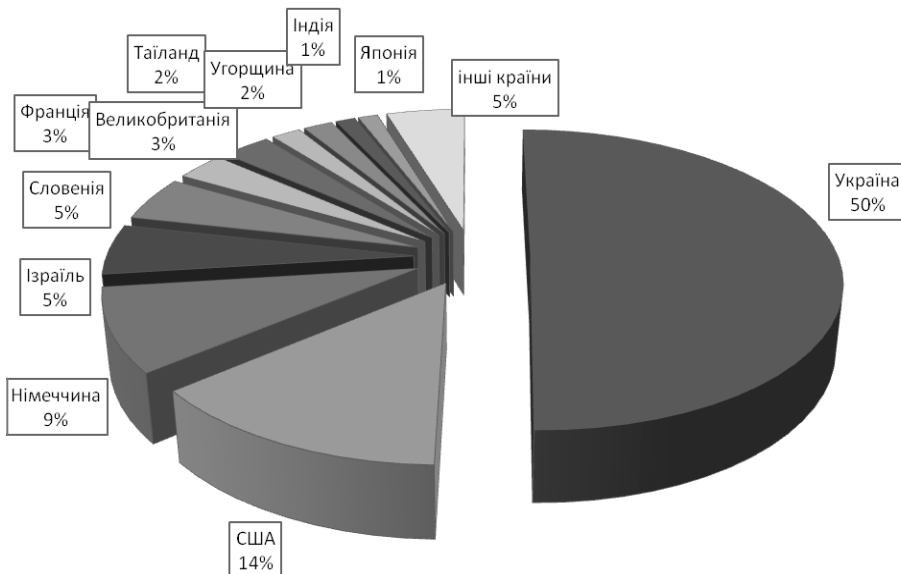


Рис. 3. Розподіл вітамінних лікарських засобів за країною походження виробника

На рис. 4 подано 10 виробників, які пропонують 5 і більше позицій вітамінних ЛЗ, із них 6 – українські та 4 зарубіжні виробники. Лідерами за кількістю позицій є відомий американський виробник вітамінів «Unipharm» – 22 ЛЗ та вітчизняний «Київський вітамінний завод» – 20 ЛЗ.

Варто зазначити, що на фармацевтичному ринку України 10 вітчизняних та 20 зарубіжних виробників пропонують лише по одній позиції таких ЛЗ, по 2 позиції пропонують 3 українських та 4 іноземних виробники, по 3 позиції – 1 вітчизняний та 6 зарубіжних виробників.

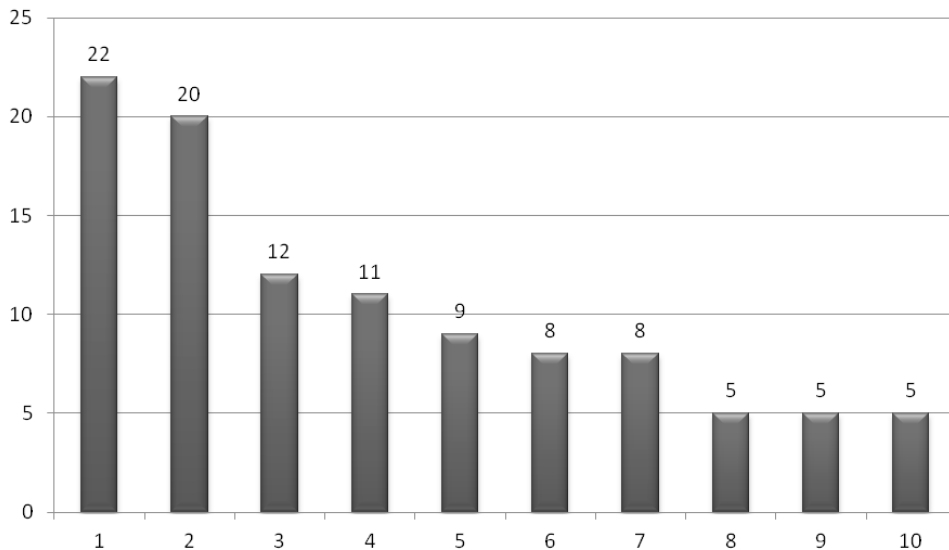


Рис. 4. Рейтинг продуцентів вітамінних лікарських засобів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, за кількістю позицій:

- 1 – Unipharm (США); 2 – ПАТ «КВЗ» (Україна); 3 – ТОВ ФФ «Здоров'я» (Україна);
 4 – АТ «Лекхім-Харків» (Україна); 5 – Teva (Ізраїль); 6 – ПрАТ «Технолог» (Україна);
 7 – KRKA (Словенія); 8 – ПАТ «Вітаміни» (Україна); 9 – ПрАТ ФФ «Дарниця» (Україна);
 10 – Sanofi Aventis (Франція)

В Україні значна частина вітамінних продуктів позиціонуються на ринку як ДД до їжі та спеціальні харчові продукти. На інформаційному ресурсі Compendium online [3] у 2011 р. з'явилась рубрика «Дієтичні добавки до їжі», на сьогодні до якої включено 325 продуктів 126 виробників. Класифікація цих продуктів імітує АТС-класифікацію ЛЗ (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Класифікаційний розподіл вітамінних дієтичних добавок до їжі

№ (код) групи	Назва групи (підгрупи)
02.	ДД до їжі, що впливають переважно на процеси тканинного обміну
2.1.	ДД – джерела моновітамінів і вітаміноподібних речовин
2.2.	ДД – джерела вітамінних комплексів
2.3.	ДД – джерела вітамінно-мінеральних комплексів
2.3.1.	ДД, що містять йод і фолієву кислоту

126 виробників, які представляють аналізовану групу продуктів, можна розділити на 3 групи, а саме: виробники ЛЗ, виробники суто ДД до їжі та спеціальних і функціональних харчових продуктів, та виробники продуктів харчування. 16 виробників вітамінних ЛЗ мають також у своєму портфелі ДД. Ми виділили сукупність виробників вітамінів, які пропонують одночасно ЛЗ і ДД, та здійснили порівняння асортименту товарних позицій вітамінних препаратів, зареєстрованих як ЛЗ та ДД. Результати наведено в табл. 3.

Порівняння кількості лікарських засобів і дієтичних добавок до їжі у виробників вітамінних препаратів

№ з/п	Назва виробника	Кількість вітамінних ЛЗ	Кількість вітамінних ДД
1	Unipharm, США	22	2
2	ПАТ «Київський вітамінний завод», Україна	20	3
3	ТОВ ФК «Здоров'я», Україна	12	1
4	KRKA, Словенія	8	4
5	Sanofi Aventis, Франція	5	1
6	Queisser Pharma GmbH & Co, Німеччина	3	8
7	Bayer, Німеччина	3	6
8	Beres Pharmaceuticals Ltd, Угорщина	3	2
9	ПАТ «Фармак», Україна	2	1
10	Boehringer Ingelheim GmbH, Німеччина	2	3
11	Takeda Pharmaceuticals, Японія	2	2
12	БФНБК «Біофарма», Україна	1	1
13	Hübner GmbH & Co (Naturarzneimittel), Німеччина	1	1
14	Dr. Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина	1	2
15	Polpharma, Польща	1	3
16	Valeant Pharmaceuticals, Канада	1	4

Як випливає з даних, наведених в табл. 3, усі 16 виробників ЛЗ мають також у своєму портфелі вітамінні ДД. Для 5 виробників кількість добавок перевищує пропозицію ЛЗ у досліджуваному сегменті: «Квайссер Фарма/Queisser Pharma», «Байер/Bayer», «Берінгер Ингельхайм/Boehringer Ingelheim», «Д-р Тайс Натурварен/Dr. Theiss Naturwaren» (усі – Німеччина), «Польфарма/Polpharma» (Польща) та «Валент/Valeant Pharmaceuticals» (Канада).

Таким чином, кількість вітамінних продуктів у вигляді ДД (325) на ринку України станом на початок 2019 р. майже вдвічі перевищує кількість вітамінів, зареєстрованих як ЛЗ (170).

В и с н о в к и

1. Досліджено сучасний стан фармацевтичного ринку України щодо вітамінних лікарських засобів порівняно з асортиментом вітамінних дієтичних добавок.

2. У результаті аналізу динаміки асортименту вітамінних ЛЗ на фармацевтичному ринку України упродовж 1999–2019 рр. встановлено, що максимальна їх кількість була представлена у 2007 р. (267 позицій за торговими назвами). Це незначно відрізняється від початку дослідження у 2000 р. (264 позиції). Різке зменшення кількості вітамінних ЛЗ спостерігається з 2011 по 2016 рр. із мінімумом – 119 ЛЗ у 2016 р. На сьогодні кількість вітамінних ЛЗ становить 170.

3. За аналізований період у підгрупі А11 А «Полівітаміни з добавками» відбулося скорочення кількості позицій із 72 до 49, у підгрупі А11 В «Полівітамінні комплекси без добавок» – зменшення з 48 до 12 (учетверо). Значне зменшення кількості зареєстрованих позицій характерне для окремих монопрепаратів вітамінів (аскорбінова кислота, ретинол, тіамін).

4. Станом на січень 2019 р. 21 український виробник пропонував 84 вітамінні ЛЗ, що становить майже половину зареєстрованих позицій (49,4%). Ще 86 позицій вітамінів (51,6% аналізованої сукупності) представлені 30-ма виробниками з 18

країн світу. Серед зарубіжних виробників найбільшу кількість позицій пропонують виробники зі США (22), Німеччини (15), Ізраїлю (9) та Словенії (8).

5. Лідерами за кількістю позицій вітамінних ЛЗ є відомий американський виробник вітамінів «Unipharm» – 22 ЛЗ та вітчизняний «Київський вітамінний завод» – 20 ЛЗ.

6. На початку 2019 р. на інформаційному ресурсі Compendium.online у рубриці «ДД» було представлено 325 позицій вітамінних засобів 126 виробників, що майже вдвічі перевищує кількість зареєстрованих вітамінних ЛЗ (170).

Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 18. 04. 2019 р. № 876 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#n7>

2. Корнієнко О. М., Радзиминська О. Б. Ретроспективний аналіз ринку вітамінно-мінеральних комплексів / *Мат. VI науково-практичної конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*, 10–11 листопада 2016 р., м. Тернопіль. – С. 287–288.

3. Компендіум online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>

4. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

5. Bailey R. L., Fulgoni V. L., Keast D. R., Dwyer J. T. Dietary supplement use is associated with higher intakes of minerals from food sources. // *Am. J. Clin. Nutr.* –2011. – V. 94. – P. 1376–1381. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020289>

References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18. 04. 2019 r. № 876 «Pro zatverdzhennia Pereliku likarskykh zasobiv, dozvolenykh do zastosuvannia v Ukraini, yaki vidpuskaiutsia bez retseptiv z aptek ta yikh strukturykh pidrozdiliv» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#n7>

2. Korniienko O. M., Radzaminska O. B. Retrospektyvnyi analiz rynku vitaminno-mineralnykh kompleksiv / *Mat. VI naukovo-praktychnoi konf. z mizhnar. uchastiu «Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ»*, 10–11 lystopada 2016 r., m. Ternopil. – S. 287–288.

3. Compendium online [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://compendium.com.ua/>

4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>

5. Bailey R. L., Fulgoni V. L., Keast D. R., Dwyer J. T. Dietary supplement use is associated with higher intakes of minerals from food sources. // *Am. J. Clin. Nutr.* –2011. – V. 94. – P. 1376–1381. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.020289>

Надійшла до редакції 29 липня 2019 р.

Прийнято до друку 3 вересня 2019 р.

І. Я. Городецька (<http://orcid.org/0000-0003-0265-3505>),

О. Б. Блавацька (<http://orcid.org/0000-0002-6291-7602>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ РИНКУ ВІТАМІННИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ

Ключові слова: вітаміни, вітамінно-мінеральні комплекси, дієтичні добавки, аналіз ринку, аналіз динаміки асортименту

А Н О Т А Ц І Я

Популяризація необхідності обов'язкового профілактичного прийому вітамінів і мінералів стала останнім часом невід'ємним елементом сучасного способу життя, що призводить до зростання цього сегмента ринку. Цим зумовлена актуальність досліджень ринку вітамінно-мінеральних засобів в Україні.

Особливістю сучасного стану ринку вітамінних засобів є їх позиціонування як у вигляді лікарських засобів, так і дієтичних добавок. У зв'язку з цим дослідження в області формування асортименту, особливостей конкурентного середовища для цієї групи препаратів є важливими. Тому метою нашої роботи стало проведення аналізу динаміки асортименту вітамінних лікарських засобів і порівняння з асортиментом вітамінних дієтичних добавок.

Матеріалом дослідження був асортимент вітамінних лікарських засобів і дієтичних добавок за даними довідників «Компендіум. Лікарські засоби» різних років видання за період 1999–2019 років і сайту Compendium.online станом на лютий 2019 р. Використані методи дослідження: узагальнення, систематизація, порівняльний аналіз.

Проаналізовано кон'юнктуру ринку вітамінних продуктів. Проведено аналіз динаміки асортименту вітамінних лікарських засобів в Україні протягом 1999–2019 років. Максимальну кількість вітамінних

лікарських засобів було представлено на фармацевтичному ринку України в 2007 р. (267 торгових назв), мінімальну – в 2016 р. (119 назв). Станом на початок 2019 року кількість вітамінних лікарських засобів становила 170 позицій, у тому числі 84 вітамінних лікарських засобів від 21 вітчизняного виробника (49,4%) та 86 препаратів 30 зарубіжних фірм із 18 країн (51,6%). Серед зарубіжних виробників найбільшу кількість товарних позицій вітамінних лікарських засобів пропонують виробники з США (22), Німеччини (15), Ізраїлю (9) і Словенії (8).

На інформаційному ресурсі Compendium.online в рубриці «Дієтичні добавки до їжі» на початку 2019 року було представлено 325 позицій вітамінних добавок, що майже вдвічі перевищує кількість вітамінних лікарських засобів. Усі 16 виробників вітамінних лікарських засобів мають у своєму портфелі також і дієтичні добавки. У 5-ти виробників кількість добавок перевищує кількість лікарських засобів у досліджуваному сегменті: «Квайссер Фарма/Queisser Pharma», «Байер/Boehringer Ingelheim», «Д-р Тайс Натурварен/Dr. Theiss Naturwaren» (всі – Німеччина), «Польфарма/Polpharma» (Польща) та «Валеант/Valeant Pharmaceuticals» (Канада).

И. Я. Городецкая (<http://orcid.org/0000-0003-0265-3505>),

О. Б. Блавацкая (<http://orcid.org/0000-0002-6291-7602>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ИССЛЕДОВАНИЕ СОВРЕМЕННОГО СОСТОЯНИЯ РЫНКА ВИТАМИННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

Ключевые слова: витамины, витаминно-минеральные комплексы, диетические добавки, анализ рынка, анализ динамики ассортимента

АННОТАЦИЯ

Популяризация необходимости обязательного профилактического приема витаминов и минералов стала в последнее время неотъемлемым элементом современного способа жизни, что приводит к росту этого сегмента рынка. Этим обусловлена актуальность исследований рынка витаминно-минеральных средств в Украине.

Особенностью современного состояния рынка витаминных средств является их позиционирование как в виде лекарственных средств, так и диетических добавок. В связи с этим исследования в области формирования ассортимента, особенностей конкурентной среды для этой группы препаратов являются важными. Поэтому целью нашей работы стало проведение анализа динамики ассортимента витаминных лекарственных средств и сравнение с ассортиментом витаминных диетических добавок.

Материалом исследования был ассортимент витаминных лекарственных средств и диетических добавок по данным справочников «Компендиум. Лекарственные средства» разных лет издания за период 1999–2019 гг. и сайта Compendium.online по состоянию на февраль 2019 г. Использованные методы исследования: обобщение, систематизация, сравнительный анализ.

Проанализирована конъюнктура рынка витаминных продуктов. Проведен анализ динамики ассортимента витаминных лекарственных средств в Украине на протяжении 1999–2019 гг. Максимальное количество витаминных лекарственных средств было представлено на фармацевтическом рынке Украины в 2007 г. (267 торговых наименований), минимальное – в 2016 г. (119). По состоянию на начало 2019 г. количество витаминных лекарственных средств составляло 170 позицій, в том числе 84 витаминных лекарственных средства 21 отечественного производителя (49,4%) и 86 препаратов 30 зарубежных фирм из 18 стран (51,6%). Среди зарубежных производителей наибольшее количество товарных позиций витаминных лекарственных средств предлагают производители из США (22), Германии (15), Израиля (9) и Словении (8).

На информационном ресурсе Compendium.online в рубрике «Диетические добавки к пище» в начале 2019 г. было представлено 325 позиций витаминных добавок, что почти вдвое превышает количество витаминных лекарственных средств. 16 производителей витаминных лекарственных средств имеют в своем портфеле также и диетические добавки. У 5-ти производителей количество добавок превышает количество лекарственных средств в исследуемом сегменте: «Квайссер Фарма/Queisser Pharma», «Байер/Boehringer Ingelheim», «Д-р Тайс Натурварен/Dr. Theiss Naturwaren» (все – Германия), «Польфарма/Polpharma» (Польша) и «Валеант/Valeant Pharmaceuticals» (Канада).

I. Ya. Horodetska (<http://orcid.org/0000-0003-0265-3505>),

O. B. Blavatska (<http://orcid.org/0000-0002-6291-7602>)

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

RESEARCH OF THE CURRENT STATE OF THE VITAMINARY PREPARATIONS MARKET IN UKRAINE

Key words: vitamins, vitamin and mineral complexes, dietary supplements, market analysis, assortment dynamics analysis

A B S T R A C T

Recently, the popularization of obligatory preventive use of multivitamin preparations has been observed, and, as a result of this, they have become an integral part of the modern lifestyle. This is precisely what determines the relevance and necessity of researching the market of vitamin and mineral complexes in Ukraine.

A feature of the current state of the vitamin market is their positioning in the form of both drugs and dietary supplements (DS). In view of this, research of the assortment dynamics of product range, the features of the competitive environment for this group of drugs are important. Therefore, the purpose of our work was to analyze the dynamics of the range of vitamin drugs and compare them with the range of vitamin DS.

The material of the study was an assortment of vitamin drugs and DS according to the manuals «Compendium. Medicines» of different years of publication in period from 1999 to 2019 and Compendium. online site as of February 2019. Such research methods of market conditions analysis for vitamin products as generalization, systematization, comparative analysis were used.

The analysis of the dynamics of the range of vitamin medicines in Ukraine during 1999-2019 was conducted. It was determined that the maximum amount of vitamin products was presented in the pharmaceutical market of Ukraine in 2007 (267 items by trade names), the minimum – in 2016 (119 preparations). At the beginning of 2019 the number of vitamin medicines is 170. 21 Ukrainian producers offered 84 vitamin drugs, which is almost half of the registered positions (49,4%). Another 86 drugs (51,6% of the analyzed population) are represented by 30 manufacturers from 18 countries of the world. Among the foreign producers, the largest number of positions is offered by manufacturers from the USA (22), Germany (15), Israel (9), and Slovenia (8). On the Compendium.online information resource in the section «Dietary Supplements», there were 325 presented items of vitamin supplements from 126 manufacturers, which is almost twice the number of registered vitamin medicines (170). All 16 vitamin drug manufacturers also have diet supplements in their portfolio. For 5 producers, the amount of supplements exceeds the supply of drugs in the investigated segment: Queisser Pharma, Bayer, Beringer Ingelheim, Dr. Theiss Naturwaren (all – Germany), Polfarma (Poland) and Valeant (Canada).

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

(Блавацька О. Б.)

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПРОГРАМІ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»**Ключові слова:** реімбурсація, асортимент лікарських засобів, бронхіальна астмаІ. А. KOSTIUK (<https://orcid.org/0000-0002-3689-3379>)*Bogomolets National Medical University, Kyiv***ANALYSIS OF DYNAMICS OF THE MEDICINE LIST IN THE GOVERNMENT PROGRAM «AVAILABLE MEDICINES» FOR TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA****Key words:** reimbursation, a range of medicines, bronchial asthma

Проблема доступності для населення соціально значущих товарів, серед яких одне з найвагоміших місць займають лікарські засоби (ЛЗ), в Україні є дуже гострою сьогодні. Одним із пріоритетних напрямів забезпечення підвищення доступності ЛЗ Уряд України визнав реімбурсацію. Загалом реімбурсація – це загальноприйнята в міжнародній практиці охорони здоров'я назва процесу, за допомогою якого система охорони здоров'я впливає на доступність ЛЗ та медичних послуг для населення [1, 2].

Механізм повної або часткової оплати вартості ЛЗ застосовують для протидії найбільш соціально значущим захворюванням. Однією з таких хвороб є бронхіальна астма (БА), оскільки уражає всі вікові категорії населення, а при неефективному контролі за захворюванням значно знижується якість життя пацієнтів і в частині випадків може призвести до смерті. За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України на цю патологію страждають близько 300 мільйонів осіб у світі. Показники захворюваності на БА становлять 1–18%, у дітей же цей показник становить 5–10%. В Україні показники розповсюдженості цього захворювання у осіб дитячого віку коливаються від 0,6% до 0,56%. Такі дані можуть тільки підкреслити проблему низької діагностики БА у дітей в нашій країні [3].

Із 1 квітня 2017 р. в Україні почала діяти урядова програма «Доступні ліки» (далі – Програма), що розповсюджується на ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу та БА. Перелік міжнародних непатентованих назв (МНН) препаратів, що підлягають реімбурсації, був затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 9 листопада 2016 р. № 863 «Про запровадження відшкодування вартості лікарських засобів» та становив 17 МНН для лікування серцево-судинних захворювань, 3 МНН – цукрового діабету II типу та 3 МНН – БА. Метою цієї Програми є забезпечення доступу пацієнтів до 23 ЛЗ для амбулаторного лікування хронічних неінфекційних захворювань. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 лютого 2019 р. № 135 «Деякі питання реімбурсації лікарських засобів» визнала попередню редакцію як таку, що втратила чинність, та регламентувала відшкодування вартості ЛЗ виключно за електронними рецептами. Змін щодо кількості МНН, що беруть участь у Програмі, не відбулося, і відповідний перелік має 23 позиції. Визначення розміру реімбурсації ЛЗ та формування Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, покладено на МОЗ України. Оновлення Реєстру передбачено здійснювати двічі на рік: станом на 1 січня та 1 липня поточного року. Оскільки рівень контролю над БА в Україні низький, а її поширеність – висока, одним із ефективних механізмів поліпшення стану фізичної та економічної доступності ЛЗ для цього захворювання є реімбурсація ЛЗ [4, 5, 6].

Питання відшкодування вартості ЛЗ та програми «Доступні ліки» розглядалися у наукових публікаціях Гетало О. В. [7], Гуз В. С., Заліської О. М. [9], Косяченко К. Л., Немченко А. С. [8] та ін. Так, у працях висвітлювалися питання обґрунтування механізму реімбурсації ЛЗ у різних країнах, визначення переваг та запозичення досвіду для функці-

онування в Україні, а також розробки методики з проведення моніторингу цін на ЛЗ, що закуповуються для державних цільових програм. Науковцями було детально досліджено асортимент ЛЗ у програмі «Доступні ліки» для серцево-судинних захворювань. При цьому автори не розглядали питання дослідження асортименту ЛЗ саме для лікування БА.

Метою роботи є дослідження асортименту ЛЗ для лікування БА, що входять до урядової програми «Доступні ліки», за період 2017–2019 рр.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження стала низка нормативної документації, а саме Постанови Кабінету Міністрів України, Накази МОЗ України. У дослідженні було використано контент-аналіз, методи порівняльного, логічного та економічного аналізу, а також методи маркетингових досліджень.

Результати дослідження та обговорення

Із 1 квітня 2017 р. по 1 липня 2019 р. МОЗ України видало 5 наказів, що затверджували Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню:

1. Наказ МОЗ України від 03. 04. 2017 р. № 360 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню».
2. Наказ МОЗ України від 26. 07. 2017 р. № 856 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 26 липня 2017 року».
3. Наказ МОЗ України від 22. 01. 2018 р. № 111 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 22 січня 2018 року».
4. Наказ МОЗ України від 23. 07. 2018 р. № 1367 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 23 липня 2018 року».
5. Наказ МОЗ України від 21. 01. 2019 р. № 148 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 року» [10–14].

Для дослідження динаміки номенклатури ЛЗ у програмі «Доступні ліки» за конкретними захворюваннями було проаналізовано всі Реєстри ЛЗ, що підлягають відшкодуванню. Можна стверджувати, що практично при кожному оновленні Реєстру збільшувалася кількість торгових назв (ТН) ЛЗ. Якщо порівнювати чинну редакцію Реєстру та першу, то кількість ТН ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань збільшилась на 56%, цукрового діабету – на 92%, а БА – на 133%. Така динаміка демонструє нам збільшення можливості обрати той чи інший ЛЗ для фармакотерапії, а також зростання доступності ЛЗ для пацієнтів (рис. 1).

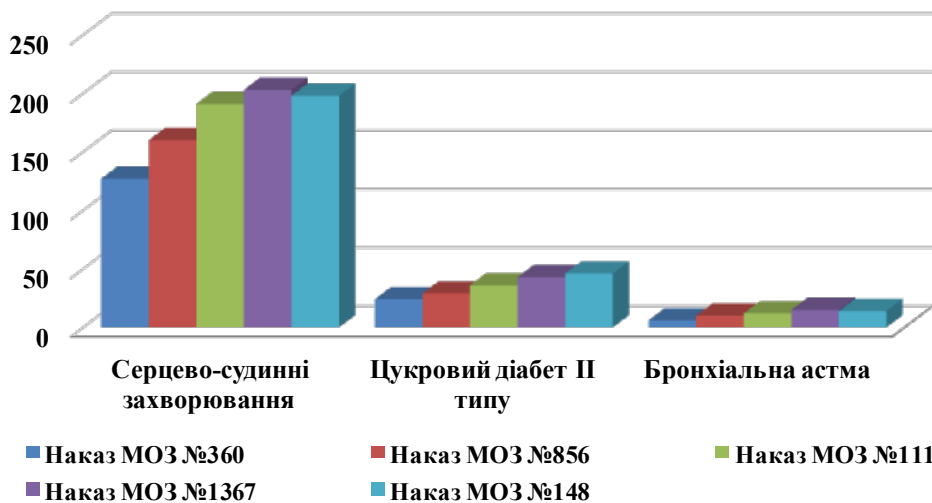


Рис. 1. Динаміка номенклатури торгових назв лікарських засобів у п'яти редакціях Реєстру лікарських засобів, що підлягають відшкодуванню

З метою детального аналізу саме асортименту ЛЗ для лікування БА було проведено порівняльний аналіз кількості ТН, що ввійшли до п'яти редакцій Реєстрів ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, за 2017–2019 рр. Усі МНН для лікування БА показали збільшення кількості ТН порівняно з першим випуском Реєстру: беклометазон у 3 рази, будесонід у 3,5 раза, а сальбутамол майже у 2 рази. Однак, така кількість ЛЗ, що ввійшла до програми «Доступні ліки», є базовою і не забезпечить повноцінну терапію БА (рис. 2).

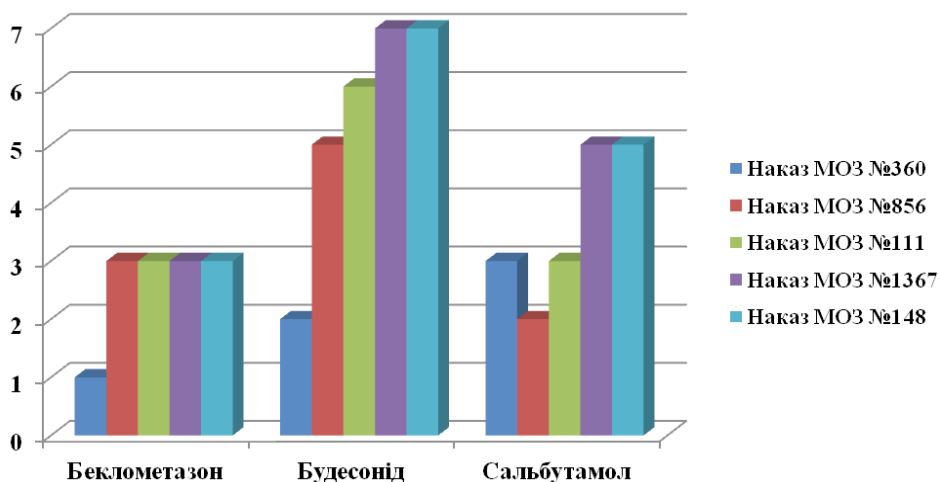


Рис. 2. Динаміка кількості торгових назв лікарських засобів для лікування бронхіальної астми, що ввійшли до Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню

Наступним етапом роботи стало дослідження ЛЗ для лікування БА, що ввійшли до Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, за країнами-виробниками. Виявлено, що 87% ТН є імпорфтними, а лише 13% – вітчизняними. Всього ЛЗ для лікування БА, вартість яких підлягає відшкодуванню, імпортує 6 країн, основний їх сегмент формує Іспанія (31%) та Швеція (23%) (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Розподіл торгових назв препаратів для лікування бронхіальної астми, що ввійшли до п'яти редакцій Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, за країнами-виробниками

Виробник	Кількість торгових назв				
	Наказ МОЗ № 360 від 03. 04. 2017 р.	Наказ МОЗ № 856 від 26. 07. 2017 р.	Наказ МОЗ № 111 від 22. 01. 2018 р.	Наказ МОЗ № 1367 від 23. 07. 2018 р.	Наказ МОЗ № 148 від 21. 01. 2019 р.
Нортон (Ватерфорд) Лімітед Т/А АЙВЕКС Фармасьютикалз Ірландія Т/А Тева Фармасьютикалз Ірландія, Ірландія	1	2	2	2	1
Глаксо Веллком Продакшн, Франція	1	2	2	2	2
Глаксо Веллком С.А., Іспанія	–	–	–	1	1
АстраЗенека АБ, Швеція	–	3	3	3	3
Лабораторіо Альдо-юніон, С.Л., Іспанія	2	2	3	3	3
Оріон Корпорейшн, Фінляндія	1	1	1	1	1
Меда Фарма ГмбХ енд Ко. КГ, Німеччина	–	–	–	1	1
ТОВ «Мультиспрей», Україна	–	–	–	1	1
ТОВ «Мікрофарм», Україна	1	–	1	1	1
Всього	6	10	12	15	14

Для дослідження частки ЛЗ для лікування БА, що увійшли до урядової програми «Доступні ліки», було проаналізовано співвідношення препаратів, які підлягають реімбурсації, до препаратів у Державному реєстрі ЛЗ. Таким чином виявлено, що лише 20% ЛЗ, які містять у своєму складі МНН беклометазон, включені до програми «Доступні ліки», препарати будесоніду – на 58,3% підлягають відшкодування, а сальбутамолу – на 50%. Проведений аналіз також дав змогу встановити, що лише препарати сальбутамолу наявні й у Державному реєстрі, і в урядовій програмі «Доступні ліки», представлені як вітчизняними, так й імпорними виробниками (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Результати порівняння кількості лікарських засобів у Державному реєстрі лікарських засобів та у програмі «Доступні ліки» для лікування бронхіальної астми (остання редакція Реєстру лікарських засобів, що підлягають відшкодуванню)

Кількість ТН та частка ринку України, %	Державний реєстр ЛЗ		Програма «Доступні ліки»		Питома вага ЛЗ Державного реєстру ЛЗ та програми «Доступні ліки»
	вітчизняні	імпорнтні	вітчизняні	імпорнтні	
<i>Беклометазон</i>					
Кількість	–	10	–	2	2/10
Питома вага, %	–	100	–	100	20,0
<i>Будесонід</i>					
Кількість	–	12	–	7	7/12
Питома вага, %	–	100	–	100	58,3
<i>Сальбутамол</i>					
Кількість	3	7	2	3	5/10
Питома вага, %	30	70	40	60	50,0

Звіти МОЗ України та Національної служби здоров'я України, що постійно публікуються як на офіційних інтернет-сторінках цих структур, так і в спеціалізованих медичних інтернет-виданнях, таких як щотижневик «Аптека», наголошують на підвищенні споживання препаратів, вартість яких відшкодовується державою. Тому було проаналізовано динаміку розміру відшкодування (РВ) та суми доплати за упаковку (СД) за п'ять редакцій Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню.

Особливу увагу приділяли дослідженню кількості препаратів, які підлягають повному відшкодуванню. За п'ять редакцій Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, кількість препаратів без доплати за упаковку знизилася з 50% (Наказ № 360 від 03. 04. 2017) до 30% (Наказ № 1367 від 23. 07. 2018), однак остання редакція Реєстру демонструє нам, що близько 43% ЛЗ для лікування БА не потребують доплати від пацієнта (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Динаміка розміру відшкодування та суми доплати за упаковку лікарських засобів для лікування бронхіальної астми у програмі «Доступні ліки»

Торгова назва	Наказ № 360 від 03.04.2017		Наказ № 856 від 26.07.2017		Наказ № 111 від 22.01.2018		Наказ № 1367 від 23.07.2018		Наказ № 148 від 21.01.2019	
	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД
Беклазонекс 100 мкг/дозу 200 доз	243,64	–	63,91	179,73	89,48	154,16	89,48	148,14	89,48	148,14
Беклазонекс 250 мкг/дозу 200 доз	–	–	159,77	449,32	223,69	63,26	223,69	77,61	–	–
Беклофорт евохалер 250 мкг/дозу 200 доз	–	–	159,77	–	223,69	–	223,69	–	223,69	–
Будесонід ізіхейлер 200 мкг/дозу 200 доз	525,45	80,32	345,16	260,61	345,16	311,07	300,72	–	280,41	–

Торгова назва	Наказ № 360 від 03.04.2017		Наказ № 856 від 26.07.2017		Наказ № 111 від 22.01.2018		Наказ № 1367 від 23.07.2018		Наказ № 148 від 21.01.2019	
	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД	РВ	СД
Будесонід-інтелі 50 мкг/дозу 200 доз	–	–	–	–	86,29	92,38	75,18	87,25	70,1	92,33
Будесонід-інтелі 200 мкг/дозу 200 доз	525,45	–	345,16	–	345,16	–	300,72	44,44	280,41	–
Пульмікорт 0,5 мг/мл 2 мл № 20	–	–	852,95	–	878,54	–	876,3	–	898,22	–
Пульмікорт турбухалер 100 мкг/дозу 200 доз	–	–	172,58	133,28	172,58	133,28	150,36	155,5	140,21	165,65
Пульмікорт турбухалер 200 мкг/дозу 100 доз	–	–	172,58	133,28	172,58	133,28	150,36	155,5	140,21	165,65
Новопульмон е новолайзер 200 мкг/дозу 200 доз	–	–	–	–	–	–	300,72	231,71	280,41	252,02
Вентолін евохалер 100 мкг/дозу 200 доз	–	–	–	–	–	–	64,97	18,56	64,97	19,25
Сальбутамол 100 мкг/дозу 200 доз Мульти	–	–	76,2	1,79	64,97	17,87	64,97	–	64,97	–
Сальбутамол 100 мкг/дозу 200 доз (GlaxoSmith Kline)	70,38	7,61	–	–	–	–	64,97	12,13	64,97	13,82
Сальбутамол-інтелі 100 мкг/дозу 200 доз	70,38	10,83	76,2	–	64,97	11,23	64,97	11,23	64,97	11,23
Сальбутамол-нео 100 мкг/дозу 200 доз	70,38	–	–	–	64,97	–	64,97	–	64,97	–

У зв'язку з тим, що більшість ЛЗ, які включено до програми «Доступні ліки», підлягають частковій реімбурсації, було проаналізовано динаміку розміру відшкодування. Так, для 75% ЛЗ розмір доплати за упаковку з кожною новою редакцією Реєстру ЛЗ, що підлягають відшкодуванню, збільшувався. У 2 ЛЗ відсоток доплати знижувався (Беклазон-еко 100 мкг/дозу та 250 мкг/дозу), а 1 ЛЗ (Будесонід-інтелі 200 мкг/дозу) підлягав частковій компенсації лише один раз (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Динаміка відсотка доплати за упаковку лікарських засобів для лікування бронхіальної астми у програмі «Доступні ліки»

ЛЗ	Наказ № 360 від 03.04.2017	Наказ № 856 від 26.07.2017	Наказ № 111 від 22.01.2018	Наказ № 1367 від 23.07.2018	Наказ № 148 від 21.01.2019	СД
	%	%	%	%	%	
Беклазон-еко 100 мкг/дозу	–	73,8	63,3	62,3	62,3	↓
Беклазон-еко 250 мкг/дозу	–	73,8	22,0	25,8	–	↓
Будесонід ізіхейлер 200 мкг/дозу	13,3	43,0	47,4	–	–	↑
Будесонід-інтелі 50 мкг/дозу	–	–	51,7	53,7	56,8	↑
Будесонід-інтелі 200 мкг/дозу	–	–	–	12,9	–	↑↓
Пульмікорт турбухалер 100 мкг/дозу	–	43,6	43,6	50,8	54,2	↑
Пульмікорт турбухалер 200 мкг/дозу	–	43,6	43,6	50,8	54,2	↑
Новопульмон е новолайзер 200 мкг/дозу	–	–	–	43,5	47,3	↑
Вентолін евохалер 100 мкг/дозу	–	–	–	22,2	22,9	↑
Сальбутамол 100 мкг/дозу Мульти	–	2,3	21,6	–	–	↑
Сальбутамол 100 мкг/дозу (GlaxoSmith Kline)	9,8	–	–	15,7	17,5	↑
Сальбутамол-інтелі 100 мкг/дозу	13,3	–	14,7	14,7	14,7	↑

Висновки

1. Результати аналізу асортименту ЛЗ, що включено до урядової програми «Доступні ліки», демонструють збільшення ТН препаратів із кожним оновлення Реєстру ЛЗ, що підлягають відшкодуванню, для кожної нозології. Кількість ЛЗ для лікування БА збільшилася в п'ятій редакції Реєстру на 133% порівняно з першою. Однак, така номенклатура ЛЗ є базовою і не забезпечує повну фармакотерапію захворювання, тому необхідно її переглядати відповідно до протоколів лікування та даних доказової медицини. Актуальним є перегляд Реєстру ЛЗ, що підлягають відшкодуванню, відповідно до потреб населення.

2. Виявлено, що 87% ЛЗ є імпорними, а лише 13% – вітчизняними. Серед країн виробників-лідерів переважають Іспанія (32%) та Швеція (23%). Саме тому актуальним також є вдосконалення асортиментної політики з метою забезпечення на фармацевтичному ринку доступних та необхідних ЛЗ вітчизняного виробництва.

3. Аналіз динаміки розміру відшкодування та суми доплати за упаковку дав змогу встановити, що відсоток ЛЗ без доплати становить близько 50%. На 75% препаратів для лікування БА розмір доплати за упаковку з кожною редакцією Реєстру ЛЗ, що підлягають відшкодуванню, збільшувався, на 2 ЛЗ – знижувався, а 1 ЛЗ підлягав частковій компенсації лише один раз.

Список використаної літератури

1. Medicines Reimbursement policies in Europe. World Health Organization 2018. – 182 p. // World Health Organization 2018 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf?ua=1

2. Офіційний сайт Фармацевтичної енциклопедії [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/1062/reimbursaciya>

3. Офіційний сайт Центру громадського здоров'я МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/bronkhialna-astma-scho-treba-znati-pro-zakhvoryuvannya>

4. Офіційний сайт Урядової програми реімбурсації «Доступні ліки» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://liky.gov.ua/>

5. Постанова Кабінету Міністрів України від 9 листопада 2016 року № 863 «Про запровадження відшкодування вартості лікарських засобів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/863-2016-%D0%BF>

6. Постанова Кабінету Міністрів України від 27 лютого 2019 року № 135 «Деякі питання реімбурсації лікарських засобів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-%D0%BF>

7. Гетало О. В., Кратенко А. О. Аналіз соціально-економічного стану системи реімбурсації вартості лікарських засобів за кордоном // ЛОГОС. The art of scientific mind. – 2019. – № 2. – С. 62–64.

8. Косяченко К. Л., Немченко А. С., Коваленко О. В., Кубарева І. В. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповуються за державними цільовими програмами // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 13–18.

9. Гуз В. С., Заліська О. М. Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів у програмі «Доступні ліки» для лікування серцево-судинних захворювань // Там само. – 2019. – № 3. – С. 21–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.03>

10. Наказ МОЗ України від 03. 04. 2017 р. № 360 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0360282-17>

11. Наказ МОЗ України від 26. 07. 2017 р. № 856 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 26 липня 2017 року» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0856282-17>

12. Наказ МОЗ України від 22. 01. 2018 р. № 111 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 22 січня 2018 року» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0111282-18>

13. Наказ МОЗ України від 23. 07. 2018 р. № 1367 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 23 липня 2018 року» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1367282-18>

14. Наказ МОЗ України від 21. 01. 2019 р. № 148 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 року» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0148282-19>

References

1. Medicines Reimbursement policies in Europe. World Health Organization 2018. – 182 p. // World Health Organization 2018 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf?ua=1
2. Ofitsiyinyi sayt Farmatsevtichnoyi entsiklopediyi [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/1062/reimbursaciya>
3. Ofitsiyinyi sayt Tsentru gromadskogo zdorov'ya MOZ Ukraini [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://phc.org.ua/news/bronkhialna-astma-scho-treba-znati-pro-zakhvoryuvannya>
4. Ofitsiyinyi sayt Uryadovoyi programi reimbursatsiyi «Dostupni liki» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <http://liky.gov.ua/>
5. Postanova Kabinetu Ministriv Ukraini vid 9 listopada 2016 roku № 863 «Pro zaprovadzhennya vidshkoduvannya vartosti likarskih zasobiv» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/863-2016-%D0%BF>
6. Postanova Kabinetu Ministriv Ukraini vid 27 lyutogo 2019 roku № 135 «Deyaki pitannya reimbursatsiyi likarskih zasobiv» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-%D0%BF>
7. Getalo O. V., Kratenko A. O. Analiz sotsialno-ekonomichnogo stanu sistemi reimbursatsiyi vartosti likarskih zasobiv za kordonom // ΛΟΓΟΣ. The art of scientific mind. – 2019. – № 2. – S. 62–64.
8. Kosyachenko K. L., Nemchenko A. S., Kovalenko O. V., Kubareva I. V. Naukovo-metodichni pidhodi do provedennya monitoringu tsin na likarski zasobi, scho zakupovuyutsya za derzhavnimi tsilovimi programami // Farmats. zh. – 2011. – № 1. – S. 13–18.
9. Guz V. S., Zaliska O. M. Analiz dinamiki asortimentu likarskih zasobiv u programi «Dostupni liki» dlya likuvannya sertsevo-sudinnih zahvoryuvan // Farmats. zh. – 2019. – № 3. – S. 21–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.03>
10. Nakaz MOZ Ukraini vid 03. 04. 2017 r. № 360 «Pro zatverdzhennya Reestru likarskih zasobiv, vartist yakih pidlygae vidshkoduvannya» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0360282-17>
11. Nakaz MOZ Ukraini vid 26. 07. 2017 r. № 856 «Pro zatverdzhennya Reestru likarskih zasobiv, vartist yakih pidlygae vidshkoduvannya stanom na 26 lipnya 2017 roku» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0856282-17>
12. Nakaz MOZ Ukraini vid 22. 01. 2018 r. № 111 «Pro zatverdzhennya Reestru likarskih zasobiv, vartist yakih pidlygae vidshkoduvannya stanom na 22 sichnya 2018 roku» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0111282-18>
13. Nakaz MOZ Ukraini vid 23. 07. 2018 r. № 1367 «Pro zatverdzhennya Reestru likarskih zasobiv, vartist yakih pidlygae vidshkoduvannya stanom na 23 lipnya 2018 roku» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1367282-18>
14. Nakaz MOZ Ukraini vid 21. 01. 2019 r. № 148 «Pro zatverdzhennya Reestru likarskih zasobiv, vartist yakih pidlygae vidshkoduvannya stanom na 21 sichnya 2019 roku» [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0148282-19>

Надійшла до редакції 29 липня 2019 р.
Прийнято до друку 15 серпня 2019 р.

I. A. Kostyuk (<https://orcid.org/0000-0003-0372-0356>)

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

АНАЛІЗ ДІНАМІКИ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПРОГРАМІ «ДОСТУПНІ ЛІКИ»

Ключові слова: реімбурсація, асортимент лікарських засобів, бронхіальна астма

А Н О Т А Ц І Я

Проблема доступності для населення соціально значущих товарів, серед яких найвагоміше місце займають лікарські засоби, в Україні є дуже гострою сьогодні. У зв'язку з цим актуальною стає потреба конкретного державного втручання через регуляторні процеси. Одним із пріоритетних напрямів забезпечення підвищення доступності лікарських засобів Уряд України визнав реімбурсацію.

Механізм повної або часткової оплати вартості лікарських засобів застосовують для протидії найбільш соціально значущим захворюванням. Однією з таких хвороб є бронхіальна астма, оскільки уражає всі вікові категорії населення, а при неефективному контролі за захворюванням значно знижується якість життя пацієнтів.

Метою роботи є дослідження асортименту лікарських засобів для лікування бронхіальної астми, що входять до урядової програми «Доступні ліки», за період 2017–2019 років.

Із 1 квітня 2017 р. по 1 липня 2019 р. МОЗ України видало 5 наказів, що затверджували Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню. У дослідженні проаналізовано всі редакції Реєстру та встановлено, що при його кожному оновленні кількість торгових назв лікарських засобів збільшувалася: для лікування серцево-судинних захворювань – на 56%, цукрового діабету – на 92%, а бронхіальної астми – на 133%. За 2017–2019 роки кількість міжнародних непатентованих назв для лікування бронхіальної астми також збільшилася: беклометазон – у 3 рази, будесонід – у 3,5 рази, а салбутамол – майже у 2 рази. Також виявлено, що 87% торгових назв є імпорними, а лише 13% – вітчизняними. Всього лікарських засобів для лікування бронхіальної астми, вартість яких підлягає відшкодуванню, імпортує 6 країн, основний їх сегмент формує Іспанія (31%) та Швеція (23%). Аналіз динаміки розміру відшкодування та суми доплати за упаковку дав змогу встановити, що відсоток лікарських засобів без доплати становить близько 50%. На 75% препаратів для лікування бронхіальної астми розмір доплати за упаковку з кожною редакцією Реєстру лікарських засобів, що підлягають відшкодуванню, збільшувався, на 2 лікарських засоба (Беклазон-еко 100 мкг/дозу та 250 мкг/дозу), а 1 лікарський засіб (Будесонід-інтелі 200 мкг/дозу) – знижувався, 1 лікарський засіб (Будесонід-інтелі 200 мкг/дозу) підлягав частковій компенсації лише один раз.

Проведені дослідження дають змогу зробити висновок про потребу удосконалення асортиментної політики з метою забезпечення фармацевтичного ринку доступними та необхідними лікарськими засобами вітчизняного виробництва відповідно до потреб населення та стандартів лікування бронхіальної астми.

И. А. Костюк (<https://orcid.org/0000-0003-0372-0356>)

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ПРОГРАММЕ «ДОСТУПНЫЕ ЛЕКАРСТВА»

Ключевые слова: реимбурсация, ассортимент лекарственных средств, бронхиальная астма
АННОТАЦИЯ

Проблема доступности для населения социально значимых товаров, среди которых весомое место занимают лекарственные средства, в Украине является очень острой сегодня. В связи с этим актуальной становится потребность конкретного государственного вмешательства через регуляторные процессы. Одним из приоритетных направлений обеспечения повышения доступности лекарственных средств правительство Украины признало реимбурсацию.

Механизм полной или частичной оплаты стоимости лекарственных средств применяют для противодействия наиболее социально значимым заболеваниям. Одна из таких болезней – бронхиальная астма, поскольку она поражает все возрастные категории населения, а при неэффективном контроле за заболеванием значительно снижается качество жизни пациентов.

Целью работы является исследование ассортимента лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы, которые входят в правительственную программу «Доступные лекарства» за период 2017–2019 годы.

С 1 апреля 2017 года по 1 июля 2019 года Министерство здравоохранения Украины издало 5 приказов, которые утверждали Реєстр лекарственных средств, стоимость которых подлежит возмещению. В исследовании проанализированы все редакции Реєстра и установлено, что при его каждом обновлении количество торговых названий лекарственных средств увеличивалось: для лечения сердечно-сосудистых заболеваний – на 56%, сахарного диабета II типа – на 92%, бронхиальной астмы – на 133%. За 2017–2019 годы количество международных непатентованных названий для лечения бронхиальной астмы также увеличилось: беклометазон – в 3 раза, будесонид – в 3,5 раза, а салбутамол – почти в 2 раза. Также выявлено, что 87% торговых названий являются импортными, а всего лишь 13% – отечественными. Всего лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы, стоимость которых подлежит возмещению, импортируют 6 стран, основной сегмент формирует Испания (31%) и Швеция (23%). Анализ динамики размера возмещения и суммы доплаты за упаковку позволяет установить, что процент лекарственных средств без доплаты – около 50%. На 75% препаратов для лечения бронхиальной астмы размер доплаты за упаковку с каждой редакцией Реєстра увеличивался, на 2 лекарственных средства (Беклазон-еко 100 мкг/дозу та 250 мкг/дозу) – снижался, а 1 лекарственное средство (Будесонид-интели 200 мкг/дозу) подлежало частичной компенсации лишь один раз.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о потребности усовершенствования асортиментной политики с целью обеспечения фармацевтического рынка доступными и необходимыми лекарственными средствами отечественного производства в соответствии с потребностями населения и стандартами лечения бронхиальной астмы.

I. A. Kostiuk (<https://orcid.org/0000-0003-0372-0356>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF DYNAMICS ASSORTMENT OF MEDICINES IN THE PROGRAM «ACCESSIBLE MEDICINES» FOR TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Key words: reimbursement, range of medicines, bronchial asthma

ABSTRACT

The problem of accessibility for socially significant goods for the population, among which the most important place occupy medicines in Ukraine, is very acute today. In this regard, the need for specific state interference through regulatory processes becomes relevant. One of the priority directions for increasing the availability of medicines is the Government of Ukraine has recognized reimbursement.

The mechanism of full or partial payment of the cost of medicines used to counteract most socially significant diseases. One of these diseases is bronchial asthma (BA), since it affects all age groups of the population, and with ineffective control of the disease, the quality of life of patients is significantly reduced.

The aim of the work is to study the range of medicines for the treatment of BA, included in the Government program «Accessible medicines» for the period 2017–2019 years.

From April 1, 2017 to July 1, 2019, the Ministry of Health of Ukraine issued five orders, which approved the Register of medicines, the cost of which is subject to reimbursement. In the study analyzed all editions of the Register and found that with each update, the number of trade names (TN) of the medicines increased: for the treatment of cardiovascular diseases – by 56%, diabetes – by 92%, and BA – by 133%. During the 2017–2019 years, the number of international non-proprietary names (INNs) for the treatment of BA also increased: 3 times Beclomethasone, Budesonide 3.5 times, and Salbutamol is almost 2 times. Also, found that 87% of TN are imported and only 13% – domestic. Total of medicines for the treatment of asthma, the value of which is refundable imports 6 countries, the main segment of which is formed by Spain (31%) and Sweden (23%). The analysis of the size and amount of rejection and the amount of the surcharge for packaging allows us to establish that the percentage of medicines without an additional payment is approximately up to 50%. At 75% of the medicines for the treatment of BA, the amount of packing surcharge with each edition of the Register of medicines subject to reimbursement was increased by 2 medicines (Beckhazon-eco 100 mcg/dose and 250 mcg/dose) and 1 medicine (Budesonide-inteli 200 mcg/dose) – decreased 1 medicine (Budesonide-inteli 200 mcg/dose) subject to partial compensation only once.

The conducted studies allow us to conclude that there is a need to improve the assortment policy in order to provide the pharmaceutical market with the available and necessary domestic medicines, in accordance with the needs of the population and the standards for the treatment of BA.

*Електронна адреса для листування з автором: iyuna.kostuk@ukr.net
(Костюк І. А.)*

I. O. VLASENKO (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент,
Л. Л. ДАВТЯН (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>), д-р фарм. наук, проф.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
**ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЩОДО
ЗБЕРІГАННЯ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНУ**

Ключові слова: фармацевтична допомога, аптека, відпуск, зберігання, інсулін,
цукровий діабет, рекомендації

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

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

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES: INSULIN STORAGE

Key words: pharmaceutical care, pharmacy, dispensing, storage, insulin, diabetes mellitus,
recommendation

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) набуло характеру неінфекційної епідемії і стало глобальною медико-соціальною проблемою людства [1].

В Україні ЦД – це одна з найпоширеніших хвороб, за оцінками експертів щорічний приріст кількості хворих на ЦД становить 0,7%. За статистикою 1,2 мільйона українців страждають на це захворювання, при цьому 201 626 осіб перебувають на обліку та потребують забезпечення препаратами інсуліну (ПІ) (2018 р.) [2].

Забезпечення хворих на ЦД необхідними лікарськими засобами (ЛЗ) та виробами медичного призначення здійснюється за рахунок державного, обласних місцевих бюджетів та інших джерел, незаборонених законодавством (соплатежі пацієнтами тощо). Щорічно спостерігається збільшення державних видатків на забезпечення хворих ПІ.

В Україні вже декілька років діє система реімбурсації. Відшкодуванню (реімбурсації) підлягають ЛЗ, які зареєстровано в Україні та включено до Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, згідно з наказом МОЗ від 21. 01. 2019 р. № 148 зі змінами «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 р.» [3] відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 17 березня 2017 року № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів» [4].

Ця система передбачає відпуск ПІ із аптечних закладів. Тому, на сьогодні ПІ за цією програмою відпускаються виключно з аптек (раніше в регіонах України відпускалися ПІ з медичних закладів, за виключенням м. Київ, в якому ПІ відпускалися і раніше з аптечних закладів Комунального підприємства «Фармація»).

Таким чином, у процесі забезпечення хворих на ЦД інсулінами значне місце займають аптечні заклади та, відповідно, надання фармацевтичної допомоги спеціалістами аптек. Одним із напрямів діяльності аптеки під час здійснення фармацевтичної допомоги, згідно з Належною аптечною практикою (Good Pharmacy Practice), є раціональне застосування ЛЗ, зокрема і з позицій безпеки їх використання [5, 6]. Це можливо шляхом здійснення професійного консультування відвідувачів аптек із позиції мінімізації небажаних наслідків від застосування ЛЗ. Зберігання лікарських препаратів є важливим аспектом у забезпеченні його ефективності та безпеки. Особливо це стосується термолабільних препаратів, яким є інсулін.

Інсулін використовують для лікування хворих на ЦД як 1 типу, так і 2 типу. Пацієнти змушені використовувати ПІ для лікування упродовж усього життя. Тому інсулін входить до списку основних лікарських препаратів ВООЗ [7]. Для успішного лікування пацієнта необхідна впевненість в тому, що інсулін буде діяти належним чином. Неправильне зберігання може призвести до розпаду інсуліну, що вплине на його здатність ефективно та передбачувано контролювати рівень цукру в крові. Враховуючи, що ЦД – це важкий

і складний стан, який потребує постійного контролю, важливо виключити всі фактори, які б могли вплинути на контроль захворювання. Біологічні термолабільні препарати чутливі до впливу температури, тому необхідно виключити негативний вплив, в результаті якого інсулін може руйнуватися та/або знижуватися його активність. Це впливає на рівень глюкози у крові та може призводити до різних негативних наслідків для здоров'я хворого (кетозидоз тощо) [8, 9, 10].

Як зазначено, зберігання ІІ вимагає досить вузького температурного інтервалу – від +2 °С до +8 °С. Від впливу середовища залежать як клінічна ефективність, так і безпека ІІ для кінцевого споживача (пацієнта). Тому вимоги до температурного режиму мають бездоганно виконуватися всіма учасниками ланцюга з постачання ІІ – виробником, перевізником, оптовим фармацевтичним підприємством (дистриб'ютором), аптечною установою, закладом охорони здоров'я, кінцевим споживачем (пацієнтом).

Враховуючи вищевикладене, важливо надавати хворому правильні рекомендації щодо зберігання інсулінів під час відпуску їх з аптеки. В аптеках ІІ зберігають відповідно до вимог (від +2 °С до +8 °С) та постійно моніторять умови їх зберігання, але після відпуску з аптеки ІІ зберігають в домашніх умовах пацієнти. Однак, практичних порад щодо правильного зберігання ліків у побутових холодильниках немає. Окрім того, на сьогодні не існує гармонізованих інформаційно-навчальних матеріалів щодо зберігання інсуліну поза офіційною інструкцією виробника, як на європейському рівні, так і в Україні. Аптечні працівники мають бути обізнані, щоб відповісти на питання хворих, надати практичні поради щодо умов зберігання інсуліну. Тому актуальним є розроблення рекомендацій як для фармацевтичних працівників, так і для хворих на ЦД. Ці рекомендації мають бути практичними та виходити за рамки, обмежені Інструкцією зі застосування ІІ, що надає виробник ІІ.

Мета роботи – здійснити бібліосемантичний аналіз джерел літератури щодо проблем зберігання ІІ та сформулювати практичні рекомендації для аптечних працівників та хворих на ЦД щодо зберігання ІІ, які б забезпечили відповідний рівень надання фармацевтичної допомоги хворим на ЦД під час відпуску інсулінів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували офіційні джерела зареєстрованих в Україні ІІ, документи різних країн та України на паперових, електронних носіях щодо зберігання ІІ, Інструкції зі застосування ІІ [11, 12] та результати останніх наукові дослідження. Застосовували контент-аналіз та методи бібліосемантичного, маркетингово, аналітичного, графічного, узагальнюючого аналізів.

Результати дослідження та обговорення

Офіційні рекомендації щодо зберігання інсуліну відносять ІІ до категорії «продуктів холодного ланцюга», оскільки він втрачає дію під впливом тепла і при замерзанні. Єдиний спосіб гарантувати його повну ефективність – це зберігання та транспортування ІІ в температурному діапазоні від +2 °С до +8 °С до того часу, поки вони не відкриваються (не застосовуються пацієнтом). Так, відповідно до рекомендацій Належної дистриб'ютерської практики (Good Distribution Practice) умови зберігання, в тому числі температуру під час зберігання та транспортування, слід постійно контролювати до кінця ланцюга холодного постачання, щоб гарантувати якість препарату [13].

Тому Європейська Комісія та ВООЗ встановила суворі правила щодо зберігання та транспортування інсуліну [14]. Це стосується як виробників, дистриб'юторів, так лікарів і провізорів (фармацевтів). Усі учасники зобов'язані забезпечити транспортування та зберігання ІІ за температури від +2 °С до +8 °С, моніторинг температури та сертифіковані (паспортизовані) холодильники та транспортні системи. Аналогічні рекомендації щодо зберігання ІІ надає Адміністрація з харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration's – FDA) [15]. Після вивезення з холодильника, коли інсулін застосовують (відкривають) або перевозять як запас, його можна зберігати за температури

від +2 °С до +25 °С або +30 °С, але потім можна використовувати тільки протягом 4–6 тижнів (залежно від продукту та виробника ПІ).

Зберігання ПІ – це відповідальний процес, якому в аптечних закладах приділяють значну увагу на виконання вимог відповідних нормативних документів. В Україні діє нормативно-правова база, що регламентує діяльність із постачання біологічних термолабільних ЛЗ: «Інструкція з організації зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів і предметів медичного призначення» (наказ МОЗ України від 16. 03. 1993 р. № 44) [16]; «Про затвердження Порядку забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку медичних імунобіологічних препаратів в Україні» (наказ України від 03. 02. 2006 р. № 48) [17] та ін.

Доцільним стало розроблення вітчизняними науковцями Посилкіною О. В. та Сагайдак-Нікітюк Р. В. зі співавторами «Керівництва процесу створення інтегрованого холодового ланцюга постачання біотехнологічних лікарських засобів». Ці рекомендації дають змогу виробничим, оптовим підприємствам, аптечним мережам й медичним установам забезпечити збереження якості біологічних термолабільних ЛЗ на всіх етапах їх життєвого циклу і підвищити доступність якісних та ефективних ЛЗ для споживачів [18].

Інший основний ресурс, в якому зазначені умови зберігання ПІ, це офіційні Інструкції зі застосування ЛЗ, що надають фармацевтичні виробники для конкретного ЛЗ та лікарської форми.

1. Проведено маркетингове дослідження ПІ, найменування яких увійшли у «Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2019 року» (наказ МОЗ України від 25. 03. 2019 р. № 666) [19], що відпускаються з аптек за системою реімбурсації.

2. ПІ за класифікацією АТС відносять до групи А «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, підгрупа А10 «Антидіабетичні препарати» (А10А «Інсулін та його аналоги»). Кількість торговельних назв ПІ в вищезазначеному реєстрі становить 33 найменування, а з урахуванням лікарської форми – 71.

На український фармацевтичний ринок ПІ постачають більше половини (60,6%) іноземні компанії (А/Т Ново Нордск, Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Ліллі, БІОТОН С.А.) – 43 найменування з урахуванням лікарської форми, а вітчизняні виробники (ПАТ «Фармак», ПрАТ «Індар») – 31%, що становить 22 найменування. Окрім того, ПІ випускають спільні підприємства (Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ/ТОВ «Фарма Лайф», Біокон Лімітед/ПАТ «Фармак»), але на них припадає незначний відсоток – 8,4% (6 найменувань ПІ).

На рис. 1 подано кількість торговельних назв ПІ з урахуванням виробників.



Рис. 1. Кількість торговельних назв препаратів інсуліну в розрізі фармацевтичних виробників:

1 – ПАТ «Фармак»; 2 – ПрАТ «Індар»; 3 – Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ/ТОВ «Фарма Лайф»; 4 – Біокон Лімітед/ПАТ «Фармак»; 5 – А/Т Ново Нордск; 6 – Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ; 7 – Ліллі; 8 – БІОТОН С.А.

У флаконах ПІ представлено 28 (39,4%) найменувань ЛЗ, у картриджах – 24 (33,8%) та у попередньо заповнених шприц-ручках – 19 (26,8%). При чому, ПІ у флаконах (5 мл та 10 мл) випускають в основному вітчизняні виробники (16 ЛЗ), картриджні форми – в основному іноземні компанії, а попередньо заповнені ручки випускають тільки іноземні компанії (19 ЛЗ). Спільні підприємства випускають всього 7 найменувань у флаконах та картриджах. На рис. 2 подано кількість ПІ залежно від лікарської форми та виробника.

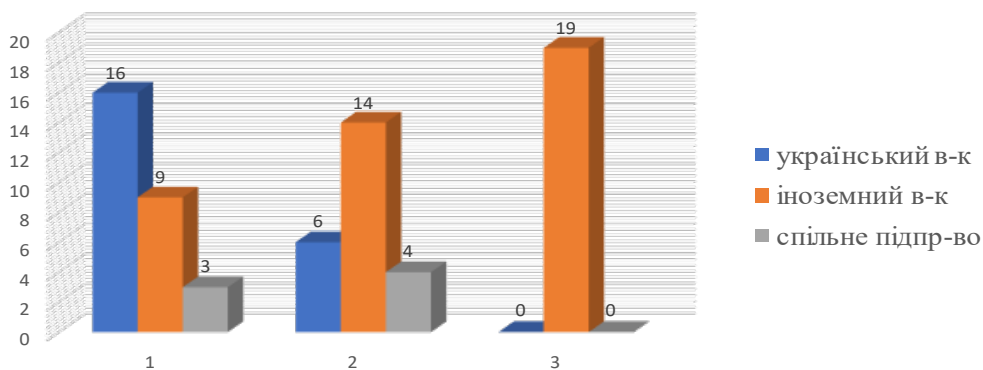


Рис. 2. Структура препаратів інсуліну з урахуванням лікарських форм та виробників:

1 – флакони; 2 – картриджні форми; 3 – попередньо заповнені шприц-ручки

Авторами опрацьовано Інструкції на ПІ щодо умов зберігання вищевизначених найменувань. У результаті аналізу можна відзначити, що в усіх Інструкціях зазначено, що ПІ мають зберігатися за температури від +2 °С до +8 °С, щоб гарантувати їх ефективність до терміну придатності. Існує чітке попередження «не заморозувати» ліки і чітка інструкція «ніколи не застосовувати інсулін, який піддавався температурі морозу». В деяких Інструкціях більш практичні поради – «уникати прямого контакту картриджа/флакона з морозильним відділенням або накопичувачем холоду» / «зберігати не надто близько до морозильної камери». В Інструкціях ПІ наявні додаткові настанови «не піддавати дії тепла і прямих сонячних променів» (Протафан, Мікстард 30 Н, Мікстард 30 НМ Пенфіл), або «захищати від дії світла» (Левемір, Флекспен), або «зберігати у захищеному від світла місці» (Генсулін Н, Генсулін Р, Генсулін М30, Інсуман Комб 25), «зберігати картридж у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від дії світла» (Епайдра, Лантус, Соліква).

Встановлено більшу різноманітність рекомендацій при аналізі Інструкцій щодо умов та терміну зберігання після відкриття флакону/картриджу/попередньо заповненої шприц-ручки під час використання хворим.

Термін придатності ПІ після початку застосування (відкриття) в основному становить 4 тижня (28 діб), але для деяких ПІ – 6 тижнів (Актрапід НМ, Мікстард 30 НМ, Протофан НМ, Левемір) або 8 тижнів (Тресіба Флекстач), але для інсуліну Монодар Б – 3 тижні. ПІ у картриджах Мікстард 30 НМ Пенфіл можна зберігати за кімнатної температури (не вище +25 °С) упродовж 6 тижнів після першого відкриття або 5 тижнів за температури не вище +30 °С.

Щодо зазначення температури під час використання ПІ, то в основному вказано «при температурі від +15 °С до +25 °С, захищаючи від перегрівання та сонячних променів» або «при кімнатній температурі (не вище +30 °С) за умови захисту від прямої дії тепла та світла». Цікавим є застереження для картриджів та шприц-ручок «шприц-ручки, які перебувають у використанні, не мають зберігатися у холодильь-

нику». Але для картриджних форм виробника ПрАТ «Індар» (Хумодар Р, Хумодар Б, Хумодар К25) дана рекомендація не існує (не зазначена). Виключення становлять шприц-ручка з препаратом Райзодег Флекстач, яку можна зберігати за температури від +2 °С до +8 °С (у холодильнику) протягом 4 тижнів та інсулін Левемір Флекспен, який також можна зберігати в холодильнику (від +2 °С до +8 °С) протягом 6 тижнів.

В Інструкції на новий ПІ Соліква не зазначено інформацію щодо зберігання під час використання шприц-ручки в холодильнику, але зазначено *«не заморожувати», «не охолоджувати»* та додаткове попередження *«не зберігати з прикріпленою голкою»*. Практичні межі температурного діапазону *«не охолоджувати»* знайти не вдалося.

Для ПІ Інсуман Рapid, Інсуман Базал зазначено *«зберігати флакон у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла»* та наявна доцільна практична порада *«рекомендується позначити на етикетці дату першого використання флакона»*. В деяких Інструкціях для ПІ у шприц-ручках додаткова практична рекомендація – *«Після кожної ін'єкції на шприц-ручку слід знову надягати ковпачок з метою захисту від світла»*.

На сьогодні питання можливості зберігання ПІ під час використання хворим не тільки за кімнатної температури, а й у холодильнику, викликає дискусію [20, 21]. У деяких країнах, в тому числі і в Україні, кімнатна температура може бути +30 °С і більше, тому виникають питання, що можливо краще забезпечить дію інсуліну зберігання за температури від +2 °С до +8 °С (у холодильнику), чим за високих температур. На це реагують виробники інсуліну. Так, на сайті Європейської агенції лікарських засобів (European Medicines Agency – ЕМА) зберігання інсуліну Tresiba у попередньо заповнених шприц-ручках (200 units/mL solution for injection in pre-filled pen) дозволяється у холодильнику (Can be stored in a refrigerator (від +2 °С до +8 °С), але для шприц-ручок із картриджами це не рекомендовано. Виробники це пояснюють тим, що деякі нові шприц-ручки мають вбудовані цифрові функції, які можуть бути пошкоджені під час зберігання внаслідок конденсату у холодильниках [22].

Для повного розуміння температурного режиму зберігання ПІ необхідно навести деякі дослідження. Так, якщо ПІ тримати в темному місці за кімнатної температури, після року зберігання інсулін втратить тільки 10% своєї активності [23]. За температури +35 °С ПІ інактивується в чотири рази швидше, ніж за кімнатної температури [24]. За температури від +32 °С до +37 °С знижується активність інсуліну на 14–18% [25]. Взагалі термін придатності безпечного зберігання, що рекомендовано, більше базується на занепокоєнні щодо його стерильності, чим активності дії [26]. Зберігання ПІ за кімнатної температури забезпечує ефективність консервантів щодо бактерій, які можуть попасти у флакон уже після відкриття (послідуючому використанні) [27].

Не має необхідності тримати ПІ в темному місці, оскільки він також добре зберігається при денному світлі (але не при сонячному світлі) [24, 28]. Проводилися дослідження щодо ефективного зберігання в пустельних умовах флаконів з інсуліном у напівпористому глиняному горщику, що містить воду. Шість тижнів зберігання не спричинило явної втрати активності та біодоступності інсуліну [29].

Ендокринологи, медсестри, викладачі шкіл самоконтролю для хворих на ЦД та фармацевти при консультації можуть користуватися інформацією, яку наведено в Інструкціях на ЛЗ. Але вона недостатня та часто не має практичних аспектів.

У разі надання фармацевтичної допомоги хворим на ЦД практичне значення мають рекомендації під час відпуску ПІ не тільки як зберігати вдома, але й як доставити інсулін додому та при цьому зберігти його якість. Умови доставки ПІ з аптеки додому залежить від багатьох факторів: часу доби та періоду року, температури назовні, тривалості доставки, виду транспортування, приладів для доставки, кількості, форми та упаковки інсуліну [30]. Тому фармацевтичний працівник має обов'язково попередити про цей аспект, якщо назовні мороз чи спека. Для цього необхідно знати максимально допустимий час експозиції за різних температур (якщо це зроблено

одноразово, після чого ІІІ кладуть у холодильник) [31]:

- від -20 °С до -10 °С не більше 15 хв;
- від -10 °С до -5 °С не більше 30 хв;
- від -5 °С до +2 °С не більше 2 год;
- від +8 °С до +15 °С не більше 96 год;
- від +15 °С до +30 °С не більше 48 год;
- від +30 °С до +40 °С не більше 6 год.

Таким чином, зберігання ІІІ в процесі виробництва, дистриб'юції і відпуску з аптеки визначено нормативною документацією та контролюється відповідними процедурами, але й зберіганню ІІІ у домашніх умовах теж має приділятися значна увага. Враховуючи, що пацієнти зберігають ІІІ вдома перед застосуванням, неправильне зберігання може вплинути на його ефективність. Поки що мало відомо про те, як зберігаються ІІІ, коли вони переміщуються із контрольованого середовища аптеки. Пересічні люди не мають досвіду, знань чи тренінгів, які мають спеціалісти промисловості та аптек, а також не використовують медичне обладнання для зберігання ІІІ та не проводять моніторинг температури умов його зберігання.

Останнім часом, визначаючи важливість зберігання термолабільних ЛЗ у кінцевого споживача (пацієнта), проведено дослідження щодо ризику замерзання ІІІ в побутових холодильниках. Так, вчені з Німеччини досліджували умови зберігання ІІІ після отримання їх пацієнтом. Вивчали температуру в 230 холодильниках у пацієнтів із ЦД у США та Європі, яку контролювали протягом декількох місяців. Встановлено, що ІІІ дуже часто зберігалися поза рекомендованим діапазоном (від +2 °С до +8 °С). У одного з чотирьох холодильників температура ІІІ знизилася нижче температури замерзання. В середньому ІІІ зберігалися за занадто холодній температурі один день на місяць [32].

Заморожений інсулін не має повної активності, що призводить до неоптимального контролю глікемії. Особливо це важливо для молодих пацієнтів із ЦД, які більш чутливі до змін активності інсуліну та для користувачів інсулінових pomp. Зафіксовано випадки госпіталізації у лікарню внаслідок діабетичного кетоацидозу, спричиненого застосуванням інсуліну, який був випадково заморожений [33]. Правильне зберігання в домашніх умовах людям із ЦД допоможе уникнути подібних епізодів.

Інше дослідження щодо зберігання в домашніх умовах термолабільних біологічних препаратів показало, що температура всередині побутових холодильників коливається з часом, на різних полицях (відсіках) в одному холодильнику температура може сильно відрізнятися. Так, антиревматичні біологічні препарати, яким рекомендовано температурний діапазон від +2 °С до +8 °С, зберігалися лише половину часу (54,8% часу) належним чином [34], і лише один із восьми інжекторів з біологічними препаратами (biological injectors) зберігався правильно в холодильнику вдома [35].

Таким чином, коли ІІІ передаються пацієнтам, відповідальність за їх доставку та зберігання покладається на них. Але необхідно забезпечити обізнаність пацієнтів із цього важливого питання спеціалістами (лікарями, медсестрами, викладачами шкіл самоконтролю та провізорами, фармацевтами), для чого їм необхідно мати чіткі та практичні рекомендації. Ці заходи сприятимуть забезпеченню гарантії якості ІІІ.

Визначаючи значимість аспекту зберігання ІІІ, рекомендації (настанови) щодо зберігання ІІІ в різних країнах світу розробляють державні, муніципальні організації, професійні, пацієнтські асоціації [36, 37, 38] і навіть окремі лікарні [39].

На підставі опрацьованих документів, електронних джерел [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42], Інструкцій на ЛЗ розроблено рекомендації як для фармацевтичних працівників (додаток 1), так і для хворих на ЦД (додаток 2, 3), які допоможуть оптимізувати процес зберігання ІІІ, в тому числі й у домашніх умовах. Ці рекомендації необхідно використовувати під час надання фармацевтичної допомоги хворим на ЦД, що буде сприяти забезпеченню належної якості ІІІ та відповідному результату лікування хворих на ЦД.

Рекомендації для фармацевтичних працівників (провізорів, фармацевтів)

- Необхідно надати пацієнтам інформацію про важливість правильних умов зберігання інсуліну під час відпуску його з аптеки.
- Інформувати хворих про належні умови зберігання поза межами офіційної Інструкції (доставка додому; захист від світла, тепла; від замерзання, в тому числі, в побутових холодильниках тощо).
- Впевнитись, що пацієнт правильно зрозумів інформацію про умови зберігання інсуліну.
- Звертати увагу пацієнтів, що температура зберігання інсуліну може бути фактором управління глюкозою в крові. Коли пацієнт повідомляє, що має враження, що інсулін не діє, потенційною причиною може бути вплив високих або низьких температур на інсулін під час зберігання.
- Підтримувати хворих на ЦД практичними порадами та надавати відповіді на запитання, що стосуються зберігання інсуліну, в тому числі, зберігання інсуліну під час подорожі та відпустки.
- Мати компетенцію щодо різних типів інсулінів, тривалості їх дії та підтримувати сучасний рівень знань щодо їх зберігання.
- Підвищувати комунікативні навички спілкування з пацієнтами та застосовувати принципи етики і деонтології.
- Співпрацювати з лікарями (ендокринологами) у разі виникнення питань (сумнівів) під час обслуговування хворого на ЦД та надавати інформацію про нові препарати інсуліну та їх умови зберігання, терміни придатності тощо.
- При відпуску інсулінових шприців звернути увагу хворого на концентрацію інсуліну у флаконі та відповідність шприца для ін'єкцій (U-40, U-100, U-200, U-300, U-500).
- Співпрацювати з пацієнтським організаціями (розповсюдження інформаційних листів щодо проблем та профілактики цукрового діабету тощо).
- Мати компетенцію щодо самоконтролю хворих на ЦД та портативних приборів глюкометрів, які використовують для його забезпечення [42].
- Використовувати можливості новітніх технологій для підвищення рівня знань та надання консультацій.

Додаток 2

Рекомендації для хворих на цукровий діабет, які застосовують інсулін

- Уважно прочитайте Інструкцію на інсулін, тому що деякі види ЛЗ мають свої особливості зберігання, які визначено виробником препарату.
- Флакони/картриджі з інсуліном, які зараз не використовуються, зберігайте в холодильнику (за температури від +2 °C до +8 °C) до закінчення терміну їх дії, при цьому уникайте прямого контакту флакона/картриджа з морозильним відділенням або накопичувачем холоду (зберігайте флакони/картриджі не надто близько до морозильної камери).
- Ніколи не застосовуйте інсулін, термін придатності якого закінчився. Завжди перевіряйте термін придатності на флаконі/картриджі з інсуліном. Рекомендовано позначати на етикетці дату першого використання флакона, це допоможе запам'ятати, коли припинити його використання.
- Не заморозуйте інсулін.
- Ніколи не застосовуйте інсулін, який піддавався температурі замерзання.
- Не піддавайте інсулін сильному холоду, теплу чи прямому сонячному світлу, тому що температура може змінити ефективність інсуліну.
- Зберігайте флакон у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла
- Після кожної ін'єкції на шприц-ручку знову надягніть ковпачок з метою захисту від світла.
- Не тримайте флакони/картриджі з інсуліном у бардачку автомобіля.
- Не зберігайте шприц-ручку з інсуліном із прикріпленою голкою.
- Регулярно перевіряйте зовнішній вигляд вмісту флакона/картриджа і не використовуйте препарат, якщо прозорий розчинний інсулін став каламутним (він має виглядати чітко) або якщо після струшування суспензії містить пластівці, або якщо частки білого кольору прилипають до дна або стінок флакона, утворюючи ефект морозного візерунка.
- Флакони/картриджі/попередньо заповнені шприц-ручки під час використання зберігайте за кімнатної температури не вище +30 °C (+25 °C) та викидайте через 4 тижні після відкриття (дивись Інструкцію, термін придатності може бути 3, 6, 8 тижнів).
- Деякі інсуліни під час використання (після першого відкриття) дозволено зберігати у холодильнику (від +2 °C до +8 °C), якщо кімнатна температура вище +30 °C.
- Перед використанням інсулін потрібно достати з холодильника та потримати його 1–2 години за кімнатної температури. Майте на увазі, що введення холодного інсуліну може бути болючим та дія може затягнутися.
- У разі зберігання інсуліну в холодильнику в домашніх умовах знайте, що може відбуватися коливання температури протягом певного часу, тому, можливо, термостат доведеться періодично регулювати, щоб знизити ризик впливу на інсулін низьких температур (що може зробити його менш ефективним).
- Звертайте увагу, що температура між полицями (відсіками) в одному холодильнику може сильно відрізнятися, тому перевірте температуру в місці зберігання. Тримайте термометр для вимірювання температури безпосередньо поруч з ліками.
- Зверніть увагу, що міні-холодильники зазвичай замерзають частіше, ніж великі побутові холодильники.
- Використовуйте герметичний контейнер для зберігання інсуліну всередині побутових холодильників, це зменшить перепад температури.
- Під час використання прохолодних мішків з льодом або льодом для транспортування інсуліну переконайтесь, що флакони/картриджі/попередньо заповнені шприц-ручки не знаходяться в безпосередньому контакті з пакетами льоду.
- Нарешті, якщо у вас є сумніви щодо інсуліну, візьміть новий флакон/картридж/попередньо заповнену шприц-ручку, щоб уникнути неприємних випадків.

Счасні методи лікування та контролю дають змогу хворим на ЦД вести активний спосіб життя, займатися спортом, подорожувати. Тому доцільно мати поради для пацієнтів, що допоможуть забезпечити відповідні умови зберігання ІІ та контроль захворювання під час подорожі.

Практичні поради, які доцільно надавати хворим на ЦД, які допоможуть зберегти інсулін під час подорожі та у нестандартних умовах [40, 43, 44] (додаток 3).

Додаток 3

Рекомендації хворим на цукровий діабет щодо зберігання інсуліну під час подорожі
<ul style="list-style-type: none">• Під час подорожі тримайте флакони/картриджі з інсуліном у картонних упаковках в якомога прохолоднішому місці. Під час подорожі літаком кладіть інсулін до ручної поклажі, не здавайте інсулін у реєстровану поклажу.• Використовуйте герметичний контейнер для зберігання інсуліну для захисту інсуліну від перепадів температури.• При неможливості забезпечити захист від впливу високої температури (відсутність холодильника, перебої електропостачання тощо) візьміть термос, в колбі якого можна зберігати інсулін, що щільно упакований в поліетилен, щоб вода не потрапляла у флакон. Якщо і це неможливо, загорніть інсулін у прохолодну мокру тканину та тримайте його вологим.• Ніколи не зберігайте інсулін у морозильній камері, на прямих сонячних променях (пляж) або в бардачку автомобіля.• Якщо ви їдете далеко від дому чи закордон, візьміть щонайменше вдвічі обчисленої потреби в інсуліні.• Переконайтесь, що термін придатності інсуліну, який пакуєте, буде відповідати тривалості подорожі.• Якщо подорожуєте зі супутником, розділіть запаси інсуліну в ручній поклажі на випадок втраченої або викраденої ручної поклажі.• Завжди беріть додаткову шприц-ручку (або інсуліновий шприц) на випадок пошкодження або втрати.• Візьміть (при можливості) запасний глюкометр, додаткову батарею до приладу та достатню кількість тест-смужок.• Візьміть довідку від лікаря (ендокринолога), що Ви потребуєте лікування інсуліном для надання на вимогу (митниці, аеропорт тощо).• Якщо ви користуєтесь інсуліновою помпою, не проходите крізь магнітні рамки. Попередьте обслуговуючий персонал аеропорту.• Майте при собі запас продуктів харчування та цукор для попередження гіпоглікемії.• Майте при собі інформацію (картку), що хворієте на цукровий діабет, в якій зазначено телефони лікаря, родини, друзів.• Якщо подорожуєте в іншу країну, дізнайтесь адресу діабетичного центру, до якого можна звернутися у разі потреби. На сьогодні існують декілька міжнародних проєктів, які представляють Національні Діабетичні Асоціації, що надають інформаційну підтримку з цього питання (Французька діабетична Асоціація Клара).

Лікарі, при призначенні інсуліну, мають звертати увагу пацієнтів на важливість правильних умов зберігання. Лектори шкіл самоконтролю обов'язково мають включати в програму навчання хворих на ЦД детальне пояснення аспектів зберігання інсуліну.

МОЗ України та Національна служба охорони здоров'я мають сприяти узгодженому підходу між усіма учасниками процесу надання медичного супроводу (лікарями, медсестрами, викладачами шкіл самоконтролю) та фармацевтичної допомоги (провізорами, фармацевтами) хворим на ЦД, в тому числі з такого важливого питання як зберігання ІІ. Цей аспект має бути включений на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медсестер, провізорів та фармацевтів.

Правильне зберігання інсуліну підвищує безпеку лікування та забезпечує контроль за захворюванням, який залежить в тому числі і від умов зберігання інсуліну. Зменшення ризику впливу тепла, холоду, світла в домашніх умовах зберігання інсуліну допоможе хворим на ЦД досягти оптимальних терапевтичних результатів лікування та зменшити ризики негативних наслідків у разі зниження активності ІІ. Ці заходи сприятимуть забезпеченню належного результату лікування хворих на ЦД.

Висновки

1. Маркетингові дослідження ІІ, найменування яких підлягають реімбурсації при відпуску з аптек, показали, що кількість торговельних назв становить 33 найменування, а з урахуванням лікарської форми – 71. У флаконах представлено 39,4% ЛЗ, у картриджах – 33,8% та у попередньо заповнених шприц-ручках – 26,8%. На український фармацевтичний ринок ІІ постачають вітчизняні виробники, іноземні

компанії та спільні підприємства. Причому ПІ у флаконах випускають в основному вітчизняні виробники (16 ЛЗ), картриджні форми – в основному іноземні компанії (14 ЛЗ), а попередньо заповнені шприц-ручки – тільки іноземні компанії (19 ЛЗ). Спільні підприємства випускають всього 7 найменувань у флаконах та картриджах.

2. На підставі аналізу документів різних країн, останніх наукових досліджень та інструкцій зі застосування ПІ розроблено детальні рекомендації як для аптечних працівників, так і для хворих на ЦД щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик впливу температури під час зберігання та на попередження цих ризиків. Рекомендації розроблено з позицій практичного застосування. Окремо сформульовано поради зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблено для надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із ЦД на належному рівні при відпуску препаратів інсуліну.

3. Питання належного зберігання ПІ має бути включено на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медсестер, провізорів та фармацевтів.

4. Державні структури мають сприяти узгодженому підходу до надання медичної та фармацевтичної допомоги шляхом розроблення національних рекомендацій.

Список використаної літератури

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition. URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Інформаційні матеріали до засідання Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я від 7 листопада 2018 «Про стан фінансування забезпечення потреб хворих на цукровий діабет у препаратах інсуліну у 2018 році». – 2018. – 15 с.
3. Наказ МОЗ від 21. 01. 2019 р. № 148 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 21 січня 2019 р.» – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21012019--148-pro-zatverdzhennja-reestru-likarskih-zasobiv-vartist-jakih-pidljagae-vidshkoduvannju-stanom-na-21-sichnja-2019-roku>
4. Постанова Кабінету Міністрів України від 17 березня 2017 року № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів». – URL: <https://www.apteka.ua/article/404701>
5. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, N 961// World Health Organization, 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>
6. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 46 report. WHO Technical Report Series, No. 970, 2012, 235 p. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20174en/s20174en.pdf>
7. WHO Model List of Essential Medicines. – URL: https://www.who.int/selection_medicines/list/en/
8. Storing Insulin. – URL: <https://www.iddt.org/about/living-with-diabetes/storing-insulin>
9. *Arpit B., Varun G., Prashant T. et al.* Last mile delivery of cold chain medicines — challenges and recommendations // Indian J. Pharm. Biol. Res. – 2018. – N 6 (1). – P. 34–41. – URL: <http://ijpb.in/pdf/6-Last-Mile-Delivery-of-Cold-Chain-Medicines-Challenges-and-Recommendations.pdf>
10. *Chandler C., Gryniewicz C. M., Pringle T., Cunningham F.* Insulin temperature and stability under simulated transit conditions // Amer. J. Health-System Pharmacy. – 2008. – N 65 (10). – P. 953–963. <https://doi.org/10.2146/ajhp070347>
11. Державний реєстр лікарських засобів. – URL: <http://www.drlz.com.ua>
12. European Medicines Agency (EMA). – URL: <https://www.ema.europa.eu>
13. European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union. Commission guideline 2013. C. 343/01–343/14. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>
14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 9; 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>
15. Food and Drug Administration's. – URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/insulin>
16. Наказ МОЗ України від 16. 03. 1993 р. № 44 «Інструкція по організації зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів і предметів медичного призначення». – URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2028>
17. Наказ України від 03. 02. 2006 р. № 48 «Про затвердження Порядку забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку медичних імунобіологічних препаратів в Україні». – URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0670-06>
18. *Посилкіна О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Хромих А. Г., Новицька Ю. С.* Керівництво процесу створення інтегрованого холодового ланцюга постачання біотехнологічних лікарських засобів. – Харків: НФаУ, 2014. – 24 с.

19. Наказ МОЗ України 25. 03. 2019 № 666 «РЕЕСТР референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2019 р., що підлягають відшкодуванню (або частковому відшкодуванню). – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-25032019--666-prozatverdzhennja-reestru-referentnih-cin-cin-vidshkoduvannja-na-preparati-insulinu-standom-na-01-ljutogo-2019-roku>
20. Insulin Pens welcome back to the Fridge! – URL: <https://medangel.co/blog/insulin-pens-are-welcome-back-to-the-fridge-49d37511c88c/>
21. *Williams A. S.* Insulin basics: The reasons behind the recommendations // *Voice of the Diabetic*. – URL: <https://nfb.org/images/nfb/publications/vod/vodsum0401.htm>
22. Summary of product characteristics Tresiba, INN-insulin degludec. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_en.pdf
23. *Ostman J., Andersson D.* Diabetes mellitus in the book: Drugs Swedish pharmaceutical company, 1993. – 474 p.
24. *Gregory R., Edwards S., Yateman N. A.* Demonstration of insulin transformation products in insulin vials by high-performance liquid chromatography // *Diabetes Care*. – 1991. – N 14 (1). – P. 42–48. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991434>. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.1.42>
25. *Vimalavathini R., Gitanjali B.* Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin // *Indian J. Med. Res.* – 2009. – N 130 (2). – P. 166–169.
26. *Grajower M. M., Fraser C. G., Holcombe J. H. et al.* How long should insulin be used once a vial is started? // *Diabetes Care*. – 2003. – N 26 (9). – P. 2665–2666. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2665>
27. *Rathod M., Saravolatz L., Pohlod D. et al.* Evaluation of the sterility and stability of insulin from multidose vials used for prolonged periods // *Infect Control*. – 1985. – N 6. – P. 491–494. <https://doi.org/10.1017/S019594170006361X>
28. *Rachel Besser.* Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults : How to Become an Expert on Your Own Diabetes. – CLASS PUBLISHING. Bridgwater, United Kingdom, 2009. – 400 p.
29. *Arya S. C.* Insulin storage in clay pot. *Annals of Saudi Medicine*. – 2000. – N 20. – P. 491–492. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.491a>
30. *Mahony P.* What happens to insulin after it is dispensed? // Material of 15 National Rural Health Conference 24–27 march, 2019 Tasmania. – URL: http://www.ruralhealth.org.au/15nrhc/sites/default/files/PosterPaper_Mahony.pdf
31. *Майоров А. Ю., Мельникова О. Г.* Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. – Москва, 2012. – 43 с.
32. *Braune K., Kraemer L. A., Weinstein J. et al.* Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2019. – N 21(5). – P. 238–244. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0046>
33. *Minuto N., Tambroni B., Vannati M. et al.* Diabetic ketoacidosis caused by exposure of insulin to low temperature // *Diabetes Technology and Therapeutics*. – 2010. – N 12 (9). – P. 745–746. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0055>
34. *Vlieland N. D., Gardarsdottir H., Bouvy M. L. et al.* The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range // *Rheumatology*. – 2016. – N 55. – P. 704–709. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev394>
35. *de Jong M., Pierik M., Peters A. et al.* Exploring conditions for redistribution of anti-tumor necrosis factors to reduce spillage: A study on the quality of anti-tumor necrosis factor home storage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – N 33. – P. 426–430. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2018.0605>
36. Guidelines for insulin storage and handling. – URL: <http://patientinfo.org.au/Resources/Guidelines%20for%20insulin%20storage%20and%20handling.pdf>
37. Insulin storage and syringe safety. American Diabetes Association. – URL: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-storage-and-syringe-safety.html>
38. *Bahendeka S., Kaushik R., Babu Swai A. et al.* EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management // *Diabetes Therapy*. – 2019. – N 10 (2). – P. 341–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0574-x>
39. Insulin Recommended Safe Practice Guidelines *California Hospital Association Medication Safety Committee*. – URL: https://www.calhospital.org/sites/main/files/file-attachments/tk_insulin_guidelines_rev_9-21-17_final.pdf
40. *Kalra S., Kalra B.* Storage of insulin in rural areas // *J. Academy of Med. Science*. – 2012. – N 2 (2). – P. 86–89. – URL: <http://www.e-jams.org/article.asp?issn=2249>. <https://doi.org/10.4103/2249-4855.118669>
41. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Diabetes. Task Force, 2004. – 74 p. URL: <http://studyres.com/doc/8005614/practice-guidance-on-the-care-of-people-with-diabetes>
42. *Власенко І. О., Давтян Л. Л., Жогов І. В.* Сучасні прилади для самоконтролю цукрового діабету // *Діабет. Ожирение. Метаболический синдром*. – 2013. – № 4. – С. 7–15.
43. Traveling with insulin: How to keep it cool. – URL: <https://www.sweettrip.org/traveling-with-insulin/#INSULIN-STORAGE-RULES>
44. How to keep insulin cold while traveling: all you need to know! – URL: <https://www.dreambigtravelfarblog.com/blog/how-to-keep-insulin-cold-while-traveling>

References

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition. URL: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Informatsiini materialy do zasidannia Komitetu Verkhovnoi Rady Ukrainy z pytan okhorony zdorovia vid 7 lystopada 2018 «Pro stan finansuvannia zabezpechennia potreb khvorykh na tsukrovyy diabet u preparatakh insulynu u 2018 rotsi». – 2018. – 15 s.
3. Nakaz MOZ vid 21. 01. 2019 r. № 148 «Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu stanom na 21 sichnia 2019 r.». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21012019--148-pro-zatverdzhennja-reestru-likarskih-zasobiv-vartist-jakih-pidljagae-vidshkoduvannju-standom-na-21-sichnja-2019-roku>
4. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 17 bereznia 2017 roku № 152 «Pro zabezpechennia dostupnosti likarskykh zasobiv». – URL: <https://www.apteka.ua/article/404701>
5. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, N 961// World Health Organization, 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>
6. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations 46 report. WHO Technical Report Series, No. 970, 2012, 235 p. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20174en/s20174en.pdf>
7. WHO Model List of Essential Medicines. – URL: https://www.who.int/selection_medicines/list/en/
8. Storing Insulin. – URL: <https://www.iddt.org/about/living-with-diabetes/storing-insulin>
9. Arpit B., Varun G., Prashant T. et al. Last mile delivery of cold chain medicines — challenges and recommendations // Indian J. Pharm. Biol. Res. – 2018. – N 6 (1). – P. 34–41. – URL: <http://ijpbr.in/pdf/6-Last-Mile-Delivery-of-Cold-Chain-Medicines-Challenges-and-Recommendations.pdf>
10. Chandler C., Gryniewicz C. M., Pringle T., Cunningham F. Insulin temperature and stability under simulated transit conditions // Amer. J. Health-System Pharmacy. – 2008. – N 65 (10). – P. 953–963. <https://doi.org/10.2146/ajhp070347>
11. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. – URL: <http://www.drlz.com.ua>
12. European Medicines Agency (EMA). – URL: <https://www.ema.europa.eu>
13. European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union. Commission guideline 2013. C. 343/01–343/14. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>
14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature-sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 9; 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf>
15. Food and Drug Administrations. – URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/insulin>
16. Nakaz MOZ Ukrainy vid 16. 03. 1993 r. № 44 «Instruktsiia po orhanizatsii zberihannia v aptechnykh zakladakh riznykh hrup likarskykh zasobiv i predmetiv medychnoho pryznachennia». – URL: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=2028>
17. Nakaz Ukrainy vid 03. 02. 2006 r. № 48 «Pro zatverdzhennia Poriadku zabezpechennia nalezhnykh umov zberihannia, transportuvannia, pryimannia ta obliku medychnykh imunobiolohichnykh preparativ v Ukraini». – URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0670-06>
18. Posylkina O. V., Sahaidak-Nikitiuk R. V., Khromykh A. H., Novytska Yu. Ye. Kerivnytstvo protsesu stvorennia intehrovanoho khlodovoho lantsiua postachannia biotekhnolohichnykh likarskykh zasobiv. – Kharkiv: NFaU, 2014. – 24 s.
19. Nakaz MOZ Ukrainy 25. 03. 2019 № 666 «REIESTR referentnykh tsin (tsin vidshkoduvannia) na preparaty insulynu stanom na 01 liutoho 2019 r., shcho pidliahaiut vidshkoduvanniu (abo chastkovomu vidshkoduvanniu). – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-25032019-666-pro-zatverdzhennja-reestru-referentnih-cin-cin-vidshkoduvannja-na-preparati-insulynu-standom-na-01-ljutogo-2019-roku>
20. Insulin Pens welcome back to the Fridge! – URL: <https://medangel.co/blog/insulin-pens-are-welcome-back-to-the-fridge-49d37511c88c/>
21. Williams A. S. Insulin basics: The reasons behind the recommendations // Voice of the Diabetic. – URL: <https://nfb.org/images/nfb/publications/vod/vodsum0401.htm>
22. Summary of product characteristics Tresiba, INN-insulin degludec. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_en.pdf
23. Ostman J., Andersson D. Diabetes mellitus in the book: Drugs Swedish pharmaceutical company, 1993. – 474 p.
24. Gregory R., Edwards S., Yateman N. A. Demonstration of insulin transformation products in insulin vials by high-performance liquid chromatography // Diabetes Care. – 1991. – N 14 (1). – P. 42–48. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991434>. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.1.42>
25. Vimalavathini R., Gitanjali B. Effect of temperature on the potency & pharmacological action of insulin // Indian J. Med. Res. – 2009. – N 130 (2). – P. 166–169.
26. Grajower M. M., Fraser C. G., Holcombe J. H. et al. How long should insulin be used once a vial is started? // Diabetes Care. – 2003. – N 26 (9). – P. 2665–2666. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2665>
27. Rathod M., Saravolatz L., Pohlod D. et al. Evaluation of the sterility and stability of insulin from multidose vials used for prolonged periods // Infect Control. – 1985. – N 6. – P. 491–494. <https://doi.org/10.1017/S019594170006361X>

28. Rachel Besser. Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults : How to Become an Expert on Your Own Diabetes. – CLASS PUBLISHING, Bridgwater, United Kingdom, 2009. – 400 p.
29. Arya S. C. Insulin storage in clay pot. *Annals of Saudi Medicine*. – 2000. – N 20. – P. 491–492. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2000.491a>
30. Mahony P. What happens to insulin after it is dispensed? // Material of 15 National Rural Health Conference 24–27 march, 2019 Tasmania. – URL: http://www.ruralhealth.org.au/15nrhc/sites/default/files/PosterPaper_Mahony.pdf
31. Maiorov A. Yu. Melnykova O. H. Natsyonalnie rekomendayy dlia medytsynskikh rabotnykov po tekhnike up'ektsyi pry lechenyy sakharnoho dyabeta. – Moskva, 2012. – 43 s.
32. Braune K., Kraemer L. A., Weinstein J. et al. Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2019. – N 21(5). – P. 238–244. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0046>
33. Minuto N., Tambroni B., Vannati M. et al. Diabetic ketoacidosis caused by exposure of insulin to low temperature // *Diabetes Technology and Therapeutics*. – 2010. – N 12 (9). – P. 745–746. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0055>
34. Vlieland N. D., Gardarsdottir H., Bouvy M. L. et al. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range // *Rheumatology*. – 2016. – N 55. – P. 704–709. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev394>
35. de Jong M., Pierik M., Peters A. et al. Exploring conditions for redistribution of anti-tumor necrosis factors to reduce spillage: A study on the quality of anti-tumor necrosis factor home storage // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2018. – N 33. – P. 426–430. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2018.0605>
36. Guidelines for insulin storage and handling. – URL: <http://patientinfo.org.au/Resources/Guidelines%20for%20insulin%20storage%20and%20handling.pdf>
37. Insulin storage and syringe safety. American Diabetes Association. – URL: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-storage-and-syringe-safety.html>
38. Bahendeka S., Kaushik R., Babu Swai A. et al. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management // *Diabetes Therapy*. – 2019. – N 10 (2). – P. 341–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0574-x>
39. Insulin Recommended Safe Practice Guidelines California Hospital Association Medication Safety Committee. – URL: https://www.calhospital.org/sites/main/files/file-attachments/tk_insulin_guidelines_rev_9-21-17_final.pdf
40. Kalra S., Kalra B. Storage of insulin in rural areas // *J. Academy of Med. Science*. – 2012. – N 2 (2). – P. 86–89. – URL: <http://www.e-jams.org/article.asp?issn=2249>. <https://doi.org/10.4103/2249-4855.118669>
41. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Diabetes Task Force, 2004. – 74 p. URL: <http://studyres.com/doc/8005614/practice-guidance-on-the-care-of-people-with-diabetes>
42. Vlasenko I. O., Davtian L. L., Zhohov I. V. Cuchasni pryklady dlia samokontroliu tsukrovoho diabetu // *Dyabet. Ozhyrenye. Metabolycheskyi syndrom*. – 2013. – № 4. – S. 7–15.
43. Traveling with insulin: How to keep it cool. – URL: <https://www.sweettrip.org/traveling-with-insulin/#INSULIN-STORAGE-RULES>
44. How to keep insulin cold while traveling: all you need to know! – URL: <https://www.dreambigtravelblog.com/blog/how-to-keep-insulin-cold-while-traveling>

Надійшла до редакції 16 липня 2019 р.
Прийнято до друку 28 серпня 2019 р.

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

Л. Л. Давтян (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЩОДО ЗБЕРІГАННЯ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНУ

Ключові слова: фармацевтична допомога, аптека, відпуск, зберігання, інсулін, цукровий діабет, рекомендації

А Н О Т А Ц І Я

За статистикою 1,2 мільйона українців страждають на цукровий діабет, при цьому 201 626 осіб перебувають на обліку та потребують забезпечення препаратами інсуліну. В Україні впроваджено систему реімбурсації, що передбачає відпуск препаратів інсуліну з аптечних закладів. Таким чином, у процесі забезпечення хворих на цукровий діабет інсулінами значне місце займають аптеки та, відповідно, надання ними фармацевтичної допомоги. Інсулін використовують для лікування хворих на цукровий діабет як 1 типу, так і 2 типу. Для успішного лікування пацієнта необхідна впевненість в тому, що інсулін буде діяти належним чином. Неправильне зберігання може призвести до зниження активності інсуліну, що вплине на його здатність ефективно та передбачувано контролювати рівень цукру в крові хворого. Важливо надавати пацієнту правильні рекомендації щодо зберігання інсулінів при відпуску їх з аптеки.

Метою роботи було розроблення практичних рекомендації для аптечних працівників та хворих на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну.

Об'єктами дослідження слугували електронні та паперові джерела інформації, Інструкції зі застосування препаратів інсуліну. Застосовували контент-аналіз та методи бібліосемантичного, маркетингового, узагальнюючого аналізу.

Маркетингові дослідження препаратів інсуліну, найменування яких підлягають реімбурсації під час відпуску з аптек, показали, що кількість торговельних назв становить 33 найменування, а з урахуванням лікарської форми – 71. У флаконах представлено 39,4% препаратів, у картриджах – 33,8% та у попередньо заповнених шприц-ручках – 26,8%. На український фармацевтичний ринок препарати інсуліну постачають вітчизняні виробники, іноземні компанії та спільні підприємства. При чому препарати інсуліну у флаконах випускають в основному вітчизняні виробники (16 препаратів), картриджні форми – в основному іноземні компанії (14 препаратів), а попередньо заповнені шприц-ручки – тільки іноземні компанії (19 препаратів). Спільні підприємства випускають всього 7 найменувань у флаконах та картриджах.

На підставі аналізу документів різних країн, останніх наукових досліджень та інструкцій зі застосування препаратів інсуліну розроблено детальні рекомендації, як для аптечних працівників, так і для хворих на цукровий діабет щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик впливу температури під час зберігання та на попередження цих ризиків. Рекомендації розроблено з позицій практичного застосування. Окремо сформульовано поради зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблено для надання фармацевтичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом на належному рівні при відпуску препаратів інсуліну. Питання належного зберігання препаратів інсуліну має бути включено на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медсестер, провізорів та фармацевтів. Державні структури мають сприяти узгодженому підходу до надання медичної та фармацевтичної допомоги шляхом розроблення національних рекомендацій.

И. А. Власенко (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>),

Л. Л. Давтян (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО ХРАНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ИНСУЛИНА

Ключевые слова: фармацевтическая помощь, аптека, отпуск, хранение, инсулин, сахарный диабет, рекомендации

АННОТАЦИЯ

По статистике в Украине 1,2 миллиона людей страдают сахарным диабетом, при этом 201 626 человек нуждаются в обеспечении препаратами инсулина. В Украине внедрена система реимбурсации, предусматривающая отпуск препаратов инсулина из аптечных заведений. Таким образом, в процессе обеспечения больных сахарным диабетом инсулинами значительное место занимают аптеки и, соответственно, предоставление пациентам фармацевтической помощи. Инсулин используется для лечения больных сахарным диабетом как 1 типа, так и 2 типа. Для успешного лечения пациента необходима уверенность в том, что инсулин будет действовать должным образом. Неправильное хранение может привести к снижению активности инсулина, что повлияет на его способность эффективно и предсказуемо контролировать уровень сахара в крови больного. Важно предоставлять пациенту правильные рекомендации по хранению инсулинов при отпуске их из аптеки.

Целью работы была разработка практических рекомендации как для аптечных работников, так и больных сахарным диабетом по хранению препаратов инсулина.

Объектами исследования служили электронные и бумажные источники информации, Инструкции по применению препаратов инсулина. Применяли контент-анализ и методы библиосемантического, маркетингового, обобщающего анализа.

Маркетинговые исследования препаратов инсулина, которые подлежат реимбурсации при отпуске из аптек, показали, что количество торговых названий составляет 33 наименования, а с учетом лекарственной формы – 71. Во флаконах представлено 39,4% препаратів, в картриджах – 33,8%, а в предварительно заполненных шприц-ручках – 26,8%. На украинский фармацевтический рынок препараты инсулина поставляют отечественные производители, иностранные компании и совместные предприятия. При этом препараты инсулина во флаконах выпускают в основном отечественные производители (16 препаратів), картриджные формы – в основном иностранные компании (14 препаратів), а предварительно заполненные шприц-ручки – только иностранные компании (19 препаратів). Совместные предприятия выпускают всего 7 наименований во флаконах и картриджах.

На основании анализа документов различных стран, последних научных исследований и инструкций по применению препаратов инсулина разработаны детальные рекомендации как для аптечных работников, так и для больных сахарным диабетом по хранению инсулинов. Обращается внимание на высокий риск воздействия температуры при хранении и на предупреждение этих рисков. Рекомендации разработаны с позиции практического применения. Отдельно сформулированы советы по хранению инсулина во время путешествия. Рекомендации разработаны для оказания фармацевтической помощи

пациентам с сахарным диабетом при отпуске препаратов инсулина. Аспект о надлежащем хранении препаратов инсулина должен быть включен на этапе додипломной и последипломной подготовки врачей, медсестер, провизоров и фармацевтов. Государственные структуры должны способствовать согласованному подходу к предоставлению медицинской и фармацевтической помощи путем разработки национальных рекомендаций.

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

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

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACEUTICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES: INSULIN STORAGE

Key words: pharmaceutical care, pharmacy, dispensing, storage, insulin, diabetes mellitus, recommendation

ABSTRACT

According to statistics, 1.2 million Ukrainians suffer from diabetes, and 201626 people being registered and requiring insulin (PI). In Ukraine, a system of reimbursement is introduced, which provides for the dispatch of PI from pharmacies. Thus, in the process of providing patients with diabetes with insulin, pharmacies play a significant role and, accordingly, provide them with pharmaceutical assistance. Insulin is used to treat both type 1 and type 2 diabetes mellitus. Successful treatment requires confidence that the insulin will work properly. Improper storage can lead to a decrease in insulin activity, which will affect its ability to effectively and predictably control the patient's blood sugar. It is important to provide the patient with correct recommendations for storing insulin when dispensed from the pharmacy.

The purpose of the work was to develop practical recommendations for pharmacy workers and patients with diabetes mellitus regarding the storage of PI.

The objects of study were electronic and paper sources of information, Instructions for the use of PI. Content analysis and methods of bibliosemantic, marketing, generalization analyzes were applied.

Marketing research of PIs whose names are subject to reimbursement on dispensing from pharmacies showed that the number of trade names is 33 names, and taking into account the dosage form – 71. In the bottles are represented 39.4% of drugs, in cartridges – 33.8% and in pre-filled syringes pens – 26.8%. PIs are supplied to the Ukrainian pharmaceutical market by domestic manufacturers, foreign companies and joint ventures. In this case, PIs in bottles are manufactured mainly by domestic manufacturers (16 preparations), cartridge forms – mainly by foreign companies (14 preparations), and pre-filled syringe pens – only by foreign companies (19 preparations). The joint ventures produce only 7 items in vials and cartridges.

On the basis of the analysis of documents from different countries, the latest scientific researches and instructions for the use of PI, detailed recommendations have been developed, both for pharmacy workers and for patients with diabetes mellitus, for insulin storage. Attention is drawn to the high risk of exposure to temperature during storage and to the prevention of these risks. The recommendations are developed from the point of view of practical application. Separately formulated tips for storing insulin while traveling. The guidelines are designed to provide pharmaceutical assistance to patients with diabetes at an appropriate level with the release of PI. The issue of proper storage of PIs should be included in the undergraduate and postgraduate training of physicians, nurses, pharmacists and pharmacists. Government agencies should promote a coherent approach to the delivery of medical and pharmaceutical care through the development of national recommendations.

*Електронна адреса для листування з авторами: vlasenkoiryna5@gmail.com
(Власенко І. О.)*

**КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ
ТЕХНОЛОГІЙ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ****Ключові слова:** хронічна вірусна інфекція, профілактика, фармакоеконіміка, математична модельS. O. SOLOVIOV (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),I. V. DZIUBLYK (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),V. V. TROKHIMCHUK (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)*Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv***CONCEPTUAL FOUNDATIONS OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF
PREVENTION TECHNOLOGIES OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS****Key words:** chronic viral infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

Сучасна система охорони здоров'я України сьогодні залишається значною мірою орієнтованою на фармакотерапію та подолання наслідків хронічної вірусної інфекції, ніж на її первинну профілактику, зменшуючи таким чином максимальні соціальні та економічні вигоди [1]. Досягнення в області молекулярно-біологічних досліджень сприяють підвищенню ролі вакцинопрофілактики та етіологічної діагностики в первинній профілактиці хронічних вірусних інфекцій шляхом виявлення осіб підвищеного ризику та/або їх вчасній імунізації. Первинна профілактика спрямована на попередження вірусної інфекції і, як правило, включає в себе контроль та мінімізацію факторів ризику у здорових осіб, які можуть призвести до інфікування та розвитку захворювання. До технології первинної профілактики відносять, наприклад, вакцинопрофілактику папіломовірусної інфекції (ВПЛ-інфекції) або діагностичний скринінг для виявлення ВПЛ у жінок репродуктивного віку [2–4]. На сьогодні, однак, рекомендації в першу чергу зосереджені на вторинній та третинній профілактиці хронічних вірусних захворювань. Вторинна профілактика спрямована на виявлення та фармакотерапію вірусної інфекції або асоційованих із нею патологій одразу після її виявлення, але до виникнення серйозних ускладнень. Прикладом технології вторинної профілактики є застосування тесту за Папаніколау для виявлення ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки на ранніх стадіях, а виявлення та надання фармацевтичної допомоги ВІЛ-інфікованим хворим можна віднести до технологій як первинної, так і вторинної профілактики. Третинна профілактика орієнтована на виявлення більш пізнього або кінцевого стану вірус-асоційованих патологій, наприклад раку шийки матки (РШМ), із метою попередження інвалідизації, втрати працездатності тощо [5, 6].

Інновації останніх років в профілактиці соціально значущих хронічних вірусних інфекцій показали, що зосередження на належному застосуванні етіологічної діагностики та вчасного виявлення вірусних збудників має важливе значення для досягнення позитивних результатів надання медичної та фармацевтичної допомоги. Нові технології етіологічної діагностики, як правило, є більш чутливими та специфічними, що дає змогу лікарям ефективніше виявляти та вчасно надавати фармацевтичну допомогу при виявленому хронічному вірусному захворюванні.

Наприклад, діагностичні технології на основі виявлення ДНК, РНК або антигенних білків вірусних агентів уможливають раннє виявлення захворювання на молекулярному рівні, підвищуючи рівень надання фармацевтичної допомоги. Ці нові технології демонструють свою цінність для поліпшення та зменшення побічних ефектів фармакотерапії, зменшення вартості медичної та фармацевтичної допомоги і підвищення якості життя пацієнта. Вчасне виявлення етіологічного агента сприяє виявленню вірусних інфекцій на ранніх стадіях їх перебігу до появи клінічних проявів, вибору безпечних та фармакоеконімічно обґрунтованих методів фармакотерапії, плануванню рівня забезпечення противірусними препаратами, оцінюванню ефективності всіх етапів надання медичної та фармацевтичної допомоги. Все частіше незалежні наукові результати, одержані на основі технології діагностичного скринінгу, використовують для оцінювання ефективності надання фармацевтичної допомоги, яка спрямована на оптимізацію використання ресурсів охорони здоров'я та зменшення коротко-, середньо- та довгострокових витрат. Наприклад, впровадження скринінгових програм для виявлення патологій шийки матки сприяло значному зниженню загальної смертності від РШМ – другої провідної причини смерті в світі [7].

Впровадження в практику різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій потребує наявності добре обґрунтованих доказів їхньої ефективності, отримання яких можливо з використанням фармакоеконімічних методів та моделей, які визначають не тільки ефективність та доцільність впровадження профілактичних технологій, але й соціально-еконімічні наслідки, пов'язані з цим [8]. Оцінювання технологій охорони здоров'я з фармакоеконімічної точки зору завжди є складною задачею, оскільки на відміну від стандартного інвестиційного рішення з метою максимізації прибутку залишається неясним, чий прибуток або вигоди мають бути максиміальними. Так, із точки зору системи охорони здоров'я домінуючою стратегією є така, що передбачає мінімізацію загальних витрат. Водночас, із точки зору суспільства домінуючим є максимальне поліпшення здоров'я або якості надання медичних та фармацевтичних послуг за обмеженої кількості наявних ресурсів. У разі виконання фармакоеконімічного аналізу стратегія визначається як фармакоеконімічно обґрунтована, якщо має найменше співвідношення витрат та очікуваних вигід від впровадження профілактичної технології. Якщо фармакоеконімічний аналіз здійснюють із точки зору соціальної перспективи, то доцільно розглядати мінімізацію прямих і непрямих витрат, пов'язаних із впроваджуваною профілактичною технологією, показників захворюваності й смертності [9].

У цьому контексті розроблення уніфікованої моделі фармакоеконімічного оцінювання медичних технологій на всіх етапах профілактики хронічних вірусних інфекцій є ключовим для реалізації оптимальних стратегій боротьби з ними як для окремих груп, так і для всього населення, розроблення рекомендацій щодо раціонального використання діагностичних тестів та вірусних вакцин, визначення оптимального рівня надання фармацевтичної допомоги пацієнтам.

Метою дослідження було розроблення концептуальної моделі фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій.

Матеріали та методи дослідження

Виконання фармакоеконімічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій є можливим на основі аналітичної платформи, яка визначає зв'язок між цільовою групою населення, що підлягає профілактиці, її результатами та ефективністю проміжних та кінцевих результатів (рис. 1).

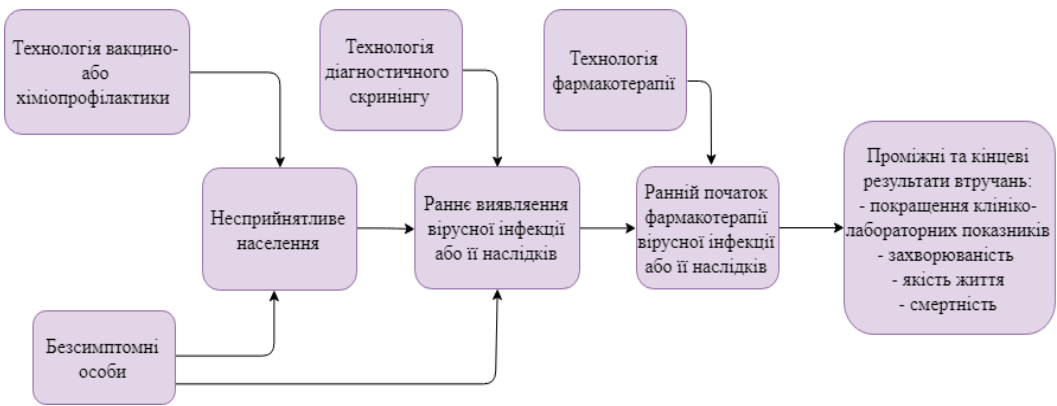


Рис 1. Аналітична платформа для фармакоеконімічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій



Рис. 2. Етапи фармакоеконімічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій

Аналітична платформа представляє загальну концепцію фармакоеконімічного оцінювання прямого і непрямого впливу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій на позитивну динаміку клініко-лабораторних показників, зменшення показників захворюваності, смертності та підвищення якості життя. Водночас, отримання емпіричних доказів ефективності цих технологій може бути складним завданням у багатьох випадках з огляду на складний епідемічний процес та перебіг хронічного вірусного захворювання. Тому доцільним є проведення

фармакоеконічного аналізу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій за розробленим алгоритмом (рис. 2).

Визначення найбільш значущих показників є необхідною умовою для проведення фармакоеконічного аналізу. Такими показниками є:

- ефективність технології профілактики – попереджені втрати в будь-якому вираженні, будь-то зниження захворюваності, поширеності, смертності тощо;
- вартість технологій профілактики – ресурси, необхідні для проведення всіх заходів відповідно до обраного алгоритму профілактики, включаючи витрати, роботу медичного персоналу тощо.

Для реалізації запропонованого алгоритму фармакоеконічного аналізу різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій доцільним є застосування математичних моделей, що залежать від часу, будь-то вік особи або час дослідження, та дають змогу відстежувати зміни характеру епідеміологічного процесу, прогресуван-

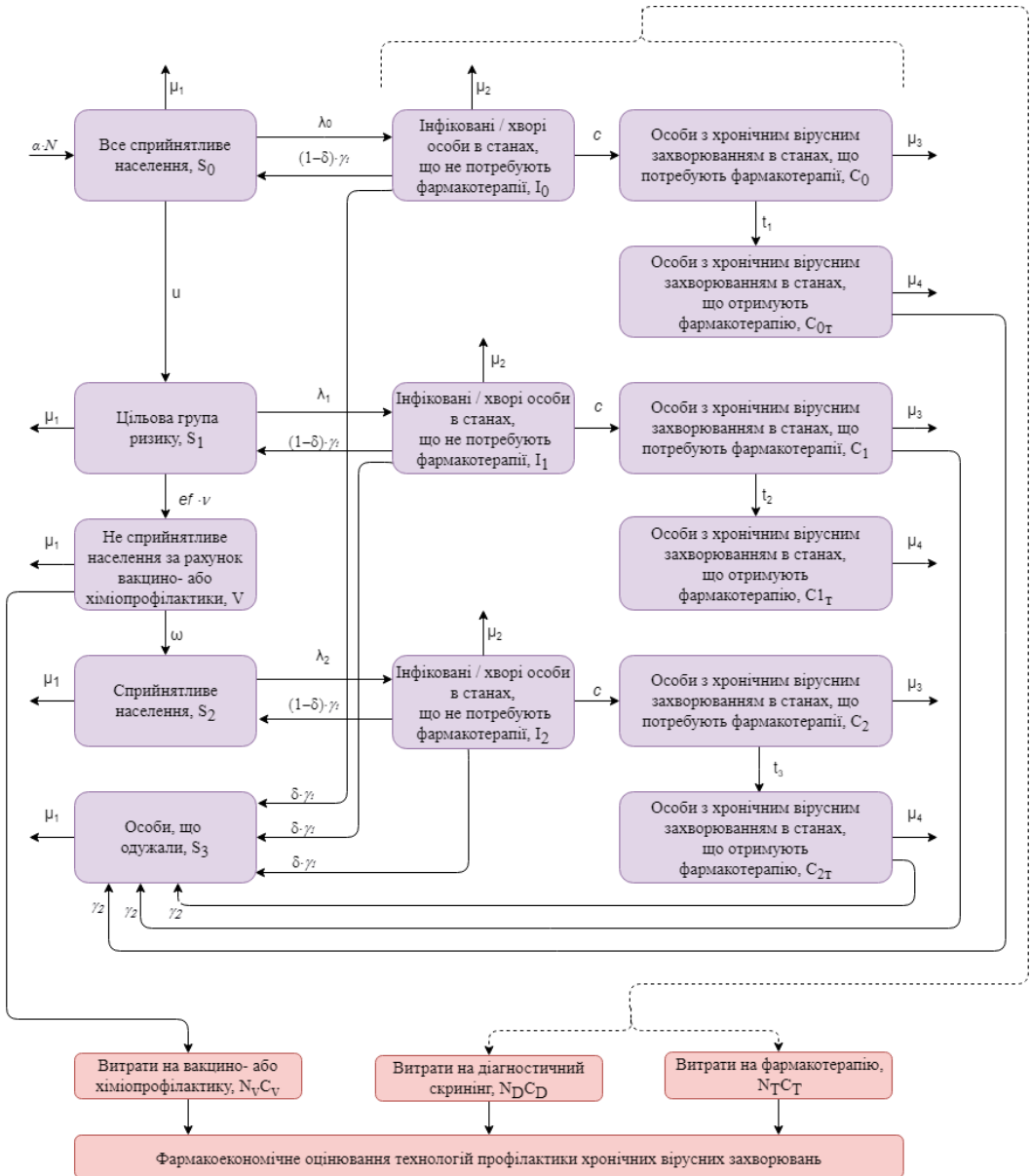


Рис. 3. Концептуальна модель фармакоеконічного оцінювання фармацевтичного забезпечення профілактики хронічних вірусних інфекцій

ня вірусного захворювання та рівня фармацевтичного забезпечення хворих на всіх етапах профілактики. Рівень деталізації в рамках математичної моделі має бути достатнім, щоб точно відслідковувати зміни в структурі населення та характері епідеміологічного процесу вірусної інфекції.

Результати дослідження та обговорення

Фармакоекономічна модель технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій полягає в моделюванні поширення вірусної інфекції в популяції, в якій окремі особи можуть бути віднесені до різних клініко-епідеміологічних класів. Така модель є поєднанням епідеміологічних та клініко-прогностичних підходів, та може бути використана для прогнозування та проведення фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики вірусних інфекцій за загальним зменшенням кількості осіб в певному епідеміологічному класі при застосовуванні медичної технології протягом визначеного періоду часу (рис. 3).

У досліджуваній динамічній системі для зручності сприйняття представляють ранні (I) та пізні (C) стадії хронічного вірусного захворювання з отриманням фармакотерапії або без неї, а також сприйнятливих (S) та вакцинованих (V) осіб та переходи осіб між різними групами з визначеними швидкостями переходу. Така динамічна модель може бути представлена для подальшого аналізу математично відповідною системою рівнянь.

Призначення фармакотерапії є неможливим без попередньо проведеного діагностичного скринінгу та виявлення осіб зі станами захворювання, що потребують усього призначення. Це вимагає побудови окремої аналітичної структури, яка б відображала більш детально перебіг хронічного вірусного захворювання та всі стани, що представляють інтерес для діагностичного скринінгу, проведення фармакотерапії та оцінювання якості життя (ЯЖ) (рис. 4).

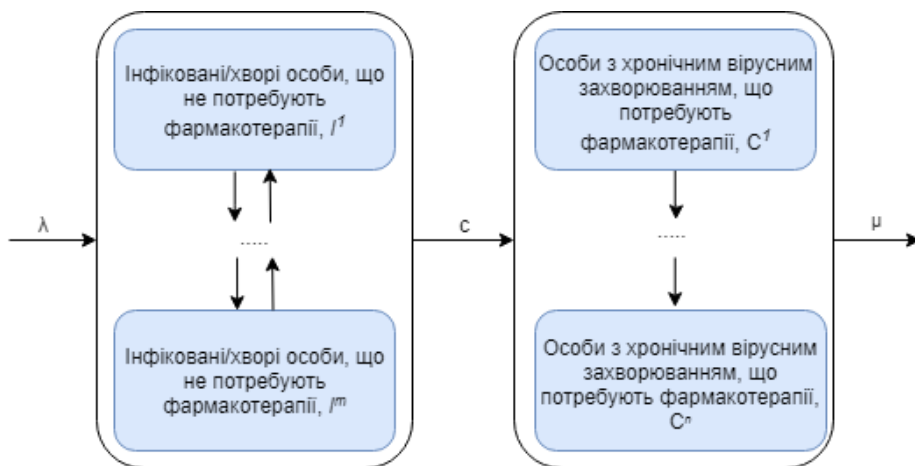


Рис. 4. Концептуальна модель перебігу хронічного вірусного захворювання

Така деталізація розкриває природу можливих переходів між додатковими станами, що представляють діагностичний (I^1, \dots, I^m) або фармакоекономічний інтерес (C^1, \dots, C^n). Формалізація такого процесу можлива за рахунок відповідної матриці переходів, яка визначає частки (I^1, \dots, I^m) серед усіх I , та частки (C^1, \dots, C^n) – серед усіх C .

Проведення скринінгу передбачає діагностику одразу всіх осіб, за результатами якої особи з виявленими станами мають статус діагностованих на певний час або тих, що отримують фармакотерапію (не показано на схемі). Діагностичний статус є

додатковою інформацією, яка дає змогу уточнювати схему діагностичного скринінгу на наступних етапах.

Розроблена концепція дає змогу сформулювати принципи фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Доцільним є використання поняття якості життя (ЯЖ) при оцінюванні корисності досліджуваних технологій. Приймаючи за початкову умову, що якість життя здорової людини дорівнює одиниці, для кожного наступного стану ЯЖ зменшується на величину $r \cdot \text{ЯЖ}$, дорівнюючи тим самим $(1 - r) \cdot \text{ЯЖ}$ для другого стану, $(1 - r)^2 \cdot \text{ЯЖ}$ – для третього і т. д.

Це дає змогу формалізувати коефіцієнт корисності витрат (CUR), мінімізація якого визначає фармакоекономічно обґрунтовані стратегії профілактики хронічних вірусних інфекцій:

$$CUR = \frac{N_V \cdot C_V + N_D \cdot C_D + N_T \cdot C_T}{\text{ЯЖ} \cdot \left(N_S \cdot (1 - r)^0 + N_{I^1} \cdot (1 - r)^1 + \dots + N_{I^m} \cdot (1 - r)^m + \dots + N_{C^1} \cdot (1 - r)^{m+1} + \dots + N_{C^n} \cdot (1 - r)^{m+n} \right)},$$

де N_V , N_D та N_T – кількість вакцинованих, діагностованих та осіб, що отримали фармакотерапію;

C_V , C_D та C_T – витрати на вакцинацію, діагностику та фармакотерапію однієї особи, відповідно;

N_S , N_{I^1} , N_{I^m} , $N_{C^{m+1}}$, ..., $N_{C^{m+n}}$ – кількість осіб у відповідних станах здоров'я.

Висновки

1. Запропоновано принципову аналітичну платформу, яка визначає зв'язок між цільовою групою населення, що підлягає профілактиці, її результатами та ефективністю проміжних та кінцевих результатів. Аналітична платформа представляє загальну концепцію фармакоекономічного оцінювання прямого і непрямого впливу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій на позитивну динаміку клініко-лабораторних показників, зменшення показників захворюваності, смертності та підвищення якості життя.

2. Розроблено алгоритм проведення фармакоекономічного аналізу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій. Визначення найбільш значущих показників є необхідною умовою для проведення фармакоекономічного аналізу. Такими показниками є ефективність технології профілактики – попереджені втрати в будь-якому вираженні, будь-то зниження захворюваності, поширеності, смертності тощо; вартість технологій профілактики – ресурси, необхідні для проведення всіх заходів відповідно до обраного алгоритму профілактики, включаючи витрати, роботу медичного персоналу тощо.

3. Для реалізації запропонованого алгоритму фармакоекономічного аналізу різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій розроблено уніфіковану математичну модель поширення вірусної інфекції в популяції, в якій окремі особи можуть бути віднесені до різних клініко-епідеміологічних класів. Розроблена концепція дає змогу сформулювати принципи фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Доцільним є використання поняття якості життя при оцінюванні корисності досліджуваних технологій, що дає змогу формалізувати коефіцієнт корисності витрат, мінімізація якого визначає фармакоекономічно обґрунтовані стратегії профілактики хронічних вірусних інфекцій.

4. Використання розробленого підходу є перспективним, а інформаційні технології на його основі можуть стати надійним джерелом інформації для підтримки прийняття рішень експертами охорони здоров'я у разі фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій.

Список використаної літератури

1. Петренко В. І. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 4. – С. 5–12.
2. Зайкова Т. В. Стан інформованості жіночого населення щодо сучасних методів профілактики раку шийки матки // Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – №. 4 – С. 38–41.
3. Ланій Ф. І. Огляд світового досвіду вакцинопрофілактики захворювань, асоційованих із вірусом папіломи людини // *Reproductive Endocrinology*. – 2012. – № 8. – С. 30–33. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.30-33>
4. Vorsters A., Arbyn M., Baay M. et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs // *Papillomavirus Research*. – 2017. – V. 4. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.07.001>
5. Gardner E. M., McLees M. P., Steiner J. F. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – V. 52, N 6. – P. 793–800. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq243>
6. Гнатко О. П., Скурятіна Н. Г., Бережна Т. А. Діагностичне значення маркерів проліферації у визначенні ступеня важкості передракових станів шийки матки // *Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2018. – № 1. – С. 153. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8736>
7. Ronco G. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *The lancet*. – 2014. – V. 383, N 9916. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
8. Мудрак І. Г., Заліська О. М. Методика фармакоеконічного аналізу засобів рослинного походження, що використовуються при лікуванні поширених урологічних захворювань в стаціонарі // *Фармац. часопис*. – 2008. – № 2. – С. 23–26. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.2.3065>
9. Соловійов С. О., Ковалюк О. В., Дзюблик І. В., Олійник О. А. Формування методології фармакоеконічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки // *Проблеми військової охорони здоров'я*. – 2015. – Вип. 44 (2). – С. 328–335.

References

1. Petrenko V. I. Suchasnyi pohliad na problemu poiednanoi potriinoi infektsii: tuberkulozu, VIL/SNIDu, hepatytiv V i S // *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. – 2012. – № 4. – S. 5–12.
2. Zaikova T. V. Stan informovanosti zhinochoho naseleння shchodo suchasnykh metodiv profilaktyky raku shyiky matky // *Visn. sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. – 2012. – №. 4 – S. 38–41.
3. Lapii F. I. Ohliad svitovoho dosvidu vaktynoprofilaktyky zakhvoriuvan, asotsiiovanykh iz virusom papilomy liudyny // *Reproductive Endocrinology*. – 2012. – № 8. – S. 30–33. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.8.30-33>
4. Vorsters A., Arbyn M., Baay M. et al. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs // *Papillomavirus Research*. – 2017. – V. 4. – P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2017.07.001>
5. Gardner E. M., McLees M. P., Steiner J. F. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – V. 52, N 6. – P. 793–800. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq243>
6. Hnatko O. P., Skuriatina N. H., Berezhna T. A. Diahnostychnе znachennia markeriv proliferaatsii u vyznachenni stupenia vazhkosti peredrakovykh staniv shyiky matky // *Akt. pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. – 2018. – № 1. – S. 153. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8736>
7. Ronco G. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *The lancet*. – 2014. – V. 383, N 9916. – P. 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7)
8. Mudrak I. H., Zaliska O. M. Metodyka farmakoeconomichnoho analizu zasobiv roslynnoho pokhodzhennia, shcho vykorystovuiutsia pry likuvanni poshyrenykh urolohichnykh zakhvoriuvan v statsionari // *Farmats. chasopys*. – 2008. – № 2. – С. 23–26. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.2.3065>
9. Soloviov S. O., Kovaliuk O. V., Dziublyk I. V., Oliinyk O. A. Formuvannia metodologii farmakoeconomichnoho analizu stratehii skryninhu patolohii-predyktoriv raku shyiky matky // *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia*. – 2015. – Vyp. 44 (2). – S. 328–335.

Надійшла до редакції 1 вересня 2019 р.
Прийнято до друку 20 вересня 2019 р.

С. О. Соловйов (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
І. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
**КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ТЕХНОЛОГІЙ
ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**

Ключові слова: хронічна вірусна інфекція, профілактика, фармакоекономіка, математична модель
А Н О Т А Ц І Я

Впровадження в практику різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій потребує наявності добре обґрунтованих доказів їхньої ефективності, отримання яких можливо з використанням фармакоекономічних методів та моделей, які визначають не тільки ефективність та доцільність впровадження профілактичних технологій, але й соціально-економічні наслідки, пов'язані з цим. У цьому контексті розроблення уніфікованої моделі фармакоекономічного оцінювання медичних технологій на всіх етапах профілактики хронічних вірусних інфекцій є ключовою для реалізації оптимальних стратегій боротьби з ними як для окремих груп, так і для всього населення, розроблення рекомендацій щодо раціонального використання діагностичних тестів та вірусних вакцин, визначення оптимального рівня надання фармацевтичної допомоги пацієнтам.

Мета роботи – розроблення концептуальної моделі фармакоекономічного аналізу технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій.

Проведення фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій є можливим на основі аналітичної платформи, яка визначає зв'язок між цільовою групою населення, що підлягає профілактиці, її результатами та ефективністю проміжних та кінцевих результатів. Виконання фармакоекономічного аналізу технологій профілактики соціально значущих хронічних вірусних інфекцій було запропоновано здійснювати за розробленим алгоритмом.

Для реалізації запропонованого алгоритму фармакоекономічного аналізу різних технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій розроблено уніфіковану модель поширення вірусної інфекції в популяції, в якій окремі особи можуть бути віднесені до різних клініко-епідеміологічних класів. Така модель є поєднанням епідеміологічних та клініко-прогностичних підходів та може бути використана для прогнозування та проведення фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики вірусних інфекцій за загальним зменшенням кількості осіб у певному епідеміологічному класі у разі застосування медичної технології упродовж визначеного періоду часу. Представлена концепція дає змогу сформулювати принципи фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій. Доцільним є використання поняття якості життя при оцінюванні корисності досліджуваних технологій, що дає змогу формалізувати коефіцієнт корисності витрат, мінімізація якого визначає фармакоекономічно обґрунтовані стратегії профілактики хронічних вірусних інфекцій.

Розроблена концепція є перспективною, а інформаційні технології на її основі можуть стати надійним джерелом інформації для підтримки прийняття рішень експертами охорони здоров'я у разі фармакоекономічного оцінювання технологій профілактики хронічних вірусних інфекцій.

С. А. Соловьёв (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
И. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),
В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев*

**КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТЕХНОЛОГИЙ
ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Ключевые слова: хроническая вирусная инфекция, профилактика, фармакоэкономика,
математическая модель

А Н Н О Т А Ц И Я

Внедрение в практику различных технологий профилактики хронических вирусных инфекций требует наличия хорошо обоснованных доказательств их эффективности, получение которых возможно с использованием фармакоэкономических методов и моделей, которые определяют не только эффективность и целесообразность внедрения профилактических технологий, но и социально-экономические последствия, связанные с этим. В этом контексте разработка унифицированной модели фармакоэкономической оценки медицинских технологий на всех этапах профилактики хронических вирусных инфекций является ключевой для реализации оптимальных стратегий борьбы с ними как для отдельных групп, так и для всего населения, разработки рекомендаций по рациональному использованию диагностических тестов и вирусных вакцин, определения оптимального уровня оказания фармацевтической помощи пациентам.

Цель работы – разработка концептуальной модели фармакоэкономического анализа технологий профилактики хронических вирусных инфекций.

Осуществление фармакоэкономической оценки технологий профилактики хронических вирусных инфекций возможно на основе аналитической платформы, которая определяет связь между целевой группой населения, подлежащего профилактике, ее результатами и эффективностью промежуточных

и конечных результатов. Проведение фармакоэкономического анализа технологий профилактики социально значимых хронических вирусных инфекций было предложено выполнять по разработанному алгоритму.

Для реализации предложенного алгоритма фармакоэкономического анализа различных технологий профилактики хронических вирусных инфекций разработана унифицированная модель распространения вирусной инфекции в популяции, в которой отдельные лица могут быть отнесены к различным клинико-эпидемиологическим классам. Такая модель является сочетанием эпидемиологических и клинико-прогностических подходов и может быть использована для прогнозирования и проведения фармакоэкономической оценки технологий профилактики вирусных инфекций по общему уменьшению количества человек в определенном эпидемиологическом классе при применении медицинской технологии в течение определенного периода времени. Представленная концепция позволяет сформулировать принципы фармакоэкономической оценки технологий профилактики хронических вирусных инфекций. Целесообразно использовать понятие качества жизни при оценке полезности исследуемых технологий, что позволяет формализовать коэффициент полезности затрат, минимизация которого определяет фармакоэкономически обоснованные стратегии профилактики хронических вирусных инфекций.

Разработанная концепция является перспективной, а информационные технологии на ее основе могут стать надежным источником информации для поддержки принятия решений экспертами здравоохранения при фармакоэкономической оценке технологий профилактики хронических вирусных инфекций.

S. O. Soloviov (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

I. V. Dziublyk (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. Trokhymchuk (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

CONCEPTUAL FOUNDATIONS OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF PREVENTION TECHNOLOGIES OF CHRONIC VIRAL INFECTIONS

Key words: chronic viral infection, prevention, pharmacoeconomics, mathematical model

A B S T R A C T

The introduction of various technologies for the prevention of chronic viral infections into practice requires well-founded evidence of their effectiveness, which can be obtained using pharmacoeconomic methods and models that determine not only the effectiveness and feasibility of introducing preventive technologies, but also the socio-economic associated consequences. In this context, the development of a unified model for the pharmacoeconomic evaluation of medical technologies at all stages of the prevention of chronic viral infections is key to implementing optimal strategies for combating them for both individual groups and the entire population, developing recommendations for the rational use of diagnostic tests and viral vaccines, and determining the optimal level of pharmaceutical care for patients.

The aim of the work – development of a conceptual model of pharmacoeconomic analysis of technologies for the prevention of chronic viral infections.

Pharmacoeconomic evaluation of technologies for the prevention of chronic viral infections is possible on the basis of an analytical platform that determines the relationship between the target population to be prevented, and the effectiveness of intermediate and final results. The pharmacoeconomic analysis of technologies for the prevention of socially significant chronic viral infections was proposed to be carried out according to the developed algorithm.

Implementation of the proposed algorithm for pharmacoeconomic analysis of various technologies for the prevention of chronic viral infections was based on developed unified model of the spread of viral infection in the population, where individuals can be assigned to different clinical and epidemiological classes. This model was a combination of epidemiological and clinical prognostic approaches and can be used to predict and conduct pharmacoeconomic assessment of viral infection prevention technologies with a general decrease in the number of people in a particular epidemiological class when applying medical technology for a certain period of time. The presented concept allows to formulate the principles of pharmacoeconomic evaluation of technologies for the prevention of chronic viral infections. It was advisable to use the concept of quality of life in assessing the usefulness of the technologies under study, which allows to formalize the cost-utility coefficient, minimization of which determines pharmacoeconomic reasonable strategies for the prevention of chronic viral infections.

The developed concept is promising, and information technologies based on it can become a reliable source of information to support decision-making by health experts in the pharmacoeconomic evaluation of technologies for the prevention of chronic viral infections.

Електронна адреса для листування з авторами: soloviov.ntape@gmail.com

(Соловійов С. О.)

Л. Г. ЮРКОВСЬКА (<http://orcid.org/0000-0002-2695-5433>),В. В. КРАСНОВ (<http://orcid.org/0000-0002-5967-9260>), д-р мед. наук, канд. пед. наук, проф.,С. Г. УБОГОВ (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), канд. фарм. наук, доцент
*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ***ПРАВОВІ ТА ЕТИЧНІ ОСНОВИ ВЗАЄМОДІЇ ПРОВІЗОРІВ ТА ЛІКАРІВ
ІЗ СУБ'ЄКТАМИ ГРОМАДСЬКОГО КОНТРОЛЮ ЗА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯМ
ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕТАПАХ ЇХ РЕАЛІЗАЦІЇ І
МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ****Ключові слова:** правові основи, етичні основи, громадський контроль, суб'єкти громадського контролю, лікарські засоби, забезпечення якості, реалізація і медичне застосуванняL. H. YURKOVSKA (<http://orcid.org/0000-0002-2695-5433>),V. V. KRASNOV (<http://orcid.org/0000-0002-5967-9260>),S. H. UBOHOV (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>)*Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv***LEGAL AND ETHICAL BASIS OF THE INTERACTION OF PROVIDORS (DOCTORS)
WITH PUBLIC CONTROL SUBJECTS OF THE QUALITY ASSURANCE OF
MEDICINES AT THE STAGES OF THEIR SALE AND MEDICAL USE****Key words:** legal basis, ethical basis, public control, subjects of public control, medicines, quality assurance, sale and medical use

Сучасний вітчизняний громадський активізм як явище, яке набуло розповсюдження відносно нещодавно, створює нові виклики для фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Так, різного роду громадські активісти, серед яких можуть бути представники громадських організацій, політичних партій, засобів масової інформації та просто небайдужі особи, які не входять до жодних громадських утворень, можуть здійснювати раптові візити до аптечних та лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) із метою громадського контролю щодо забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ), запобігання реалізації і медичному застосуванню незареєстрованих в Україні чи фальсифікованих ЛЗ тощо. До належної взаємодії з громадськими контролерами керівники та працівники аптек і ЛПЗ готові не завжди, що може створювати численні непорозуміння, конфлікти та, навіть, силові протистояння. Зазначене зумовлює актуальність теми роботи.

Питання нормативного регулювання державного контролю якості ЛЗ протягом останніх десятиліть неодноразово потрапляли у фокус прискіпливої наукової уваги. Водночас, правові та етичні аспекти взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами громадського контролю за забезпеченням якості ЛЗ залишаються недостатньо дослідженими, що, у свою чергу, спричинює дефіцит обізнаності зі зазначених питань у провізорів та лікарів, а отже і помилки під час взаємодії із представниками громадських організацій, засобів масової інформації чи громадськими активістами. Грубі помилки можуть містити склад правопорушення та тягнути за собою юридичну відповідальність провізорів чи лікарів (дисциплінарну, адміністративну, цивільно-правову чи, навіть, кримінальну).

Метою роботи є наукове обґрунтування правових та етичних основ взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами громадського контролю (ГК) за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації і медичного застосування в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Для отримання результатів роботи було використано бібліосемантичний, формально-логічний та структурно-функціональний методи дослідження нормативно-правових, нормативно-етичних, доктринальних та публіцистичних джерел з обраного тематичного напрямку. Також у роботі було використано методи порівняльно-правового та техніко-юридичного аналізу для аналітичного обґрунтування правових та етичних основ взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами ГК за забезпеченням якості ЛЗ на відповідних етапах життєвого циклу ЛЗ.

Результати дослідження та обговорення

Правову основу здійснення ГК закладають норми Конституції України. Йдеться, зокрема, про конституційні приписи, відповідно до яких: держава відповідає перед людиною за свою діяльність (ч. 2 ст. 3); носієм суверенітету і єдиним джерелом влади в Україні є народ (ч. 2 ст. 5); право визначати і змінювати конституційний лад в Україні належить виключно народові і не може бути узурповано державою, її органами або посадовими особами (ч. 3 ст. 5); кожен має право вільно збирати, зберігати, використовувати і поширювати інформацію усно, письмово або в інший спосіб – на свій вибір (ч. 2 ст. 34); громадяни мають право на свободу об'єднання у політичні партії та громадські організації для здійснення і захисту своїх прав і свобод та задоволення політичних, економічних, соціальних, культурних та інших інтересів (ч. 1 ст. 36); громадяни мають право на участь у професійних спілках із метою захисту своїх трудових і соціально-економічних прав та інтересів (ч. 3 ст. 36); громадяни мають право брати участь в управлінні державними справами, у всеукраїнському та місцевих референдумах, вільно обирати і бути обраними до органів державної влади та органів місцевого самоврядування (ч. 1 ст. 38); громадяни мають право збиратися мирно, без зброї і проводити збори, мітинги, походи і демонстрації, про проведення яких завчасно сповіщаються органи виконавчої влади чи органи місцевого самоврядування (ч. 1 ст. 39); усі мають право направляти індивідуальні чи колективні письмові звернення або особисто звертатися до органів державної влади, органів місцевого самоврядування та посадових і службових осіб цих органів, що зобов'язані розглянути звернення і дати обґрунтовану відповідь у встановлений законом строк (ст. 40) [1, 2].

Отже, Конституція України встановлює правові основи ГК в Україні, проте не визначає та не може визначати більш конкретні правові норми, які стосуються суб'єктів, об'єктів, видів, форм, правових та етичних механізмів здійснення ГК, зокрема ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації і медичного застосування. Відповідно, для з'ясування правових та етичних основ, правових та етичних форм взаємодії провізорів (лікарів) із суб'єктами ГК за забезпеченням якості ЛЗ на вказаних етапах життєвого циклу ЛЗ слід аналізувати досить розрізнені нормативно-правові та етико-нормативні джерела.

Існує чимало розбіжностей у наукових уявленнях про форми ГК, про їх ефективність у різних галузях. Так, можна виділити найдієвіші форми ГК за діяльністю органів місцевого самоврядування, такі як: громадські слухання, громадська експертиза, громадський моніторинг, діяльність громадських рад, місцеві ініціативи, громадський медіаконтроль. Інноваційними формами ГК за діяльністю органів місцевого самоврядування є: електронні петиції, електронні консультації з громадськістю, висловлення громадської думки в режимі онлайн [3].

Окрім того, постанова Кабінету Міністрів України «Про забезпечення участі громадянської у формуванні та реалізації державної політики» від 03 листопада 2010 р. № 996 встановлює, що консультації з громадськістю проводяться у формі публічного громадського обговорення, електронних консультацій з громадськістю (безпосередні форми) та вивчення громадської думки (опосередкована форма), а робота громад-

ських рад при органах виконавчої влади включає у себе такі форми роботи як громадський моніторинг, громадська експертиза тощо [4].

Щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, на сьогодні найбільш наближеними до робочих місць провізорів та лікарів є такі форми ГК, як громадський медіаконтроль та громадський моніторинг.

ЗМІ здійснюють громадський контроль через проведення журналістських розслідувань із подальшим висвітленням їх результатів для широкого загалу. Розслідування – метод роботи журналіста, що об'єднує всі методи збору інформації (спостереження, інтерв'ю, аналіз документів), заснований на роботі з численними джерелами, ретельному аналізі, порівнянні, пошуку протиріч і прихованих відомостей із метою оприлюднення інформації, що становить суспільний інтерес [3].

Нерідко фармацевтичний та медичний персонал під час візиту у аптечний заклад чи ЛПЗ журналістів демонструє розгубленість, низьку мотивацію до співпраці, невисокі комунікативні якості. Причини такої неналежної поведінки криються, передусім, у незнанні правових меж надання представникам ЗМІ тієї чи іншої інформації, правових механізмів взаємодії з журналістами, а, відповідно, і у невмінні такими правовими механізмами правильно користуватися у конкретній практичній ситуації.

Правові механізми взаємодії провізорів і журналістів визначаються, як уже згадувалося, Конституцією України (зокрема ст.ст. 15, 34) [2] та двома групами регулятивних нормативно-правових актів. До першої групи належать законодавчі акти, що встановлюють правові засади журналістської діяльності в Україні. Серед них: ЗУ «Про інформацію», ЗУ «Про телебачення і радіомовлення», ЗУ «Про друковані засоби масової інформації (пресу) в Україні», ЗУ «Про інформаційні агентства», ЗУ «Про державну підтримку засобів масової інформації та соціальний захист журналістів», ЗУ «Про порядок висвітлення діяльності органів державної влади та органів місцевого самоврядування в Україні засобами масової інформації» тощо.

До другої групи належать нормативні акти, що визначають правові основи професійної трудової діяльності фармацевтичних працівників та роботи аптечних закладів та ЗОЗ, зокрема: ЗУ «Основи законодавства України про охорону здоров'я», ЗУ «Про лікарські засоби», ЗУ «Про захист прав споживачів», Кодекс законів про працю України, ЗУ «Про охорону праці», а також статут аптечного закладу чи ЗОЗ, правила внутрішнього розпорядку закладу, колективний договір у конкретному закладі, положення про структурний підрозділ закладу, посадова інструкція та функціональні обов'язки працівника тощо.

Аналіз цих груп нормативних актів дає змогу визначити їх певну колізійність, що ускладнює практику взаємодії між провізорами та журналістами, призводить до конфліктних ситуацій, які можуть неоднозначно оцінюватись як з етичної, так і з юридичної точки зору.

Окрім регулятивних норм, чинне законодавство встановлює істотну кількість охоронних та захисних механізмів, покликаних забезпечити професійні права журналістів щодо вільного збирання, зберігання, використання і поширення інформації. Так, Кримінальний кодекс України передбачає кримінальну відповідальність за перешкоджання законній професійній діяльності журналістів (ст. 171), погрозу або насильство щодо журналіста (ст. 345-1), умисне знищення або пошкодження майна журналіста (ст. 347-1), посягання на життя журналіста (ст. 348-1), захоплення журналіста як заручника (ст. 349-1) [5].

Таким чином, перешкоджати законній професійній діяльності журналістів у будь-який спосіб законом заборонено. Навпаки, слід сприяти журналістам у отриманні ними інформації у аптечних закладах та інших ЗОЗ. Проте законодавчі джерела не визначають конкретні способи та обсяги вказаного сприяння законній діяльності

журналістів, визначаючи лише певні змістові межі інформації, яка може бути публічно поширеною, та окремі вимоги до порядку її поширення.

Так, ЗУ «Про інформацію» у абз. 2 ч. 1 ст. 5 визначає, що реалізація права на інформацію не має порушувати громадські, політичні, економічні, соціальні, духовні, екологічні та інші права, свободи і законні інтереси інших громадян, права та інтереси юридичних осіб [6].

На практиці вказане означає, що впродовж взаємодії з журналістом провізор (лікар) має обирати такі тактики поведінки, аби не порушити не тільки професійні права журналіста, але й власні трудові та професійні права, права пацієнтів та хворих, права клієнтів (відвідувачів) аптечного закладу чи ЛПЗ, особистісні, трудові та професійні права своїх колег, а також законні права та інтереси самого закладу.

Наприклад, таким порушенням може бути відмова у наданні сприяння журналістам у отриманні публічної інформації у розумінні ЗУ «Про доступ до публічної інформації» [7]. Водночас, буде визнано порушенням розголошення у неправомірний спосіб інформації з обмеженим доступом, до якої згідно з ч. 1 ст. 21 ЗУ «Про інформацію» віднесено конфіденційну, таємну та службову інформацію [6].

Етичні основи взаємодії провізорів та представників ЗМІ визначаються загальноприйнятими етичними нормами, джерелами професійної фармацевтичної (медичної) етики та джерелами професійної етики журналістів.

Так, Етичний кодекс фармацевтичних працівників України у абз. 5 розділу I визначає, що професійна етика фармацевтичного працівника ґрунтується на принципах законності, професіоналізму та компетентності, об'єктивності та чесності, партнерства та незалежності, гуманності, конфіденційності та індивідуального підходу до кожного пацієнта [8]. У п. 7.2. Етичний кодекс встановлює, що надання фармацевтичної інформації у професійних та публічних виданнях, будь-яких ЗМІ, виступах фармацевтичних працівників на наукових форумах в умовах професійної та практичної діяльності має здійснюватися з дотриманням етичних норм та правил, уникаючи проявів реклами, самореклами, недобросовісної конкуренції [8].

Більш докладні алгоритми правомірної та етичної взаємодії між провізорами (лікарями) та ЗМІ як суб'єктами ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації і медичного застосування слід визначати за результатами подальшого сукупного аналізу етичних норм та чинних законодавчих джерел.

Ще однією формою ГК щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, яка сьогодні розвивається в Україні, є громадський моніторинг.

Громадський моніторинг є засобом спостереження, відстеження загальних тенденцій та змін, що відбуваються в суспільстві. В рамках громадського моніторингу одержання даних завжди цілеспрямоване й усвідомлюване (як правило, воно набуває форми спостереження). Крім того, воно передбачає не тільки отримання, але й спеціальний відбір інформації з метою її використання відповідно до цілей громадського моніторингу. Предмет аналізу складає діяльність, що відбулась, відбувається в теперішньому часі та відбудеться в майбутньому. Громадський моніторинг є формою громадського контролю, що передбачає триваючий в часі процес перевірок та аналізу, тому суб'єкт його проведення також має бути постійним і стабільним [3].

У фармацевтичному секторі вітчизняної галузі охорони здоров'я здійснення громадського моніторингу можна і слід очікувати, передусім, від діючих професійних фармацевтичних громадських організацій. Їх робота за результатами окремих соціологічних досліджень визнається респондентами (опитаними у 2011–2012 рр. і 2015–2016 рр. керівниками та спеціалістами фармацевтичного сектора) як ефективна, але з окремими проблемами: низький вплив асоціацій на органи державного управління та кадрову політику у фармації [9].

Водночас, досить новим явищем для практики діяльності аптечних закладів та ЛПЗ слід визнати їх відвідування з метою громадського моніторингу громадськими активістами, які можуть як належати до певних громадських організацій, так і бути цілком самостійними і незалежними суб'єктами. Правові та етичні механізми взаємодії з громадськими активістами на сьогодні залишаються найбільш невизначеними порівняно з іншими суб'єктами ГК.

Сьогодні у чинному законодавстві України відсутні чітке нормативне визначення поняття «громадський активіст» чи будь-які вимоги до осіб, які претендують на такий статус. Відповідно, громадським активістом може вважатися будь-яка особа, яка так себе позиціонує та активно здійснює свою діяльність у напрямі, наприклад у досліджуваних практичних ситуаціях ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації і медичного застосування.

Провізорам (лікарям) впродовж взаємодії з громадськими активістами, незалежно від порушених ними питань, слід керуватися, крім ЗУ «Про лікарські засоби» [10], наказів МОЗ України та інших законодавчих фармацевтичних джерел, Етичним кодексом фармацевтичних працівників України [8], а також положеннями ЗУ «Про інформацію», ЗУ «Про доступ до публічної інформації», ЗУ «Про захист персональних даних», ЗУ «Про звернення громадян» тощо.

Наприклад, слід пам'ятати, що згідно зі ст. 5 ЗУ «Про звернення громадян» громадські активісти можуть звернутися у будь-який ЗОЗ індивідуально чи групою осіб (колективно), усно чи письмово, особисто чи через засоби зв'язку (поштою, з використанням мережі інтернет, засобів електронного зв'язку) [11].

Незалежно від форми звернення чи способу його подачі вказаний ЗУ у ст. 7 встановлює заборону відмови в прийнятті та розгляді звернення з посиланням на політичні погляди, партійну належність, стать, вік, віросповідання, національність громадянина, незнання мови звернення [11].

Якщо питання, порушені в одержаному зверненні, не входять до повноважень ЗОЗ чи його посадових осіб, воно в термін не більше п'яти днів пересилається ними за належністю відповідному органу чи посадовій особі, про що повідомляється громадянину, який подав звернення [11].

ЗУ «Про запобігання корупції» у ст.ст. 37–44 містить законодавчі вимоги до правил етичної поведінки, зокрема вимоги щодо нерозголошення певних видів інформації (ст. 43), для посадових осіб юридичних осіб публічного права [12]. В контексті цього дослідження – це провізори (лікарі), працевлаштовані у ЗОЗ державної та комунальної форм власності.

І це далеко не повний перелік законодавчих норм, яких слід дотримуватися провізорам (лікарям) упродовж взаємодії з громадськими активістами.

Щодо суто етичних основ вказаної взаємодії у п. 2.4. Етичний кодекс фармацевтичних працівників встановлює, що з метою розвитку галузі охорони здоров'я, зокрема фармацевтичного сектора, а також підвищення іміджу професії, фармацевтичні працівники мають брати активну участь у діяльності національних і міжнародних громадських та професійних організацій, сприяти вдосконаленню нормативно-правової бази фармацевтичного сектора галузі, займати активну громадську позицію [8].

У п. 9.2. Етичний кодекс визначає, що життєва позиція, весь трудовий шлях, будь-яка діяльність фармацевтичного працівника мають сприяти підвищенню престижності професії, збереженню та примноженню її кращих традицій [8].

Таким чином, Етичний кодекс фармацевтичних працівників спонукає останніх до активної громадської діяльності, а отже закладає етичні підвалини для здійснення громадського активізму, зокрема і ГК за забезпеченням якості ЛЗ, самими провізорами не тільки на робочому місці, а й поза ним у вільний від основної роботи час.

Окрім формалізованої законодавчої та етико-нормативної основи, ГК щодо забезпечення якості ЛЗ потребує належним чином сформованих правових та етичних компетентностей як у провізорів (лікарів), які на робочих місцях взаємодіють із різного роду громадськими контролерами, так і у самих громадських контролерів – представників ЗМІ, громадських організацій чи будь-яких інших громадських активістів, якими можуть виступати і самі провізори чи лікарі.

У зв'язку зі зазначеним, вважаємо перспективним напрямом вдосконалення правових та етичних механізмів здійснення ГК щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації та медичного застосування не тільки розвиток спеціального нормативно-правового та етико-нормативного підґрунтя цього виду діяльності, але й запровадження спеціалізованого навчання щодо оволодіння відповідними правовими та етичними компетентностями як для провізорів (лікарів) для втілення вказаних компетентностей на робочих місцях, так і для громадських контролерів, якими можуть бути, серед інших, і самі провізори чи лікарі.

Здійснювати вказаний вид навчання видається найбільш доцільним на базі закладів чи факультетів післядипломної освіти сфери охорони здоров'я, а обов'язковим таке навчання можна зробити регуляторним шляхом (наказом МОЗ України) через запровадження постаті громадських інспекторів забезпечення якості ЛЗ.

Громадські інспектори як суб'єкти ГК в Україні представлені, наприклад, у природоохоронній галузі [13]. Зрозуміло, не можна прямо і безпосередньо переносити досвід нормативно-правового та етико-нормативного впорядкування суспільних відносин щодо ГК у будь-якій сфері у таку особливу галузь як охорона здоров'я та, зокрема, у її фармацевтичний сектор. Водночас, започаткування нормативно впорядкованого інституту громадських інспекцій щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, які будуть здійснювати фахові особи – громадські інспектори, що пройшли вищезазначене навчання та мають належні правові та етичні компетентності, дасть змогу перетворити ГК із набору фрагментарних, різноспрямованих, розбіжних, почасти заангажованих та малоефективних заходів на постійно діючий, ефективний, незалежний інструмент, що відповідає загальносуспільним інтересам та приносить користь усім учасникам фармацевтичних та медичних відносин.

Висновки

1. Найбільш наближеними до робочих місць провізорів та лікарів є такі форми ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації і медичного застосування як громадський медіаконтроль та громадський моніторинг.

2. Правові засади взаємодії провізорів (лікарів) та журналістів, як суб'єктів ГК за забезпеченням якості ЛЗ у формі громадського медіаконтролю, визначаються Конституцією України, розрізненими групами регулятивного та охоронного законодавства. Провізору (лікарю) слід сприяти журналістам у отриманні ними інформації в аптечних закладах та ЛПЗ, проте спосіб та обсяги такого сприяння визначаються законодавством та потребують подальшого дослідження. Етичні основи взаємодії провізорів (лікарів) та представників ЗМІ визначаються загальноприйнятими етичними нормами, джерелами професійної фармацевтичної (медичної) етики, джерелами професійної етики журналістів. Конкретизовані алгоритми правомірної та етичної взаємодії провізорів (лікарів) та журналістів як суб'єктів ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації та медичного застосування потребують подальшого дослідження.

3. На цей час у чинному законодавстві України відсутні окремі чи спеціальні вимоги, які б визначали механізм взаємодії провізорів (лікарів) із громадськими активістами, які здійснюють ГК за забезпеченням якості ЛЗ на етапах їх реалізації та

медичного застосування, передусім, у формі громадського моніторингу. Алгоритми правомірної та етичної поведінки провізорів (лікарів) у таких випадках потребують подальшого розроблення, ґрунтуючись на загальних законодавчих положеннях, дже-релах професійної фармацевтичної етики, які спонукають і фармацевтичних праців-ників до активної громадської позиції.

4. Вважаємо перспективним напрямом вдосконалення правових та етичних меха-нізмів здійснення ГК щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах їх реалізації та медично-го застосування створення спеціальної законодавчої та етико-нормативної бази цього виду діяльності, а також запровадження спеціалізованого навчання щодо оволодіння відповідними правовими та етичними компетентностями для провізорів (лікарів) і для громадських контролерів, якими можуть виступати як провізори (лікарі), так і будь-які інші небайдужі особи.

5. Впровадження інституту громадських інспекцій щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, що будуть здійснюватися громадськи-ми інспекторами, які пройшли вищевказане навчання, дасть змогу перетворити ГК на постійно діючий та ефективний інструмент, який відповідає загальносуспільним інтересам та сприяє розвитку фармацевтичного сектора вітчизняної галузі охорони здоров'я.

Список використаної літератури

1. *Косінов С. А.* Суб'єкти громадського контролю // Проблеми законності. – 2015. – Вип. 129. – С. 10–19. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pz_2015_129_4
2. Конституція України : Закон України від 28 черв. 1996 р. № 254к/96-ВР (зі змінами і доповн., у редакції від 21 лют. 2019 р.) // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 30. – Ст. 141. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>
3. *Касяненко С. В.* Теоретико-правова характеристика форм громадського контролю за діяльністю органів місцевого самоврядування // Наук. вісн. Дніпропетровського держ. ун-ту внутрішніх справ. – 2017. – № 4 (89). – С. 71–79. URL: <http://er.dduvs.in.ua/handle/123456789/1781>
4. Про забезпечення участі громадськості у формуванні та реалізації державної політики : постано-ва Кабінету Міністрів України від 03 листоп. 2010 р. № 996 (зі змінами і доповн., у редакції від 07 трав. 2019 р.) // Офіційний вісник України. – 2010. – № 84. – Ст. 2945. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/996-2010-%D0%BF>
5. Кримінальний кодекс України : Закон України від 05 квіт. 2001 р. № 2341-III (зі змінами і доповн., у редакції від 26 лют. 2019 р.) // Відомості Верховної Ради України. – 2001. – № 25–26. – Ст. 131. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
6. Про інформацію : Закон України від 04 жовт. 1992 р. № 2657-XII (зі змінами і доповн., у редакції від 01 січ. 2017 р.) // Там само. – 1992. – № 48. – Ст. 650. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>
7. Про доступ до публічної інформації : Закон України від 13 січ. 2011 р. № 2939-VI (зі змінами і доповн., у редакції від 01 трав. 2015 р.) // Там само. – 2011. – № 32. – Ст. 314. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2939-17>
8. Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. – Харків: НфаУ, Золоті сторінки, 2010. – 16 с.
9. *Сушарина І. В., Немченко А. С., Хоменко В. М.* Оцінювання ефективності діяльності фармацев-тичних громадських організацій із використанням анкетного опитування фахівців // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 11–19.
10. Про лікарські засоби : Закон України від 04 квіт. 1996 р. № 123/96-ВР (зі змінами і доповн., у ре-дакції від 04 листоп. 2018 р.) // Відомості Верховної Ради України. – 1996. – № 22. – Ст. 86. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
11. Про звернення громадян : Закон України від 02 жовт. 1996 р. № 393/96-ВР (зі змінами і доповн., у редакції від 11 жовт. 2018 р.) // Там само. – 1996. – № 47. – Ст. 256. URL: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/393/96-%D0%B2%D1%80>
12. Про запобігання корупції : Закон України від 14 жовт. 2014 р. № 1700-VII (зі змінами і доповн., у редакції від 06 черв. 2019 р.) // Там само. – 2014. – № 49. – Ст. 2056. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>
13. Про затвердження Положення про громадських інспекторів з охорони довкілля : наказ Мініс-терства екології та природних ресурсів України від 27 лют. 2002 р. № 88 (зі змінами і доповн., у редакції від 06 лип. 2012 р.) // Офіційний вісник України. – 2002. – № 12. – Ст. 631. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0276-02>

References

1. *Kosinov S. A.* Subiekty hromadskoho kontroliu // *Problemy zakonnosti.* – 2015. – Vyp. 129. – S. 10–19. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pz_2015_129_4
2. Konstytutsiia Ukrainy : Zakon Ukrainy vid 28 cherv. 1996 r. № 254k/96-VR (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 21 liut. 2019 r.) // *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.* – 1996. – № 30. – St. 141. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>
3. *Kasianenko Ye. V.* Teoretyko-pravova kharakterystyka form hromadskoho kontroliu za diialnistiu orhaniv mistsevoho samovriaduvannia // *Nauk. visn. Dnipropetrovskoho derzh. un-tu vnutrishnikh sprav.* – 2017. – № 4 (89). – S. 71–79. URL: <http://er.dduvs.in.ua/handle/123456789/1781>
4. Pro zabezpechennia uchasti hromadskosti u formuvanni ta realizatsii derzhavnoi polityky : postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 03 lystop. 2010 r. № 996 (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 07 trav. 2019 r.) // *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy.* – 2010. – № 84. – St. 2945. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/996-2010-%D0%BF>
5. Kryminalnyi kodeks Ukrainy : Zakon Ukrainy vid 05 kvit. 2001 r. № 2341-III (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 26 liut. 2019 r.) // *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.* – 2001. – № 25–26. – St. 131. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14>
6. Pro informatsiiu : Zakon Ukrainy vid 04 zhovt. 1992 r. № 2657-XII (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 01 sich. 2017 r.) // *Tam samo.* – 1992. – № 48. – St. 650. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>
7. Pro dostup do publichnoi informatsii: Zakon Ukrainy vid 13 sich. 2011 r. № 2939-VI (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 01 trav. 2015 r.) // *Tam samo.* – 2011. – № 32. – St. 314. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2939-17>
8. Etychnyi kodeks farmatsevtichnykh pratsivnykiv Ukrainy. – Kharkiv: NfaU, Zoloti storinky, 2010. – 16 s.
9. *Susharyna I. V., Nemchenko A. S., Khomenko V. M.* Otsiniuvannia efektyvnosti diialnosti farmatsevtichnykh hromadskykh orhanizatsii iz vykorystanniam anketnoho opytuvannia fakhivtsiv // *Farmats. i zh.* – 2017. – № 1. – S. 11–19.
10. Pro likarski zasoby : Zakon Ukrainy vid 04 kvit. 1996 r. № 123/96-VR (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 04 lystop. 2018 r.) // *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.* – 1996. – № 22. – St. 86. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
11. Pro zvernennia hromadian : Zakon Ukrainy vid 02 zhovt. 1996 r. № 393/96-VR (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 11 zhovt. 2018 r.) // *Tam samo.* – 1996. – № 47. – St. 256. URL: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/393/96-%D0%B2%D1%80>
12. Pro zapobihannia koruptsii : Zakon Ukrainy vid 14 zhovt. 2014 r. № 1700-VII (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 06 cherv. 2019 r.) // *Tam samo.* – 2014. – № 49. – St. 2056. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18>
13. Pro zatverdzhennia Polozhennia pro hromadskykh inspektoriv z okhorony dovkillia : nakaz Ministerstva ekolohii ta pryrodnykh resursiv Ukrainy vid 27 liut. 2002 r. № 88 (zi zminamy i dopovn., u redaktsii vid 06 lyp. 2012 r.) // *Ofitsiinyi visnyk Ukrainy.* – 2002. – № 12. – St. 631. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0276-02>

Надійшла до редакції 26 червня 2019 р.
Прийнято до друку 16 липня 2019 р.

Л. Г. Юрковська (<http://orcid.org/0000-0002-2695-5433>),

В. В. Краснов (<http://orcid.org/0000-0002-5967-9260>),

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ПРАВОВІ ТА ЕТИЧНІ ОСНОВИ ВЗАЄМОДІЇ ПРОВІЗОРІВ ТА ЛІКАРІВ ІЗ СУБ'ЄКТАМИ ГРОМАДСЬКОГО КОНТРОЛЮ ЗА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯМ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕТАПАХ ЇХ РЕАЛІЗАЦІЇ І МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Ключові слова: правові основи, етичні основи, громадський контроль, суб'єкти громадського контролю, лікарські засоби, забезпечення якості, реалізація і медичне застосування

А Н О Т А Ц І Я

Сучасний вітчизняний громадський активізм як явище, яке набуло розповсюдження відносно нещодавно, створює нові виклики для фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Правові та етичні аспекти взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами громадського контролю за забезпеченням якості лікарських засобів залишаються недостатньо дослідженими, що спричинює дефіцит обізнаності із зазначених питань у провізорів та лікарів, а отже і помилки під час взаємодії із представниками громадських організацій, ЗМІ чи громадськими активістами.

Метою роботи стало наукове обґрунтування правових та етичних основ взаємодії провізорів та лікарів із суб'єктами громадського контролю за забезпеченням якості лікарських засобів на етапах їх реалізації і медичного застосування в Україні.

Для отримання результатів роботи було використано бібліосемантичний, формально-логічний та структурно-функціональний методи, методи порівняльно-правового та техніко-юридичного аналізу нормативно-правових, нормативно-етичних, доктринальних та публіцистичних джерел з обраного напрямку.

У роботі визначено громадський медіаконтроль та громадський моніторинг як найбільш наближені до робочих місць провізорів та лікарів форми громадського контролю за забезпеченням якості лікарських засобів на етапах їх реалізації і медичного застосування.

Встановлено, що правові засади взаємодії провізорів (лікарів) та журналістів, як суб'єктів громадського медіаконтролю, визначаються Конституцією України, розрізненими групами регулятивного та охоронного законодавства. Етичні основи такої взаємодії визначаються загальноприйнятими етичними нормами, джерелами професійної фармацевтичної (медичної) етики, джерелами професійної етики журналістів.

Також з'ясовано, що на сьогодні у чинному законодавстві України відсутні окремі чи спеціальні вимоги, які б визначали механізм взаємодії провізорів (лікарів) із громадськими активістами, які здійснюють відповідний громадський контроль у формі громадського моніторингу. Визначено, що конкретизовані алгоритми правомірної та етичної взаємодії провізорів (лікарів) із журналістами та громадськими активістами, як суб'єктами громадського контролю за забезпеченням якості лікарських засобів на етапах їх реалізації та медичного застосування, потребують подальшого дослідження.

У роботі запропоновано перспективні напрями вдосконалення правових та етичних механізмів здійснення громадського контролю за забезпеченням якості лікарських засобів на етапах їх реалізації та медичного застосування шляхом створення спеціальної законодавчої та етико-нормативної бази цього виду діяльності; запровадження спеціалізованого навчання щодо оволодіння відповідними правовими та етичними компетентностями для провізорів (лікарів) і для громадських контролерів, якими можуть виступати як провізори (лікарі), так і будь-які інші небайдужі особи; впровадження інституту громадських інспекцій щодо забезпечення якості лікарських засобів на вказаних етапах їх життєвого циклу, що будуть здійснювати громадські інспектори, які пройшли зазначене навчання.

Л. Г. Юрковская (<http://orcid.org/0000-0002-2695-5433>),

В. В. Краснов (<http://orcid.org/0000-0002-5967-9260>),

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
**ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОВИЗОРОВ И ВРАЧЕЙ
С СУБЪЕКТАМИ ОБЩЕСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ЗА ОБЕСПЕЧЕНИЕМ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЭТАПАХ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ И МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ**

Ключевые слова: правовые основы, этические основы, общественный контроль, субъекты общественного контроля, лекарственные средства, обеспечение качества, реализация и медицинское применение

А Н Н О Т А Ц И Я

Современный отечественный общественный активизм как явление, которое получило распространение относительно недавно, создает новые вызовы для фармацевтического сектора отрасли здравоохранения. Правовые и этические аспекты взаимодействия провизоров и врачей с субъектами общественного контроля за обеспечением качества лекарственных средств остаются недостаточно исследованными, что вызывает дефицит осведомленности по указанным вопросам у провизоров и врачей, а значит и ошибки при взаимодействии с представителями общественных организаций, СМИ или общественными активистами.

Целью работы стало научное обоснование правовых и этических основ взаимодействия провизоров и врачей с субъектами общественного контроля за обеспечением качества лекарственных средств на этапах их реализации и медицинского применения в Украине.

Для получения результатов работы были использованы библиосемантический, формально-логический и структурно-функциональный методы, методы сравнительно-правового и технико-юридического анализа нормативно-правовых, нормативно-этических, доктринальных и публицистических источников по выбранному направлению.

В работе определены общественный медіаконтроль и общественный мониторинг как наиболее приближенные к рабочим местам провизоров и врачей формы общественного контроля за обеспечением качества лекарственных средств на этапах их реализации и медицинского применения.

Установлено, что правовые основы взаимодействия провизоров (врачей) и журналистов, как субъектов общественного медіаконтроля, определяются Конституцией Украины, разрозненными группами регуляторного и охранительного законодательства. Этические основы такого взаимодействия определяются общепринятыми этическими нормами, источниками профессиональной фармацевтической (медицинской) этики, источниками профессиональной этики журналистов.

Также установлено, что в настоящее время в действующем законодательстве Украины отсутствуют отдельные или специальные требования, определяющие механизм взаимодействия провизоров (врачей) с общественными активистами, которые осуществляют соответствующий общественный контроль в форме общественного мониторинга. Определено, что конкретизированные методы правомерного и этического взаимодействия провизоров (врачей) с журналистами и общественными активистами, как субъектами общественного контроля за обеспечением качества лекарственных средств на этапах их реализации и медицинского применения, требуют дальнейшего исследования.

В работе предложены перспективные направления совершенствования правовых и этических механизмов осуществления общественного контроля за обеспечением качества лекарственных средств на этапах их реализации и медицинского применения путем создания специальной законодательной и этико-нормативной базы этого вида деятельности; введения специализированного обучения по овладению соответствующими правовыми и этическими компетенциями для провизоров (врачей) и для общественных контролеров, которыми могут выступать как провизоры (врачи), так и любые другие неравнодушные лица; внедрения института общественных инспекций по обеспечению качества лекарственных средств на указанных этапах их жизненного цикла, осуществляемых общественными инспекторами, которые прошли указанное обучение.

L. H. Yurkovska (<http://orcid.org/0000-0002-2695-5433>),

V. V. Krasnov (<http://orcid.org/0000-0002-5967-9260>),

S. H. Ubohov (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

LEGAL AND ETHICAL BASIS OF THE INTERACTION OF PHARMACISTS AND DOCTORS WITH PUBLIC CONTROL SUBJECTS OF THE QUALITY ASSURANCE OF MEDICINES AT THE STAGES OF THEIR SALE AND MEDICAL USE

Key words: legal basis, ethical basis, public control, subjects of public control, medicines, quality assurance, sale and medical use

A B S T R A C T

Modern domestic public activism as a phenomenon that has become widespread relatively recently, creates new challenges for the pharmaceutical sector of the health care branch. Legal and ethical aspects of the interaction of pharmacists and doctors with public control subjects of the quality assurance of medicines remain insufficiently studied, which causes a lack of awareness on these issues among pharmacists and doctors, and therefore errors in interaction with representatives of public organizations, the media or community activists.

The aim of the work was the scientific substantiation of the legal and ethical basis of the interaction of pharmacists and doctors with public control subjects of the quality assurance of medicines at the stages of their sale and medical use in Ukraine.

To obtain the results of the work, library-semantic, formal-logical and structural-functional methods, methods of comparative legal and technical-legal analysis of legal and ethical, doctrinal and journalistic sources in the chosen direction were used.

The work identifies public media control and public monitoring as the forms of public control of the quality assurance of medicines at the stages of their sale and medical use most closely related to the workplaces of pharmacists and doctors.

It has been established that the legal basis for the interaction of pharmacists (doctors) and journalists, as subjects of public media control, is determined by the Constitution of Ukraine, scattered groups of regulatory and protective legislation. The ethical basis of such interaction is determined by generally accepted ethical standards, sources of professional pharmaceutical (medical) ethics, sources of professional ethics of journalists.

It has also been established that currently in the current legislation of Ukraine there are no separate or special requirements defining the mechanism of interaction between pharmacists (doctors) and public activists who carry out appropriate public control in the form of public monitoring. It was determined that the concretized methods of lawful and ethical interaction of pharmacists (doctors) with journalists and public activists, as subjects of public control of the quality assurance of medicines at the stages of their sale and medical use, require further research.

The paper proposed promising areas for improving the legal and ethical mechanisms for realization public control of the quality assurance of medicines at the stages of their sale and medical use by creating a special legislative and ethical-regulatory basis for this type of activity; introducing specialized training in mastering relevant legal and ethical competences for pharmacists (doctors) and for public controllers, which can be either pharmacists (doctors) or any other caring person; introduction of the institute of public inspections to the quality assurance of medicines at the indicated stages of their life cycle, carried out by public inspectors who have passed the specified training.

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

(Юрковська Л. Г.)

Я. О. ГРИНЬКІВ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), канд. фарм. наук,
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.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОЛОГІЇ ПРОВЕДЕННЯ ПІДГОТОВКИ,
САМОПІДГОТОВКИ ТА КОНТРОЛЮ РІВНЯ ЗНАТЬ ПРОВІЗОРІВ-
ІНТЕРНІВ ДО «КРОК 3. ФАРМАЦІЯ»**

Ключові слова: результати претестування, «Крок 3. Фармація», «MISA»

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>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**OPTIMIZATION OF METHODOLOGY OF EDUCATION, SELF- EDUCATION AND
LEVEL KNOWLEDGE CONTROL OF PHARMACISTS-INTERNS FOR «KROK 3.
PHARMACY»**

Key words: results of test, «Krok 3. Pharmacy», «MISA»

Із 2017 р. іспит «Крок 3. Фармація» (КЗФ) (пілотний у 2017–2018 рр.) включено до системи ліцензійних інтегрованих іспитів для провізорів-інтернів (ПІ) за спеціальністю «Загальна фармація». Він передбачає визначення рівня професійної компетентності ПІ та становить обов'язкову складову частину державної атестації. Кожен ПІ несе персональну відповідальність та має зацікавленість у складанні КЗФ (прохідний рівень – 70,5% правильних відповідей), а також прагне, за час циклу інтернатури, поглибити знання, отримані на додипломному етапі та на базі стажування.

За даними представленої на сайті центру тестування (testcentr.org.ua) аналітичної довідки за 2017 р. іспит КЗФ проводився у 12 ВНЗ. Із 350 ПІ прохідний бал набрало 173 особи, що становить 49,4%. Інформація про результати другого пілотного іспиту, який відбувався у 2018 р., відсутня.

Впровадження КЗФ внесло певні корективи у навчальний процес на післядипломному етапі освіти (без зміни навчальних програм). Зокрема, викладачі розпочали здійснювати підготовку ПІ до КЗФ та контролю їх успішності.

З 2017 р. Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ організовує онлайн конференції між ВНЗ (ІПКСФ НФаУ, ЛНМУ ім. Данила Галицького, НМАПО ім. П. Л. Шупика, ЗДМУ, ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського тощо), присвячені навчально-методичній та організаційній підготовці до КЗФ.

Актуальність цієї проблематики підтверджується значною частиною тез навчально-методичної конференції (2019 р.), які були присвячені питанням забезпечення якості та ефективності підготовки лікарів-інтернів різних профільних спеціальностей в системі післядипломної освіти в сучасних умовах, а також питанням дистанційної освіти ПІ, їх інформаційного забезпечення, підготовки ПІ до КЗФ та ін. [1]. У наукових публікаціях фахових видань України, зокрема, розглядалися питання оцінки рівня знань щодо підготовки до «кроків» студентів різних факультетів [2, 3], оптимізації процесу підготовки [4] та використання її результатів для прогнозування успішності складання ПІ КЗ [5]. Також розглядається узагальнення досвіду зарубіжних країн у проведенні ліцензійних іспитів [6].

Нашим завданням було представити досвід та авторські методики викладачів кафедри ОЕФ, технології ліків та фармакоеконіміки ФПДО (кафедра) ЛНМУ іме-

ні Данила Галицького в проведенні підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань ПІ до КЗФ та опрацювати можливі напрями їх оптимізації.

Матеріали та методи дослідження

Об'єкти: процеси підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань ПІ для складання ліцензійного іспиту КЗФ; результати проведених претестувань ПІ за 2017–2019 рр.; результати анонімного анкетування студентів фармацевтичного факультету та ПІ щодо можливих напрямів оптимізації вищезазначених процесів.

Методи: статистична обробка результатів опитування студентів фармацевтичного факультету та ПІ за допомогою Google form. Статистична обробка результатів претестувань до КЗФ ПІ 2017–2019 рр. навчання.

Результати дослідження та обговорення

За основу для підготовки до КЗФ прийнято методи підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань на кафедрах фармацевтичного факультету при підготовці до «Крок 1. Фармація» та «Крок 2. Фармація». Відповідно до розвитку, поширеності, загальнодоступності та різноплановості інформаційних цифрових технологій та їх впровадження в організацію навчального процесу кафедри (Фармацевтичний журнал, 2017, № 2), процес підготовки до КЗФ був дещо модифікований, зокрема впровадженням подачі тестових питань у файлах стандарту *.html. Дані файли використовуються на кафедрі для оптимізації якості вивчення ПІ тем, що винесені на самостійну роботу, а також для здійснення ними самоконтролю засвоєного матеріалу (рис. 1).

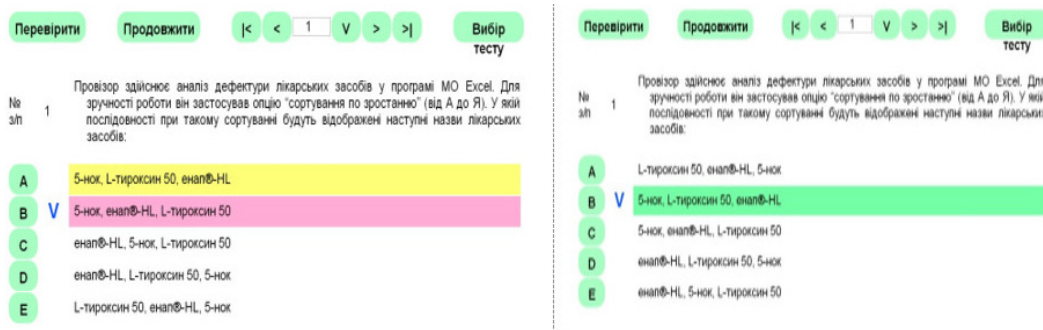


Рис. 1. Взірець завдання для провізорів-інтернів в форматі *.html-файлів

Базовим нововведенням стала повна реорганізація (реалізована за два навчальні цикли) процесу формування та подачі інформації про ПІ (в електронному файлі та на папері) в деканат ФПДО для подачі заявки на реєстрацію (допуск) до складання КЗФ. Це також включає і заповнення ПІ документу «Особиста карточка лікаря (фармацевта) – інтерна» (ОКЛФІ) (46 пунктів на двосторонньому бланку А4), який фіксує персональну відповідальність кожного ПІ за подану інформацію (передається в центр тестування).

З 2018 р. (із подальшим незначним удосконаленням у 2019 р.), процес реєстрації ПІ на КЗФ має наступну структуру:

– на сайті кафедри (<http://pharmosvita.zzz.com.ua> – опрацьовано окремі спеціалізовані розділи для ПІ: інформація студентам-випускникам; попередня реєстрація; актуальна інформація про КЗФ тощо) наведено перелік документів, звідки береться інформація для заповнення ОКЛФІ, описано детальний зразок її заповнення з прикладом внесеної інформації і відповідними роз'ясненнями;

– ПІ у відведений часовий період (зазвичай 2–3 тижні) заповнюють доступну за посиланням з сайту кафедри «Google-форму», структура якої повністю відповідає ОКЛФІ;

– одержані із Google-таблиці дані переносять у спеціально підготовлений Excel-файл; одержана інформація перевіряється на коректність та, при потребі, уточнюється у ПІ.

– відповідальний по кафедрі за КЗФ роздруковує автоматично сформовані на основі елементарних формул в Excel-файлі з різних листів вже готові ОКЛФІ та інші необхідні звітні документи.

У ЛНМУ ім. Данила Галицького запроваджена онлайн тестова система «MISA» («MISA») (<http://misa.newmeduniv.lviv.ua>), яка активно використовується для підготовки студентів та інтернів до «кроків» [5], що забезпечує можливість здійснення самопідготовки та самоконтролю в позааудиторний час. Інтерни отримують на електронну пошту доступ до «MISA» та щотижня проходять онлайн тестування. Тести складаються зі 100 запитань, які потрібно вирішити за 100 хв, до кожного тесту є 5 варіантів відповідей, з яких 1 правильна. Для ПІ «MISA» доступна з понеділка 9:00 до п'ятниці 17:00. Тестові завдання можна вирішувати індивідуально в домашніх/робочих умовах або в кафедральній аудиторії з відповідним комп'ютерним оснащенням. Після вирішення всіх тестів провізор-інтерн має можливість ознайомитися, які помилки і в яких питаннях він зробив, продивитись правильні відповіді на всі пройдені запитання. У «MISA» включено завдання з буклетів, що загальнодоступні на сайті Центру тестування. На кожне претестування провізори-інтерни отримують довільно сформовану комбінацію питань із загальної бази.

У кінці кожного тижня (завершення блоку тестувань) відповідальний викладач по кафедрі за КЗФ отримує інформацію про: кількість ПІ, які проходили дане тестування; затрачений час кожним ПІ на складання тестування; кількість спроб, які зробив кожен ПІ; результат, отриманий ПІ за кожну спробу складання тестування; на які запитання ПІ дав правильні/неправильні відповіді.

На основі одержаних даних за 2018–2019 рр. (рис. 2) встановлено, що значна більшість ПІ, які проходять очну частину інтернатури в ЛНМУ імені Данила Галицького, набирають прохідний бал КЗФ.

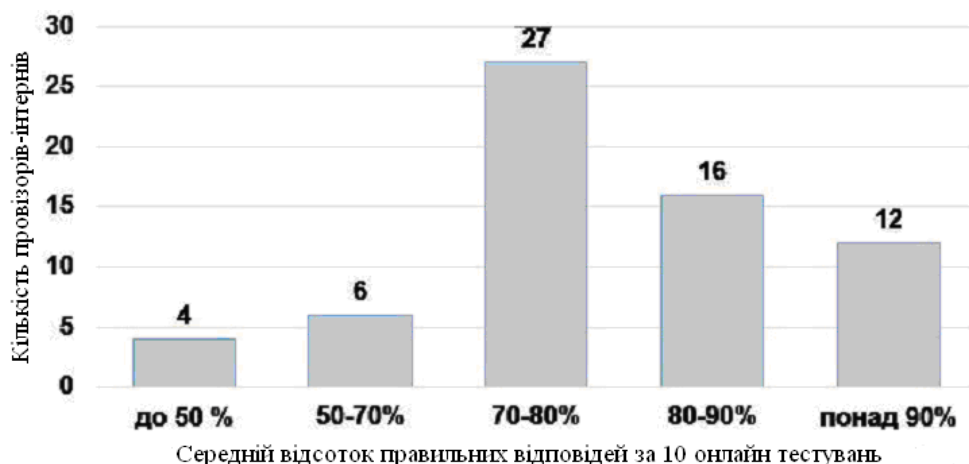


Рис. 2. Розподіл провізорів-інтернів 2018–2019 навчального року за відсотковим показником правильних відповідей у системі «MISA» протягом 10 онлайн претестувань

На кафедрі також систематично проводяться претестування, які організаційно максимально наближені до реального складання іспиту КЗФ. За час очно-заочної частини інтернатури ПІ складають 10 претестувань на паперових носіях. Нами сформовано 6 варіантів по 80 запитань, до кожного з яких є 5 варіантів відповідей (1 правильна).

Перевірка складених III тестових завдань проводиться автоматизовано (Фармацевтичний журнал, 2017, № 1). Система видає інформацію, в т. ч. розподіляючи за кожною дисципліною (рис. 3, а), результати кожного III у кожному претестуванні (рис. 3, б), кожного претестування для кожного III (рис. 3, в), для кожного претестування у середньому арифметичному та медіальному значенні (рис. 3, г).

а Претестування № 01 від 06.12.2018

№ з/п	Прізвище, ім'я, по-батькові	Загальні результати	100.00 Оригіналі, унікальні та ексклюзивні форми (0 бал.)	20.00 Формування технології (2 бал.)	30.00 Клінічна фармація (10 бал.)	40.00 Формування лікувальних засобів (10 бал.)	50.00 Формування (10 бал.)	60.00 Стратегія лікування (10 бал.)
1	████████ Аліна Петрівна							
2	████████ Христина Андріївна	47.50	35.00	50.00	40.00	60.00	70.00	40.00
3	████████ Олег Степанович	43.75	35.00	45.00	60.00	40.00	60.00	30.00
4	████████ Роксолана Ігорівна	72.50	75.00	65.00	90.00	80.00	90.00	40.00

б

№ з/п	Прізвище, ім'я, по-батькові	варіант	55.75	57.00	48.00	68.00	56.00	56.00	56.00
14	████████ Софія Ігорівна								
	Претестування № 01	1	70.00	70.00	55.00	100.00	80.00	90.00	40.00
	Претестування № 02	4	72.50	75.00	55.00	80.00	80.00	70.00	90.00
	Претестування № 03	3	38.75	45.00	35.00	60.00	40.00	30.00	20.00

г

	середнє значення	75.39	74.80	73.65	81.18	73.08	80.35	71.58
Претестування № 01		52.69	53.21	49.72	65.85	48.68	63.21	37.92
Претестування № 02		77.95	76.07	75.60	86.67	76.90	84.05	72.62
Претестування № 03		81.29	80.00	79.64	84.11	81.43	85.18	80.36
	медіальне значення	79.75	80.00	79.00	86.00	74.00	86.00	76.00
Претестування № 01		51.25	55.00	50.00	70.00	40.00	70.00	40.00
Претестування № 02		81.25	80.00	80.00	90.00	80.00	90.00	70.00

Рис. 3. Взірець представлення на паперових носіях результатів претестувань провізорів-інтернів (а–г)

Завдяки такому підходу викладач, відповідальний по кафедрі за КЗФ, має можливість виявити III, які формують групу ризику для складання ліцензійного іспиту та належним чином відреагувати (більше/частіше та за якими дисциплінами займатися конкретному III).

Для подальшої оптимізації підготовки до КЗФ нами проведено дослідження думок та побажань студентів фармацевтичного факультету та III, які базуються на основі їх практичного досвіду у процесах підготовки до К1Ф, К2Ф та КЗФ. Першим етапом у цьому напрямі було опрацювання структури анкети анонімного опитування, яка формувалася на основі Google-форми, і за типами питань була поділена на кілька блоків. Перший із них включав питання загальної інформації про респондентів: стать, форма навчання та оплата за нього, місце роботи (у т. ч. навчання), тип населеного пункту її розташування тощо. Другий блок питань був сформований на основі бальних шкал у діапазоні від 0 до 3 (де 0 – неефективно/не використовую; 3 – ефективно/досить зручно у використанні) і стосувався оцінки засобів, які використовуються III та студентами при підготовці до ліцензійних іспитів. Третій блок включав питання щодо затрат часу на підготовку до «кроків». До четвертого блоку увійшли питання щодо проведення претестувань та здійснення контролю результатів.

В анкету не були включені питання, що стосувалися оптимального часового періоду (терміну) здійснення підготовки III до КЗФ, проте дехто із респондентів зазначив, що їм комфортніше розпочинати підготовку не на початку навчання в інтернатурі, а за 1–3 місяці до дати здачі іспиту. Така позиція частини респондентів була підтверджена після проведеного нами статистичного аналізу результатів претестувань, що проводилися на кафедрі (рис. 7).

Завдяки проведеному опитуванню, яке відбувалось анонімно та добровільно, ми побачили готовність ІІ та студентів до співпраці з викладачами кафедри в питаннях оптимізації та актуалізації способів та методів підготовки до КЗФ, а також можливих шляхів подальшого удосконалення цього процесу на кафедрі. В опитуванні взяли участь 87 осіб, з яких 90% ІІ поточного року навчання, 36% ІІ попереднього та 5% студентів.

Розподіл респондентів за результатами відповідей на питання першого блоку анкети був нерівномірний:

стать	чоловіків	13 %
	жінок	87 %
форма навчання	очна	87 %
	заочна	13 %
форма оплати за навчання	бюджет	7 %
	контракт	93 %
ВУЗ	ЛНМУ ім. Данила Галицького	95 %
	інший	5 %
доступ до інтернету		100 %

На основі питання про кількість здійснених підготовок до ліцензійних іспитів (враховуючи поточну), респондентів було розподілено у три групи: готувались лише до К1Ф – група ІІІ (10 осіб); до К1Ф, К2Ф – 2ІІ (23 особи); до К1Ф, К2Ф, К3Ф – 3ІІ (54 особи). З метою якісного порівняльного аналізу даних опитування між вказаними групами, результати представлено у відносних показниках із заокругленням до цілих чисел та візуалізовано за допомогою діаграми «гістограма з накопичуванням». При використанні механізму накопичування і наявності трьох груп (сформованих вибірок) максимальне значення по шкалі абсцис становить 300%. При розділі даного значення на 3 буде отримано відсотковий показник для загальної сукупності респондентів. Це забезпечило можливість представлення та порівняння між собою результатів кожної з вказаних груп та цілої вибірки загалом.

На основі опитування встановлено: особи з групи ІІІ вважають, що найбільш ефективна підготовка відбувається з використанням друкованої на папері інформації (70%), а половина з них (50%) вважає, що персональний комп'ютер у цьому процесі є не менш ефективним. Особи групи 3ІІ однаково ефективним вважають використання інформації на папері та використання мобільного персонального електронного пристрою (приблизно по 60%), а використання персонального комп'ютера – менш ефективним (44%). Близько 19% респондентів вважають кожний з об'єктів порівняно з іншими малоефективним чи повністю не ефективним (рис. 4, а).

При опрацюванні інформації за допомогою електронних пристроїв 90% респондентів групи ІІІ бажають отримувати її у файлах формату .doc (.docx), для 50% підходить .pdf та online підготовка, а файли формату .xls вважають зовсім не ефективними. Приблизно аналогічні побажання мають респонденти груп 2ІІ та 3ІІ, проте половина респондентів (50%) групи 3ІІ вважають використання файлу формату .html ефективним. (рис. 4, в). Файли інших форматів у підготовці не використовували.

Близько 90% респондентів з усіх груп (ІІІ–3ІІ) вважають, що найефективнішим варіантом контролю рівня засвоєння інформації є самоконтроль, а 70% – контроль у парі. На основі одержаних результатів можна спостерігати залежність – чим більше осіб, тим менш ефективний метод контролю (рис. 4, б). 57% респондентів вважають проведення претестувань в онлайн режимі доцільнішим, ніж на папері, а 25% мають протилежну думку. Лише 18% респондентів вважають, що претестування мають проводитися двома методами, понад 70% із них належать до групи ІІІ (рис. 4, г).

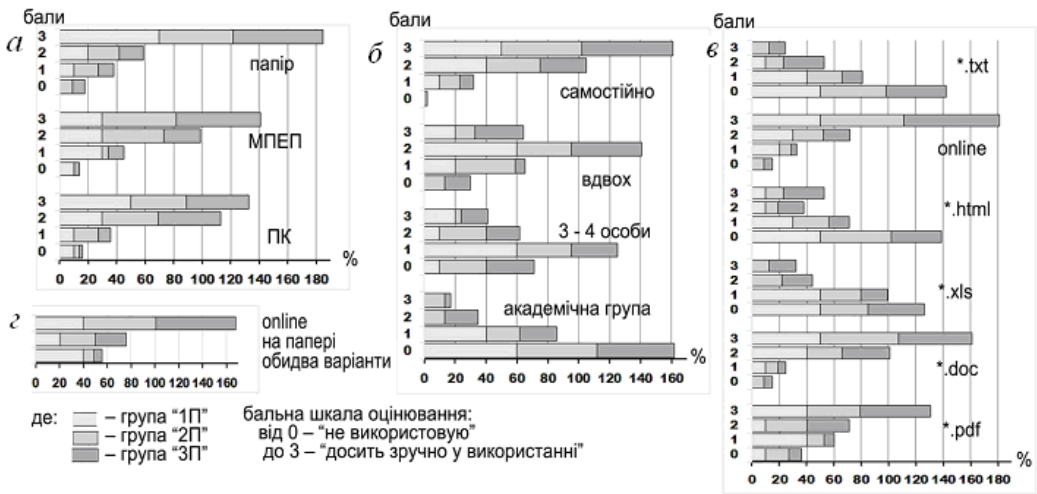


Рис. 4. Оцінка ефективності респондентами: *а* – засобів для представлення тестових питань; *б* – способу контролю вивченої інформації; *в* – форматів електронних файлів для представлення тестових питань; *г* – способу проведення претестувань

Щодо частоти підготовки: респонденти групи 3П витрачають на підготовку меншу кількість годин на день, а респонденти групи 1П – готуються порівняно більшу кількість днів на тиждень. 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. Дані розподілу за групами та за часовими діапазонами наведено на рис. 5, *а* та 5, *б*.

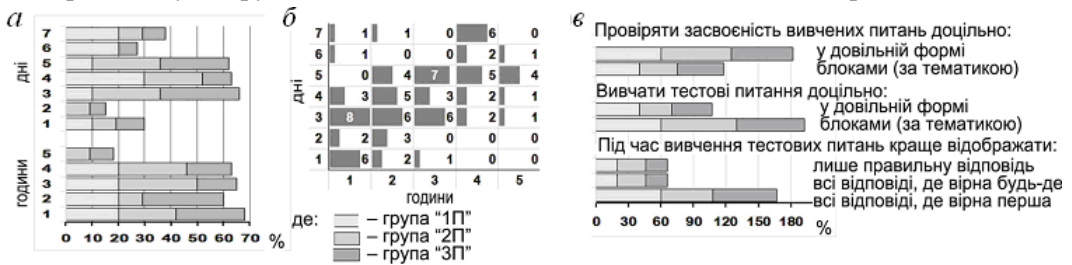


Рис. 5. Розподіл респондентів за витраченими на підготовку кількістю годин та днів на тиждень (*а*, *б*); побажання щодо структури тестових блоків для процесу підготовки (*в*)

Щодо структури тестових блоків, то 56% респондентів вважають, що під час **вивчення тестових питань** краще читати всі відповіді, де вірна буде першою, 22% – правильну відповідь доцільно розміщувати не на першій позиції, 22% – доцільно наводити лише правильну відповідь. 64% опитаних вважають, що питання доцільно вчити блоками, в яких питання об'єднані за навчальними дисциплінами, 36% вважають це недоцільним. Дані щодо **перевірки вивченого матеріалу** є протилежними: 61% вважає, що питання із різних навчальних дисциплін мають бути перемішані, 39% вважають це недоцільним. Відносний розподіл між групами респондентів у цьому блоці питань був майже рівномірний (рис. 5, *в*).

Оскільки значну увагу на сьогодні приділяють дистанційним формам навчання та контролю рівня засвоєння матеріалу, то в анкеті окремий блок запитань стосувався системи «MISA». 85% респондентів вважають її інтерфейс зручним у користуванні. 70% респондентів вважають, що в онлайн системі блок тестових завдань має бути сформований із питань різних навчальних дисциплін, а правильна відповідь виводи-

тися зразу після надання ними відповіді (і лише тоді здійснюватиметься перехід до наступного питання). 94% вважають, що така система має бути доступна в режимі «24/7».

Щодо оптимальної кількості запитань у тестовому блоці одного онлайн претестування: більшість респондентів (майже 45%) вважають доцільним використання 100 запитань, а майже 25% вважають, що було би доцільно використовувати 50 запитань. Ці дані відповідають поточній кафедральній практиці проведення онлайн претестувань у системі «MISA». Загальні дані опитування подано у таблиці.

Т а б л и ц я

Оптимальна кількість запитань для одного онлайн претестування

Бажана кількість питань	10	30	50	100	200
Кількість респондентів (%)	5	10	25	45	15

Оцінку ефективності використання методів при підготовці до тестування наведено на рис. 6, а. Вважають ефективним у процесі підготовки самоопрацювання інформації з офіційного сайту центру тестування 80% та з системи «MISA» – 70% респондентів. Опрацювання інформації з викладачами та з інших джерел (офіційних і неофіційних) вважають малоефективним. Лише 15% вважають ефективним опрацювання матеріалу без наявності тестових завдань, проте 62% респондентів мають протилежну думку.

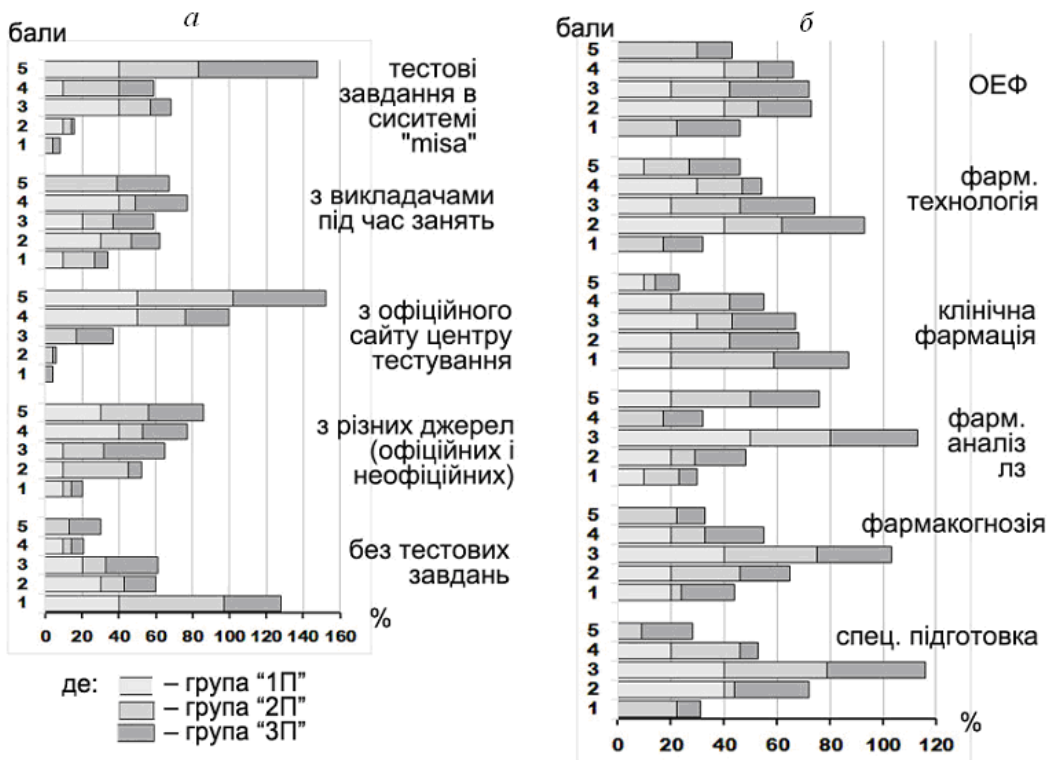


Рис. 6. Оцінка ефективності використання методів при підготовці до тестування (а, де 1 – неефективно, 5 – найефективніше); оцінка складності опрацювання питань за навчальними дисциплінами (б, де 1 – просто, 5 – складно)

Результати складності опрацювання питань за навчальними дисциплінами наведено на рис. 6, б. Суперечливі результати були одержані для дисципліни «Організація, управління та економіка фармації»: 15% респондентів вважають питання досить

складними в опрацюванні, а 16% – досить простими. Значна частина респондентів (80%) групи ІП розподілилася навпіл: для 40% питання цієї дисципліни складно опрацювати, для інших 40% – просто. Найбільш простими в опрацюванні респонденти вважають питання з дисципліни «Клінічна фармація», на наступній позиції – питання з «Фармацевтична технологія». Найбільш складними в опрацюванні вважаються питання з дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів».

Для верифікації інформації про складність опрацювання інформації за окремими дисциплінами та виключення суб'єктивного фактора оцінки респондентами, ми проаналізували результати ІІ 9 претестувань на паперових носіях (рис. 7). За порівнянням результатів опитування щодо складності опрацювання питань за дисциплінами (рис. 6, б) із результатами написання тестів (рис. 7) встановлено, що:

- респонденти вважають питання з дисципліни «Спеціальна підготовка» найскладнішими в опрацюванні, проте результати контрольного претестування з цієї дисципліни були кращими, ніж з дисциплін «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» та «Фармакогнозія» (які мали між собою однаковий рівень);

- респонденти вважають, що питання з дисциплін «Клінічна фармація» і «Фармацевтична технологія» були майже однаковими по складності опрацювання, проте в контрольному претестуванні найкращі результати були з дисципліни «Організація, управління та економіка фармації».

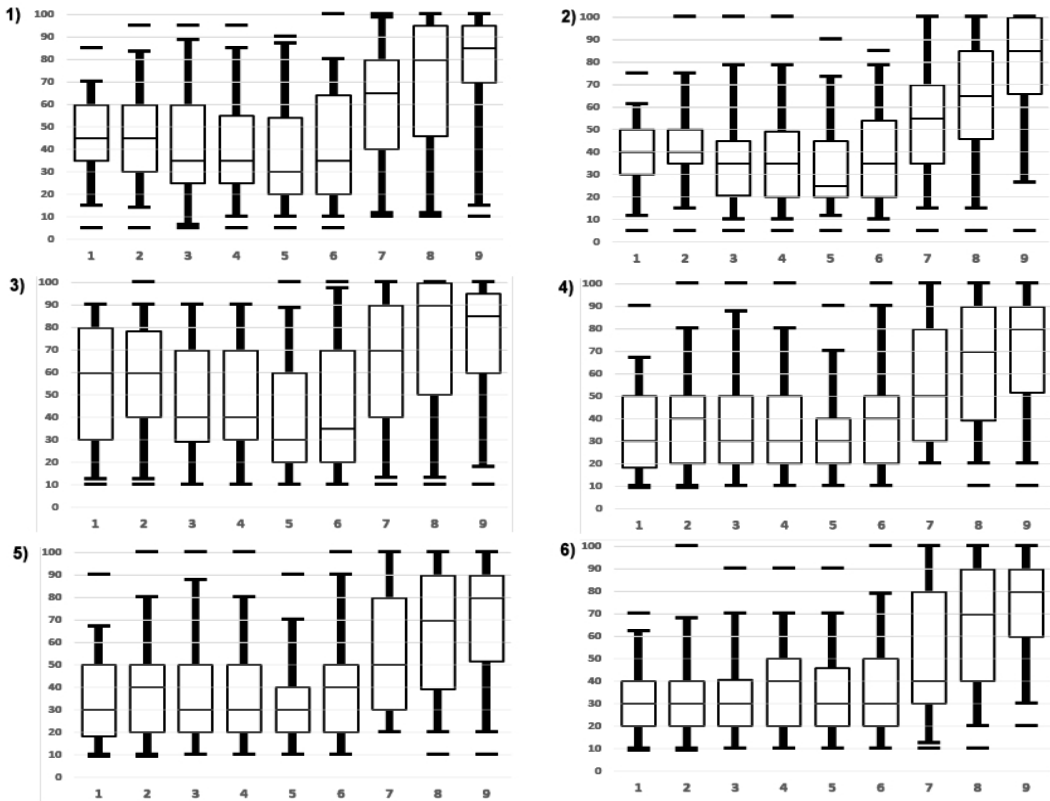


Рис. 7. Узагальнені результати провізорів-інтернів 9 претестувань, проведених на паперових носіях

(діаграма «ящик з вусами» на основі процентилів: Q5, Q25, Q50, Q75, Q95 та вказанням мінімального і максимального значення) за навчальними дисциплінами: 1) Організація, управління та економіка фармації; 2) Фармацевтична технологія; 3) Клінічна фармація; 4) Фармацевтичний аналіз лікарських засобів; 5) Фармакогнозія; 6) Спеціальна підготовка

Висновки

1. Запровадження онлайн реєстрації до «Крок 3. Фармація» значно спростило та пришвидшило цей процес для провізорів-інтернів, викладачів кафедри, а також для подачі звітності в деканат.

2. Встановлено, що 90% провізорів-інтернів готові до співпраці з викладачами кафедри в питаннях актуалізації та оптимізації підготовки до ліцензійних іспитів.

3. На основі опитування встановлено, що значна більшість провізорів-інтернів розпочинають процес підготовки до «Крок 3. Фармація» за 1–3 місяці до дати його складання. Це було підтверджено аналізом результатів претестувань, які проводили на кафедрі.

4. На основі даних з тестової онлайн системи «MISA» встановлено, що значна більшість провізорів-інтернів, які проходять очну частину інтернатури в ЛНМУ імені Данила Галицького, набирають прохідний бал «Крок 3. Фармація».

5. Встановлено, що питання з клінічної фармації та фармацевтичної технології найлегші в опрацюванні, а з фармацевтичного аналізу лікарських засобів та спеціальної підготовки – найскладніші. Проте також підтверджено, що не має прямої залежності між складністю опрацювання питань та результатами тестування за дисциплінами.

6. Встановлено залежність – чим більше осіб приймають участь у контролі рівня підготовки до «Крок 3. Фармація», тим він менш ефективний.

7. 57% респондентів вважають, що претестування мають проводитися лише онлайн; 25% – лише на папері; 18% – двома методами – на папері та онлайн.

8. Встановлено, що поточна практика проведення кафедрою онлайн претестувань повністю відповідає побажанням респондентів: майже 45% вважають доцільним використання у тестовому блоці 100 запитань, 25% – 50 запитань. 70% респондентів вважають, що в онлайн системі блок тестових завдань має бути сформований із питань різних навчальних дисциплін, а правильна відповідь виводиться відразу після надання ними відповіді (і лише тоді здійснюватиметься перехід до наступного питання). 94% вважають, що така система має бути доступна в режимі «24/7».

9. Встановлено перспективні напрями подальшої оптимізації підготовки провізорів-інтернів на основі одержаних результатів: період проведення підготовки; формування блоків тестових завдань для системи «MISA» та на паперових носіях за кількістю питань та за навчальними дисциплінами; використання комп'ютерних інформаційних технологій для самостійної підготовки до КЗФ.

Список використаної літератури

1. 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.

2. *Оберніхіна Н. В., Яніцька Л. В., Санжур Т. С., Прадій Т. П.* Ліцензійний інтегрований іспит «Крок 1. Загальна лікарська підготовка» у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця як індикатор контролю якості медичної освіти // *ScienceRise: Pedagogical Education*. – 2018. – № 4. – С. 9–15. <https://doi.org/10.15587/2519-4984.2018.130216>

3. *Гайова Л. В., Яніцька Л. В., Оберніхіна Н. В., Санжур Т. С.* Ліцензійний інтегрований іспит «Крок 1. Стоматологія» у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця як індикатор контролю якості освіти: міждисциплінарна інтеграція. Моніторинговий аспект // *ScienceRise: Pedagogical Education*. – 2017. – № 7. – С. 15–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4984.2017.107335>

4. *Білий А. К., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.* Онлайн-підготовка студентів до ліцензійного іспиту «Крок 1. Фармація» з органічної хімії: поточний стан, перспективи впровадження // *Мед. освіта*. – 2018. – № 4. – С. 26–30. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.4.9385>

5. *Січкоріз О. Є., Пунін Т. І., Мінько Л. Ю., Колач Т. С.* Інтеграція дистанційної форми в навчальний процес на післядипломному етапі підготовки лікарів-інтернів до складання ліцензійного іспиту «Крок-3. Стоматологія»: реалії та перспективи // *Мед. освіта*. – 2018. – № 2. – С. 125–130. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.2.8872>

6. *Пімінов О. Ф., Великий Д. Л., Огарь С. В., Глуценко А. В., Шульга Л. І.* Аналітичний огляд проведення ліцензійних іспитів в зарубіжних країнах та в Україні // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2018. – № 3. – С. 20–25. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.18>

References

1. Aktualni problemy suchasnoi vyshchoi medychnoi osvity: Natsionalnyi dosvid ta svitovyi vymiriui Tezy dopovidei navchalno-metodychnoi konferentsii (m. Vinnytsia, 7 liutoho 2019 r.) / Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni M. I. Pyrohova. – 2019. – 259 s.
2. *Obernikhina N. V., Yanitska L. V., Sanzhur T. S., Pradii T. P.* Litsenziyni intehrovanyi ispyt «Krok 1. Zahalna likarska pidhotovka» u Natsionalnomu medychnomu universyteti imeni O. O. Bohomoltsia yak indyikator kontroliu yakosti medychnoi osvity // ScienceRise: Pedagogical Education. – 2018. – № 4. – S. 9–15. <https://doi.org/10.15587/2519-4984.2018.130216>
3. *Haiova L. V., Yanitska L. V., Obernikhina N. V., Sanzhur T. S.* Litsenziyni intehrovanyi ispyt «Krok 1. Stomatolohiia» u Natsionalnomu medychnomu universytetu imeni O. O. Bohomoltsia yak indyikator kontroliu yakosti osvity: mizhdystyplinarna intehratsiia. Monitorynhovyi aspekt // ScienceRise: Pedagogical Education. – 2017. – № 7. – S. 15–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4984.2017.107335>
4. *Bilyi A. K., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I.* Onlain-pidhotovka studentiv do litsenziinoho ispytu «Krok 1. Farmatsiia» z orhanichnoi khimii: potochnyi stan, perspektyvy vprovadzhennia // Med. osvita. – 2018. – № 4. – S. 26–30. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.4.9385>
5. *Sichkoriz O. Ye., Pupin T. I., Minko L. Yu., Kolach T. S.* Intehratsiia dystantsiinoi formy v navchalnyi protses na pisladyplomnomu etapi pidhotovky likariv-interniv do skladannia litsenziinoho ispytu «Krok-3. Stomatolohiia»: realii ta perspektyvy // Med. osvita. – 2018. – № 2. – S. 125–130. <https://doi.org/10.11603/me.2414-5998.2018.2.8872>
6. *Piminov O. F., Velykyi D. L., Ohar S. V., Hlushchenko A. V., Shulha L. I.* Analitychnyi ohliad provedennia litsenziinykh ispytiv v zarubizhnykh krainakh ta v Ukraini // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2018. – № 3. – S. 20–25. <https://doi.org/10.24959/uekj.18.18>

Надійшла до редакції 20 червня 2019 р.

Прийнято до друку 16 липня 2019 р.

Я. О. Гриньків (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),
І. Ю Рев'яцький (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),
О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОЛОГІЇ ПРОВЕДЕННЯ ПІДГОТОВКИ, САМОПІДГОТОВКИ ТА
КОНТРОЛЮ РІВНЯ ЗНАТЬ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ ДО «КРОК 3. ФАРМАЦІЯ»

Ключові слова: результати претестування, «Крок 3.Фармація», «MISA»

А Н О Т А Ц І Я

Із 2017 р. іспит «Крок 3.Фармація» (пілотний у 2017–2018 рр.) включено до системи ліцензійних інтегрованих іспитів для провізорів-інтернів за спеціальністю «Загальна фармація», що ввело певні корективи у навчальний процес на післядипломному етапі освіти. Тому метою роботи було розглянути наявні методи підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань провізорів-інтернів до «Крок 3.Фармація» на кафедрі ОЕФ, технології ліків та фармакоекономіки ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького та опрацювати можливі напрями їх оптимізації. Об'єктами дослідження стали процеси підготовки, самопідготовки та контролю рівня знань провізорів-інтернів для складання «Крок 3.Фармація»; результати проведених претестувань провізорів-інтернів за 2017–2019 рр.; результати анонімного анкетування студентів фармацевтичного факультету та провізорів-інтернів щодо можливих напрямів оптимізації вищевказаних процесів. Використано методи статистичної обробки результатів анонімного анкетного опитування за допомогою Google form та результатів проведених претестувань до «Крок 3.Фармація» за 2017–2019 рр. навчання.

Виявлено, що значна більшість провізорів-інтернів розпочинають процес підготовки до «Крок 3. Фармація» за 1–3 місяці до дати його складання. Питання з клінічної фармації та фармацевтичної технології найлегші в опрацюванні, а з фармацевтичного аналізу лікарських засобів та спеціальної підготовки – найскладніші. Проте підтверджено відсутність прямої залежності між складністю опрацювання питань та результатами тестування за дисциплінами.

57% респондентів вважають, що претестування мають проводитися лише онлайн; 25% – лише на папері; 18% – двома методами – на папері та онлайн.

Визначено перспективні напрями подальшої оптимізації підготовки провізорів-інтернів на основі одержаних результатів: період проведення підготовки; формування блоків тестових завдань для системи «MISA» та на паперових носіях за кількістю питань та за навчальними дисциплінами; використання комп'ютерних інформаційних технологій для самостійної підготовки до «Крок 3.Фармація».

Я. О. Грынків (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),
И. Ю. Ревяцкий (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),
О. Н. Залиска (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОДГОТОВКИ, САМОПОДГОТОВКИ И
КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ЗНАНИЙ ПРОВИЗОРОВ-ИНТЕРНОВ К «КРОК 3. ФАРМАЦИЯ»

Ключевые слова: результаты претестирования, «Крок 3. Фармация», «MISA»
А Н Н О Т А Ц И Я

С 2017 г. экзамен «Крок 3. Фармация» (пилотный в 2017–2018 гг.) включен в систему лицензионных интегрированных экзаменов для провизоров-интернов по специальности «Общая фармация», что ввело определенные коррективы в учебный процесс на последипломном этапе образования. Задачей было рассмотреть имеющиеся методы подготовки, самоподготовки и контроля уровня знаний провизоров-интернов к «Крок 3. Фармация» на кафедре ОЭФ, технологии лекарств и фармакоэкономики ФПДО ЛНМУ имени Данила Галицкого и проработать возможные направления их оптимизации. Объектами исследования стали процессы подготовки, самоподготовки и контроля уровня знаний провизоров-интернов для сдачи «Крок 3. Фармация»; результаты проведенных претестирований провизоров-интернов за 2017–2019 гг.; результаты анонимного анкетирования студентов фармацевтического факультета и провизоров-интернов по возможным направлениям оптимизации вышеуказанных процессов. Использованы методы статистической обработки результатов анонимного анкетного опроса с помощью Google form и результатов проведенных претестирований к «Крок 3. Фармация» за 2017–2019 гг. обучения.

Обнаружено, что значительное большинство провизоров-интернов начинают процесс подготовки к «Крок 3. Фармация» за 1–3 месяца до даты его сдачи. Вопросы по клинической фармации и фармацевтической технологии легче в изучении, а по фармацевтическому анализу лекарственных средств и специальной подготовке – самые сложные. Однако подтверждено отсутствие прямой зависимости между сложностью изучения вопросов и результатами тестирования по дисциплинам.

57% респондентов считают, что претестирования должны проводиться только онлайн; 25% – на бумаге; 18% – двумя методами – на бумаге и онлайн.

Определены перспективные направления дальнейшей оптимизации подготовки провизоров-интернов на основе полученных результатов: период проведения подготовки; формирование блоков тестовых задач для системы «MISA» и на бумажных носителях по количеству вопросов и по учебным дисциплинам; использование компьютерных информационных технологий для самостоятельной подготовки к «Крок 3. Фармация».

Ya. O. Grynkiv (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),
I. Yu. Revyatsky (<https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>),
O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

OPTIMIZATION OF METHODOLOGY OF EDUCATION, SELF- EDUCATION AND LEVEL
KNOWLEDGE CONTROL OF PHARMACISTS-INTERNS FOR «KROK 3. PHARMACY»

Key words: results of pre-tests, «Krok 3. Pharmacy», «MISA»

A B S T R A C T

Since 2017 exam «Krok 3. Pharmacy» (pilot in 2017–2018) has been included to the system of licensed integrated exams for pharmacists-interns specialty «General Pharmacy». Which introduced some adjustments to the educational process at the postgraduate stage of education. The task was to review the existing methods of education, self-education and level knowledge control of pharmacists-interns to «Krok 3. Pharmacy» at the Department of organization and economics of pharmacy, drug technology and pharmacoeconomics FPE of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and determined possible directions for their optimization. The objects of the research were the processes of education, self-education and level knowledge control of pharmacists-interns for the exam «Krok 3. Pharmacy»; the results of conducted pre-tests pharmacists-interns for 2017–2019; the results of anonymous survey of students pharmacy faculty and pharmacists-interns on possible areas of optimization of the above processes. It was used methods of statistical processing of the results of an anonymous questionnaire the Google form and the results of pre-tests to «Krok 3. Pharmacy» for pharmacists-interns 2017–2019 learning years.

It was found that a significant majority of pharmacists-interns begin preparation for «Krok 3. Pharmacy» 1–3 months before the date of exam. Questions on clinical pharmacy and pharmaceutical technology are easier, pharmaceutical analysis of drugs and special training are the most difficult. It was confirmed that, there is no a direct relationship between the complexity of studying questions and the pre-test results of subjects.

57% of respondents consider that pre-testing should be conducted only online; 25% – only on paper; 18% – by two methods: on paper and online.

It was determined promising areas for further optimization preparation of the pharmacists-interns were determined on the basis of the obtained results: education period; formation of blocks of test tasks for the «MISA» system and paper by the quantity of questions and by subjects; use computer information technologies for self-education for «Krok 3. Pharmacy».

Електронна адреса для листування з авторами: olzaliska@ukr.net
(Заліська О. М.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.015.16:616.24-002.036

DOI: 10.32352/0367-3057.5.19.07

Н. М. ЧАЛЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. БЕЗУГЛИЙ², д-р фарм. наук, проф.,

Г. О. СИРОВА¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>), д-р фарм. наук, проф.,

І. С. ЧЕКМАН³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>), чл.-кор. НАН і НАМН України, д-р мед. наук, проф.,

А. М. ДЕМЧЕНКО⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³ Київський медичний університет

⁴ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

СИНТЕЗ ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПРОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ІЛ)-СУЛЬФАНІЛ)-N-АЦЕТАМІДІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, синтез, структура, фізико-хімічні властивості, антиексудативна активність

N. M. CHALENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

P. A. BEZUGLY²,

A. O. SIROVA¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

I. S. CHEKMAN³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

A. M. DEMCHENKO⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Kharkiv National Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

³ Kyiv Medical University

⁴ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF PYROLIN DERIVATIVES 2 - ((4-AMINO-5- (FURAN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOL-4H-3-IL)-SULFANIL)-N-ACETAMIDES

Key words: derivatives of 1,2,4-triazol-3-thion, synthesis, structure, physicochemical properties, antiexudative activity

Останнім часом в світі відмічається зростання частоти запальних процесів. Так, на сьогодні близько 70% населення Земної кулі страждають запальними захворюваннями, і щорічно в світі їх рівень продовжує зростати [1]. Лікування існуючими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), які мають значну низку ускладнень [2], не завжди покращує стан пацієнтів, може сприяти погіршенню якості життя, а нелікування запальних процесів призводить до тривалої непрацездатності і навіть інвалідизації населення [3–8].

Сучасні вимоги до нових лікарських засобів, що застосовують для лікування запальних процесів (значна фармакологічна ефективність, низька токсичність, фармакоекономічність, простота виробництва), стали підставою для аналізу даних літератури про біологічно активні речовини (БАР) в ряду триазолів з метою пошуку і створення нових протизапальних засобів резорбтивної дії на їх основі [9, 10]. Цікавими, на наш погляд, є ті, що поєднують у своїй структурі кілька гетероциклічних фрагментів і мають функціональні групи, радикали, які можуть забезпечити велике різноманіття замісників. Такі молекули потенційно фармацевтично цікаві у зв'язку з їх можливостями забезпечити значну реакцію взаємодії «ліганд–рецептор» і тому вони можуть стати основними структурами для створення фармацевтичних субстанцій [11, 12].

Виходячи з того, що похідні 1,2,4-триазолу мають значний синтетичний і фармакологічний потенціал – вивчення синтетичних методів одержання нових структур, вивчення їх фізичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей може стати підґрунтям для розширення спектра фармакологічної активності нових синтезованих похідних та становить значний інтерес, як з фундаментальної, так і з прикладної точки зору розвитку фармацевтичної хімії та фармації в цілому [12].

Метою нашої роботи було обрання на основі досліджень *in silico* базових структур 1,2,4-триазол-3-тіону та спрямований синтез нових потенційних БАР на їх основі, піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів, визначення їхньої будови та фізико-хімічних властивостей, оцінка антиексудативної активності (АеА).

Матеріали та методи дослідження

Синтез піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів здійснювали поетапно. Модифікацію одержаного 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона (сполука 8) здійснювали шляхом його алкілування N-арилзаміщеними α -хлорацетамидами. Реакційну суміш вихідного триазолу (сполука 8) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником із відповідним ацетамідом в етанолі в присутності КОН (рис. 1).

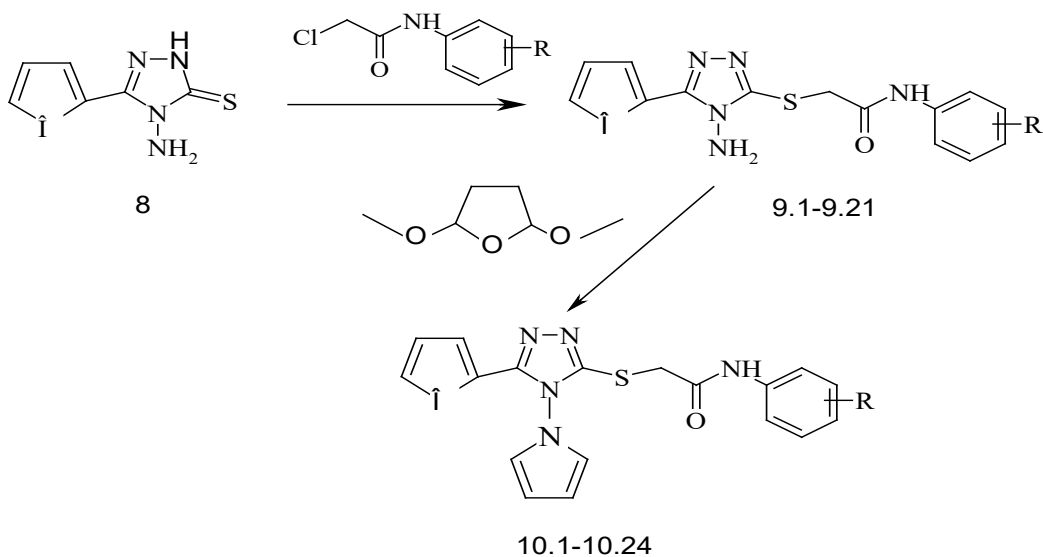


Рис. 1. Синтез піролінових 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів

З метою введення додаткового фрагмента-фармакофора, а також встановлення впливу аміногрупи в положенні 4 триазольного циклу за фармакологічною активністю, ми модифікували 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона (сполука 8) шляхом перетворення аміногруп у пірольний залишок. Для цього ми вирішили використати конденсацію Паала-Кнора [13, 14].

Для вивчення АеА були проведені дослідження, задачею яких була порівняльна оцінка дії похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-N-ацетамідів із референс-препаратом – диклофенаком натрію (8 мг/кг), досліджувані сполуки вводили у дозах 10 мг/кг. Дослідження були проведені на білих щурах, які були розподілені на 26 груп по 6 у кожній групі. Перерахунок із доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Риболовлевим Ю. Р.

[15]. АсА вищенаведених речовин вивчали за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра (ІТС Life Science (США)) до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 год після моделюючої ін'єкції формаліну [16].

Збільшення набряку виражали у мілілітрах. Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\% ,$$

де V_k – об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку, мл;

V_o – об'єм лапи, яка набрякла в досліді мінус вихідний об'єм цієї лапки, мл.

Досліди проведено на білих рандомбредних статевозрілих щурах обох статей. Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ ХНМУ відповідно до СОП ЦНДЛ у поліпропіленових клітках на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі, за температури 19–24 °С, відносній вологості повітря не більше 60%, за виконання санітарно-гігієнічних норм. Дотримувалися принципів Дерективи 210/63/EU європейського парламенту і Ради ЄС «Про захист тварин, що використовують з науковою метою» (Брюсель, 2010) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21. 02. 2006 р. зі змінами та Наказу МОН молодьспорту України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01. 03. 2012 р.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента й непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Exel 2007. Достовірними вважали зміни за $p < 0,05$ [17].

Результати дослідження та обговорення

Ацетаміди (сполуки 9.1–9.21) та їх 4-піролінові похідні (сполуки 10.1–10.24) отримано з задовільними виходами (табл. 1). За даними хроматомаспектрометрії, синтезовані продукти є окремими речовинами. Очищення синтезованих сполук здійснювали кристалізацією з етанолу, в результаті чого було отримано білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення.

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів

Сполука	R	Вихід, %	$T_{пл}$, °С	N, % розраховано знайдено	S, % розраховано знайдено	[МН+]
8	–	91	249-3	–	–	–
10.1	3-Me	83	170-2	22,81 22,87	8,70 8,67	396,2
10.2	3-Cl; 4-Cl	86	188-90	21,75 21,80	8,30 8,28	–
10.3	4-F	84	179-81	20,68 20,70	7,89 7,85	399,4
10.4	3-Cl; 4-Me	76	211-3	18,87 18,90	7,20 7,18	–
10.5	2-Cl; 5-CF ₃	78	156-8	19,43 19,50	7,41 7,38	341
10.6	4-Cl	85	145-8	21,52 21,59	8,21 8,19	–

Сполука	R	Вихід, %	T _{пл} , °C	N, % розраховано знайдено	S, % розраховано знайдено	[MН+]
10.7	4-OMe	78	135-7	23,27 23,30	7,61 7,59	–
10.8	4-Bu	84	146-8	20,08 20,12	7,66 7,60	–
10.9	4-OEt	89	212-4	19,25 19,30	7,35 7,32	–
10.10	4-Et	85	172-3	21,97 21,99	8,38 8,33	–
10.11	4-NO ₂	89	175-4	24,69 24,72	9,42 9,37	–
10.12	3-OMe	78	118-9	22,81 22,87	8,70 8,67	–
10.13	4-Me	83	145-7	21,75 21,80	8,30 8,28	–
10.14	2-Me;5-Cl	78	146-3	20,68 20,70	7,89 7,85	–
10.15	2-Me; 4-Me	80	170-2	26,40 26,46	8,63 8,59	–
10.16	2-Cl;5-Cl	83	135-7	22,81 22,87	8,70 8,67	341
10.17	3-Me;5-Me	84	146-8	21,75 21,80	8,30 8,28	361
10.18	3-Me	80	212-4	20,68 20,70	7,89 7,85	–
10.19	2-Et	83	172-3	18,87 18,90	7,20 7,18	–
10.20	2-Me; 4-Me;6-Me	76	175-4	19,43 19,50	7,41 7,38	361,8
10.21	2-OEt	88	118-9	21,52 21,59	8,21 8,19	–
10.22	2-OMe; 5-Cl	84	145-7	23,27 23,30	7,61 7,59	–
10.23	2-Me;6-Me	81	146-3	20,08 20,12	7,66 7,60	396,2
10.24	3- CF ₃ ;4-Cl	83	135-7	26,40 26,46	8,63 8,59	–

Структуру синтезованих 4-піролінових похідних (сполуки 10.1–10.24) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР-спектрів.

Т а б л и ц я 2

**Дані ¹H-ЯМР-спектрів 4-піролінових похідних
2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів
(сполуки 10.1–10.24), хімічний зсув, δ, м. ч.**

Сполука	CONH, ІН, с	Фуран Н5, д	Ar-H	Пірол Н2, Н5, д	Фуран Н3, д	Пірол Н3, Н4, г	Фуран Н4, г	SCH ₂ , 2H, с	Сигнали інших протонів
10.1	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, с, OCH ₃
10.2	10,28	7,90	7,47, 7,14, 4H, дд	7,24	6,59	6,37	5,66	4,17	2,51, 2H, т, 1,54, 2H, м, 1,27, 2H, м, 3xCH ₂ , 0,89, 3H, т, CH ₃
10.3	10,17	7,88	7,46, 6,88, 4H, дд	7,22	6,57	6,37	5,68	4,14	3,97, 2H, м, OCH ₂ , 1,32, 3H, т, CH ₃

Сполука	CONH, H ₂ c	Фуран H5, д	Ar-H	Пірол H2, H5, д	Фуран H3, д	Пірол H3, H4, т	Фуран H4, т	SCH ₂ , 2H, c	Сигнали інших протонів
10.4	10,34	7,91	7,56, 2H, д, 7,38, 1H, т	7,24	6,59	6,37	5,66	4,26	–
10.5	10,98	–	–	–	–	–	–	4,25	–
10.6	10,17	7,89	7,24-6,71, 5H, м	6,58	6,37	5,67	4,15	2,23, 6H, c, 2xCH ₃	–
10.7	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.8	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H, c, 3xCH ₃
10.9	9,48	7,88	7,99, 1H, д, 7,06, 2H, м, 6,91, 1H, т	7,22	6,58	6,36	5,71	4,20	4,09, 2H, м, OCH ₂ , 1,38, 3H, т, CH ₃
10.10	9,84	7,90	8,10, 1H, c, 7,08, 2H, м	7,24	6,57	6,36	5,65	4,22	3,85, 3H, c, OCH ₃
10.11	9,66	7,91	7,08, 3H, м	7,25	6,59	6,38	5,66	4,21	2,14, 6H, c, 2xCH ₃
10.12	10,83	7,90	8,16, 1H, c, 7,82, 1H, д, 7,68, 1H, д	7,25	6,59	6,38	5,64	4,17	–
10.13	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.14	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H, c, 3xCH ₃
10.15	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.16	9,51	7,88	6,86, 2H, c	7,22	6,57	6,37	5,69	4,17	2,20, 3H, c, 2,06, 6H
10.17	10,22	7,87	7,39, 2H, м, 7,22, 3H, м, 6,88, 1H, д	6,57	6,36	5,70	4,15	2,27, 3H, c, CH ₃	–
10.18	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, c, OCH ₃
10.19	10,28	7,90	7,47, 7,14, 4H, дд	7,24	6,59	6,37	5,66	4,17	2,51, 2H, т, 1,54, 2H, м, 1,27, 2H, м, 3xCH ₂ , 0,89, 3H, т, CH ₃
10.20	10,17	7,88	7,46, 6,88, 4H, дд	7,22	6,57	6,37	5,68	4,14	3,97, 2H, м, OCH ₂ , 1,32, 3H, т, CH ₃
10.21	10,34	7,91	7,56, 2H, д, 7,38, 1H, т	7,24	6,59	6,37	5,66	4,26	–
10.22	10,98	–	–	–	–	–	–	4,25	–
10.23	10,17	7,89	7,24-6,71, 5H, м	6,58	6,37	5,67	4,15	2,23, 6H, c, 2xCH ₃	–
10.24	10,19	7,89	7,46, 6,90, 4H, дд	7,22	6,57	6,38	5,66	4,15	3,71, 3H, c, OCH ₃

Двадцять два з двадцяти чотирьох 4-піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів виявили AeA (табл. 3)

Т а б л и ц я 3

Антиексудативна активність піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів

Сполука	R	Пригнічення набряку, %
Контрольна патологія	–	–
10.1	3-Me	44,44*
10.2	3-Cl; 4-Cl	–
10.3	4-F	–
10.4	3-Cl; 4-Me	44,44*
10.5	2-Cl; 5-CF ₃	38,89*

Сполука	R	Пригнічення набряку, %
10.6	4-Cl	38,89*
10.7	4-OMe	27,78*
10.8	4-Bu	20,37*
10.9	4-OEt	61,11*
10.10	4-Et	55,55*
10.11	4-NO ₂	24,07*
10.12	3-OMe	22,22*
10.13	4-Me	16,6*
10.14	2-Me; 5-Cl	16,7*
10.15	2-Me; 4-Me	51,85*
10.16	2-Cl; 5-Cl	40,74*
10.17	3-Me; 5-Me	31,48*
10.18	5-Me	31,5*
10.19	2-Et	29,62*
10.20	2-Me; 4-Me; 6-Me	35,18*
10.21	2-OEt	48,14*
10.22	2-OMe; 5-Cl	35,18*
10.23	2-Me; 6-Me	20,37*
10.24	3-CF ₃ ; 4-Cl	12,96*
D-Na		44*

Примітка: * $p < 0,05$.

Введення в четверте положення хлору або фтору, а в третє положення хлору не сприяло виникненню цього виду активності (сполуки 10.2 і 10.3). Введення в третє положення Me або OMe (сполуки 10.1 і 10.12) сприяло виникненню AeA – 44,44% та 22,22% відповідно (табл. 3).

Введення в четверте положення хлору, OMe, Bu, OEt, Et, NO₂, Me сприяло тому, що сполуки 10.6–10.11, 10.13 виявляли AeA 38,89, 27,78, 20,37, 61,11, 55,55, 24,07, 16,6% відповідно, лідерами серед них були сполуки 10.9 та 10.10, AeA яких перевищувала D-Na (44%). Високу AeA показали сполуки з двома радикалами: 10.5 (має два радикали в другому (хлор) та п'ятому (CF₃) положеннях); 10.14 (має Me в другому і хлор в п'ятому положеннях); 10.16 (має хлори в другому та п'ятому положеннях); 10.22 (має OMe в другому та хлор в п'ятому положеннях), але їх AeA була нижчою за AeA D-Na (табл. 3). При введенні в піролінові похідні 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів в п'яте положення Me (сполука 10.18) спостерігалось AeA на рівні 31,5%, і при введенні ще одного Me в третє положення позитивних змін не спостерігалось (сполука 10.17). Me-радикали в другому та шостому положеннях сприяли AeA на рівні 20% (сполука 10.23), додавання ще одного Me-радикалу в четверте положення сприяло збільшенню AeA на 15% (сполука 10.20). Введення в друге положення радикалів з'явилося результативним: сполуки 10.19 з Et- і 10.21 з Oet-радикалами виявили AeA 29,62% та 48,14% відповідно, остання сполука за AeA навіть перевищувала D-Na. Лідером за AeA (51,85%) серед піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів також можна вважати сполуку 10.15 із Me-радикалами у другому і четвертому положеннях, що значно перевищувало референс-препарат.

Перспективи: вивчити сполуки 10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1, 10.4 на наявність або відсутність у них анагетичної активності.

В и с н о в к и

1. Нами вперше синтезовано двадцять чотири 4-піролінові похідні 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів (сполуки 10.1–10.24).

2. 91% нових синтезованих нами піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів виявляють АеА: сполуки 10.9 > 10.10 > 10.15 > 10.21 > 10.1 = 10.4 > D-Na > 10.16 > 10.5 > 10.6 > 10.20 = 10.22 > 10.18 > 10.17 > 10.19 > 10.7 > 10.11 > 10.12 > 10.23 = 10.8 > 10.14 > 10.13 > 10.24 > 10.2 = 10.3, АеА відповідно у відсотках (%) становить: 61,11 > 55,55 > 51,85 > 48,14 > 44,44 = 44,44 > 44 > 40,74 > 38,89 = 38,89 > 35,18 = 35,18 > 31,5 > 31,48 > 29,62 > 27,78 > 24,07 > 22,22 > 20,37 = 20,37 > 16,7 > 16,6 > 12,96 > 0 = 0.

3. АеА сполук 10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1 перевищує таку референс-препарату або дорівнювала їй (сполука 10.4). У трійку лідерів за АеА входять сполуки 10.9, 10.10, 10.15, тому вважаємо введення в четверте положення Et- або OEt-радикалів, а в друге і четверте – Me-радикалів у молекулу піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів доцільно відносно АеА.

Список використаної літератури

1. *Пирогова В. І.* Сучасні аспекти раціонального вибору нестероїдних протизапальних препаратів: погляд гінеколога (Клінічна лекція) // Здоров'я жінчини. – 2017. – № 3 (119) – С. 11–15.

2. *Гладких Ф. В.* Превентивно-лікарські стратегії фармакокорекції гастропатії, індуцированої нестероїдними протизапальними препаратами // Обзори по клінічній фармакології та лікарській терапії. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 14–23. <https://doi.org/10.17816/RCF15414-23>

3. *Yang M., Wang H. T., Zhao M. et al.* Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V. 94 (40). – e1592. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001592>

4. *Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др.* Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Совр. ревматология*. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

5. *Каратеев А. Е., Зубков Д. С.* Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? // Там же. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 85–92. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-85-92>

6. *Демецкая А.* Нежелательные лекарственные реакции: НПВП // *Фармацевт практик*. – 2017. – № 2. – С. 28–29.

7. *Биккинина Г. М., Сафуанов А. Р.* Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // *Молодой ученый*. – 2015. – № 7. – С. 269–272.

8. *Романенко Т. Г., Сулименко О. М., Жалоба Г. М.* Ефективність оригінальних нестероїдних протизапальних препаратів та їх аналогів (джерериків) при лікуванні хронічного тазового болю // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 32–37.

9. *Asghar W., Jamali F.* The effect of COX-2- selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // *Inflammopharmacology*. – 2015. – V. 23, N 1. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>

10. *Ameri A., Khodarahmi G., Hassanzadeh F. et al.* Novel aldimine-type Schiff bases of 4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-1,2,4-triazole-3-thione/thiol: Docking study, synthesis, biological evaluation, and anti-tubulin activity // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2016. – V. 349, N 8. – P. 662–681. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600021>

11. *Thakkar S. S., Thakor P., Doshi H., Ray A.* 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, N 15. – P. 4064–4075.

12. *Ahmad A., Varshney H., Rauf A. et al.* Synthesis and anticancer activity of longchain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2017. – V. 10, Suppl. 2. – P. 3347–3357. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.015>

13. *Mahmoud M. R., Abou-Elmagd W. S. I., El-Shahawi M. M., Hekal M. H.* Novel fused and spiro heterocyclic compounds derived from 4-(4-amino-5-mercapto-4h-1,2,4-triazol-3-yl)phthalazin-1(2h)-one // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – V. 3, N 7. – P. 723–728. <https://doi.org/10.17628/ecb.2014.3.619-623>

14. *Goghani D. R., Jogel A. A., Sanghani A. M., Mehta J. P.* Synthesis and pharmacological screening of 1,2,4-triazole derivatives // *Indian J. Chem.* – 2015. – V. 54B. – P. 556–564. <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.68.10>

15. *Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев П. С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // *Доклады АН СССР*. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.

16. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. *О. В. Стефанова*. – К., 2001. – 527 с.

17. *Вуколов Э. А.* Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL: Уч. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.

References

1. *Pirogova V. I.* Suchasni aspekty racionalnogo vyboru nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ: poglyad ginekologa (Klinichna lekcija) // *Zdorove zhenshyny*. – 2017. – № 3 (119), S. 11–15.
2. *Gladkyy F. V.* Preventyvno-lechebnye strategyy farmakokorekcyi gastropaty, ynducirovannoy nesteroidnyimi protyvospal'yelnymi preparatamy // *Obzory po klynycheskoj farmakologyy i lekarstvennoj terapii*. – 2017. – T. 15, № 4. – S. 14–23. <https://doi.org/10.17816/RCF15414-23>
3. *Yang M., Wang H. T., Zhao M. et al.* Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V. 94 (40). – e1592. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001592>
4. *Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N. et al.* Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» // *Sovr. Revmatologiya*. – 2015. – T. 9, № 1. – S. 4–23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
5. *Karateev A. E.* Lekarstvennye oslozhnenyya: kto vynovat y chto delat? // *Sovr. revmatologiya*. – 2018. – T. 12, № 1. – S. 85–92. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-85-92>
6. Demetskaia A. Nezhelatelnye lekarstvennye reakcii: NPVP // *Farmacevt praktik*. – 2017. – № 2. – S. 28–29.
7. *Bykkynyna G. M., Safuanov A. R.* Nezhelatelnye lekarstvennye reakcyi nesteroidnykh protyvospal'yatel'nykh preparatov // *Molodoj uchenyj*. – 2015. – № 7. – S. 269–272.
8. *Romanenko T. G., Sulymenko O. M., Zhaloba G. M.* Efektyvnist oryiginalnykh nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ ta yix analogiv (dzheneriykiv) pry likuvanni khronichnogo tazovogo bolyu // *Akusherstvo. Gynekologiya. Genetyka*. 2017. – T. 3, № 1. – C. 32–37.
9. *Asghar W., Jamali F.* The effect of COX-2- selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // *Inflammopharmacology*. – 2015 – V. 23, N 1. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0225-9>
10. *Ameri A., Khodarahmi G., Hassanzadeh F. et al.* Novel aldimine-type Schiff bases of 4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-1,2,4-triazole-3-thione/thiol: Docking study, synthesis, biological evaluation, and anti-tubulin activity // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 2016. – V. 349, N 8. – P. 662–681. <https://doi.org/10.1002/ardp.201600021>
11. *Thakkar S. S., Thakor P., Doshi H., Ray A.* 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, N 15. – P. 4064–4075.
12. *Ahmad A., Varshney H., Rauf A. et al.* Synthesis and anticancer activity of longchain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2017. – V. 10, Suppl. 2. – P. 3347–3357. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.015>
13. *Mahmoud M. R., Abou-Elmagd W. S. I., El-Shahawi M. M., Hekal M. H.* Novel fused and spiro heterocyclic compounds derived from 4-(4-amino-5-mercapto-4h-1,2,4-triazol-3-yl)phthalazin-1(2h)-one // *Eur. Chem. Bull.* – 2014. – V. 3, N 7. – P. 723–728. <https://doi.org/10.17628/ecb.2014.3.619-623>
14. *Goghani D. R., Jogel A. A., Sanghani A. M., Mehta J. P.* Synthesis and pharmacological screening of 1,2,4-triazole drivatives // *Indian J. Chem.* – 2015. – V. 54B. – P. 556–564. <https://doi.org/10.18052/www.scipress.com/ILCPA.68.10>
15. *Rybolovlev Ju. R., Rybolovlev R. S.* Dozirovanie veshhestv dlja mlekoopitajushhih po konstantam biologicheskoy aktivnosti // *Doklady AN SSSR*. – 1979. – № 6. – C. 1513–1516.
16. *Stefanov O. V.* Doklinični doslidžennja likars'kyx zasobiv: metod. rekomendaciji. – K.: Avicena, 2001. – S. 292–306.
17. *Vukolov E.* Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using STATISTICA and EXCEL packages: Uch. allowance. – M.: Forum, 2008. – 464 s.

Надійшла до редакції 5 квітня 2019 р.

Прийнято до друку 3 вересня 2019 р.

Н. М. Чаленко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. Безуглий²,

Г. О. Сирова¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

І. С. Чекман³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

А. М. Демченко⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

³ Київський медичний університет

⁴ ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

СИНТЕЗ ТА АНТИЕКСУДАТИВНА АКТИВНІСТЬ ПІРОЛІНОВИХ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ІЛ)-СУЛЬФАНИЛ)-N-АЦЕТАМІДІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазол-3-тіону, синтез, структура, фізико-хімічні властивості, антиексудативна активність

А Н О Т А Ц І Я

Постійний пошук нових лікувальних препаратів зумовлює значна кількість захворювань, патологічних станів, для яких лікування наявними препаратами не ефективно або спричинює звання та велику кількість побічних ефектів. Тому метою сучасної фармації є мінімізація токсичності ліків і створення нових сучасних вітчизняних фармацевтичних засобів, які були б більш ефективними і відносно нетоксичними.

Похідні 1,2,4-триазолу мають значний синтетичний, фармакологічний потенціал, тому вивчення синтетичних методів одержання нових структур, їх фізичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей може стати підґрунтям для розширення спектра фармакологічних властивостей синтезованих похідних.

Метою роботи було обрання на основі досліджень *in silico* базових структур 1,2,4-триазол-3-тіону та спрямований синтез нових потенційних біологічно активних речовин, визначення їх будови та фізико-хімічних властивостей. У статті описано синтез нових піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів. Ацетаміди отримували шляхом алкілування 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіона N-арилзаміщеними α-хлорацетамидами в присутності КОН. За допомогою конденсації Пааля-Кнора аміногрупу в положенні 4 триазольного циклу модифікували в пірольній фрагмент. Встановлено фізико-хімічні характеристики, хімічну структуру й антиексудативну активність отриманих сполук.

Оцінку антиексудативної активності піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів здійснювали в експериментах на білих щурах в дозі 10 мг/кг порівняно з референс-препаратом диклофенаком натрію. При моделюванні формалінового набряку об'єм лапи вимірювали за допомогою плетизмометра до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 години після введення формаліну. Вперше синтезували 24 сполуки: 4 піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-4Н-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів. У 91% нових синтезованих сполук виявлена антиексудативна активність, 5 сполук (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) за антиексудативною активністю перевищували референс-препарат. Вважається перспективним дослідити ці сполуки за наявністю або відсутністю у них аналгетичної активності.

Н. Н. Чаленко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

П. А. Безуглий²,

А. О. Сырочая¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

И. С. Чекман³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

А. М. Демченко⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Харьковский национальный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

³ Киевский медицинский университет

⁴ ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

СИНТЕЗ И АНТИЭКСУДАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-((4-АМИНО-5-(ФУРАН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4Н-3-ИЛ)-СУЛЬФАНИЛ)-N-АЦЕТАМИДОВ

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазол-3-тиона, синтез, структура, физико-химические свойства, антиэкссудативная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Постоянный поиск новых лекарственных препаратов обусловлен значительным количеством заболеваний, патологических состояний, для которых лечение имеющимися препаратами неэффективно или вызывает привыкание и большое количество побочных эффектов. Поэтому целью современной фармации является минимизация токсичности лекарств и создание новых современных отечественных фармацевтических средств, которые были бы более эффективными и относительно нетоксичными.

Производные 1,2,4-триазола обладают значительным синтетическим, фармакологическим потенциалом, поэтому изучение синтетических методов получения новых структур, их физических, физико-химических, биологических свойств может стать основой для расширения спектра фармакологической активности синтезированных производных.

Целью работы был выбор на основе исследований *in silico* базовых структур 1,2,3-триазола-3-тиола и направленный синтез новых потенциально биологически активных веществ, определение их строения и физико-химических свойств, оценка антиэкссудативной активности. Синтез пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуранов-2-ил)-1,2,4-триазола-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов осуществляли поэтапно.

В статье описан синтез новых пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамида. Ацетамиды получали путем алкилирования 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона *N*-арилзамещенными α -хлорацетамидами в присутствии KOH. С помощью конденсации Паала–Кнорра аминогруппу в положении 4 триазольного цикла модифицировали в пирольный фрагмент. Установлены физико-химические характеристики, химическая структура и антиэкссудативная активность полученных соединений.

Антиэкссудативную активность соединений определяли в экспериментах на белых крысах в дозе 10 мг/кг в сравнении с референс-препаратом диклофенаком натрия при моделировании формалинового отека. Объем лапы измеряли при помощи плетизмометра до введения препаратов и на фоне максимального отека через 4 часа после введения формалина. Впервые синтезировали 24 соединения: 4 пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуранов-2-ил)-1,2,4-триазола-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. У 91% вновь синтезированных соединений выявлена антиэкссудативная активность, 5 соединений (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) по антиэкссудативной активности превышали референс-препарат. Считается перспективным исследовать эти соединения относительно наличия или отсутствия у них анальгетической активности.

N. M. Chalenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6087-2201>),

[P. A. Bezugly](mailto:P.A.Bezugly) ²,

G. O. Syrova ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8849-9755>),

I. S. Chekman ³ (<https://orcid.org/0000-0002-3552-2779>),

A. M. Demchenko ⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>)

¹ Kharkiv National Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

³ Kyiv Medical University

⁴ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv
SYNTHESIS AND ANTIEXUDATIVE ACTIVITY OF PYROLIN DERIVATIVES 2-((4-AMINO-5-(FURAN-2-YL)-1,2,4-TRIAZOL-4*H*-3-IL)-SULFANIL)-*N*-ACETAMIDES

Key words: derivatives of 1,2,4-triazol-3-thione, synthesis, structure, physicochemical properties, antiexudative activity

ABSTRACT

The continuous research of new effective drugs is associated with a significant number of diseases, pathological conditions. Conventional treatment with existing drugs could be ineffective, or addictive, and have a large number of side effects. Therefore, the aim of modern pharmacy is to minimize the toxicity of drugs and create new modern domestic medicine that would be more effective in relation to their activity and relatively non-toxic.

Derivatives of 1,2,4-triazol have considerable synthetic, pharmacological potential. That's why study of the synthetic methods of the new structures obtain, its physical, physico-chemical, biological properties may become the basic for their spector of the synthesized derivatives and biological activity widening.

The aim of the work: choice on the investigation ground *in silico* the basic structures 1,2,4-triazol-3-thione and the special purpose synthesis of the new potential biological active compounds, definition its structure and physico-chemical properties mark of antiexudative activity. The synthesis of pyroline derivatives of 2-((4-амино-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов was accomplished by stages.

The article describes the synthesis of new pyroline derivatives 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. Ацетамиды были получены алкилированием 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона *N*-арилзамещенными α -хлорацетамидами в присутствии KOH. С помощью Паала–Кнорра конденсации аминогруппы в положении 4 триазольного цикла модифицировали в пирольный фрагмент. Физические и химические характеристики, химическая структура и антиэкссудативная активность полученных соединений были установлены.

Антиэкссудативная активность соединений была исследована в экспериментах на белых крысах в дозах 10 мг/кг сравнительно с референс-препаратом диклофенаком натрия в модуляции отека формалина. Объем лапы измеряли при помощи плетизмографии до введения препаратов. Впервые синтезировали 24 соединения: 4 пиролиновых производных 2-((4-амино-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол-4*H*-3-ил)-сульфанил)-*N*-ацетамидов. У 91% вновь синтезированных соединений выявлена антиэкссудативная активность, 5 соединений (10.9, 10.10, 10.15, 10.21, 10.1) по антиэкссудативной активности превышали референс-препарат. Считается перспективным исследовать эти соединения относительно наличия или отсутствия у них анальгетической активности.

Електронна адреса для листування з авторами: medchem1@ukr.net
(Чаленко Н. М.)

О. О. САЛІЙ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,

О. В. ЛОСЬ² (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

О. П. БАУЛА¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, доцент,

К. Ф. МАЦЮЦЯ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6704-6511>)

¹ Київський національний університет технологій та дизайну

² Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ

Ключові слова: гіалуронат натрію; розчин для ін'єкцій; розробка складу; технологія виробництва; стабілізація розчину

О. О. SALIY¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

О. V. LOS² (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

О. P. BAULA¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

К. F. MATSIUTSIA¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6704-6511>)

¹ Kyiv National University of Technologies and Design

² Pharmaceutical Corporation «Yuria-Pharm», Kyiv

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND PRODUCTION TECHNOLOGY OF INJECTION MEDICATION FOR INTRA-ARTICULAR INTRODUCTION BASED ON SODIUM HYALURONATE

Key words: sodium hyaluronate; solution for injection; composition development; production technology; stabilization of the solution

Остеоартроз є найпоширенішим захворюванням опорно-рухового апарату людини, який у 10–30% випадків призводить до непрацездатності різного ступеня, причому вік пацієнта є одним із найважливіших факторів ризику [1].

Класичні способи лікування дегенеративних запальних захворювань суглобів мають значні недоліки. Хірургічні операції зі заміни суглоба є найефективнішим рішенням, але такий метод дуже ризикований та дорогий, особливо для людей похилого віку. Консервативне лікування нестероїдними протизапальними препаратами має короточасний ефект, значну побічну дію на кишково-шлунковий тракт та не покращує прогноз вилікування у довгостроковій перспективі. Пероральні та парентеральні хондропротектори на основі хондроїтину проявляють дуже слабкий структурномодифікуючий ефект, на основі глюкозаміну справляють повільний терапевтичний ефект, максимум клінічної дії спостерігається після застосування препаратів упродовж 2–3 місяців [2]. Як альтернативу вищенаведеним методам розглядають природні полімери, такі як полісахариди, як носії для доставки лікарських засобів у суглобовий хрящ та синовіальну рідину завдяки їх біосумісності, біодеградації та широкого розповсюдження у природі [3]. Близько 15 років назад було розроблено препарати для внутрішньосуглобового (інтрасинавіального) введення на основі гіалуронової кислоти, які наразі вважають одним із найбільш ефективних та безпечних методів лікування артрозів як колінних, так і тазостегнових суглобів [4, 5, 6].

Асортимент лікарських засобів, що містять гіалуронову кислоту у формі натрієвої солі для введення в синовіальну порожнину на українському ринку представлено дуже обмежено, а саме препаратами Сингіал® р-н д/ін., 10 мг/мл, у шприцях по 2 мл, виробництва ПАТ Фармак сумісно з «Лайф Саенсиз Лтд», Корея, та Гіалган® р-н д/ін., 20 мг/2 мл у флаконах, виробництва Фідія Фармацевтика С.п.А., Італія. Обмеження асортименту зумовлено тим, що біотехнологічні продукти мають свою специфіку, що представлено в підходах до фармацевтичної розробки, джерел постачання та по-

ходження активних речовин, доведення ефективності дії, порядку реєстрації та подальшим розміщенням на ринку [7].

З економічної сторони фармацевтична промисловість має тенденцію до нестабільності, що пов'язано з економічною кризою та постійними змінами у задоволенні потреби ринку (нові захворювання, спалахи) та потреб клієнтів (якість, новизна) [8], що потребує впровадження новітніх технологій, відмінних від стандартних технологій лікарських засобів, до складу яких входять хімічні речовини. Таким чином, розроблення складу та пошук новітніх технологічних аспектів лікарських засобів біотехнологічного походження є актуальним напрямом сьогодення фармації.

Мета роботи – розроблення складу та технології виготовлення ін'єкційного розчину кислоти гіалуронової у формі натрію гіалуронату для терапії дегенеративних запальних захворювань суглобів.

Матеріали та методи дослідження

Розроблення складу розчину для ін'єкцій здійснювали зі застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) кислоти гіалуронової у формі натрію гіалуронату виробництва «Attix Pharmaceuticals», Канада. За своїми фізико-хімічними характеристиками АФІ повністю відповідає вимогам Європейської фармакопеї та являє собою білий або майже білий дуже гігроскопічний порошок або гранули, помірно розчинний у воді Р, практично не розчинний у 96% етанолі та ацетоні Р.

Під час розроблення складу лікарської форми як стабілізатор та пролонгатор застосовували допоміжну речовину 1,4-бутандіол-дигліцидиловий ефір (далі – БДДЕ). Оскільки молекули нестабілізованого натрію гіалуронату відносно швидко руйнуються гіалуронідазами людського організму, введення БДДЕ утворює «містки» між окремими молекулами гіалуронату натрію та підвищує таким чином стійкість діючої речовини до розкладання *in vivo*.

Оцінку результатів випробувань під час вибору оптимальної технології приготування розчину для ін'єкцій на основі натрію гіалуронату виконували візуальним методом (опис, прозорість) та методом ротаційної віскозиметрії (в'язкість) [9].

Придатність режиму стерилізації визначали фізико-хімічними методами (опис, прозорість, в'язкість, рН розчину) і мікробіологічним методом (стерильність) згідно з вимогами ДФУ.

Кількісний вміст натрію гіалуронату визначали методом спектрофотометрії (ДФУ, 2.2.25) із використанням реагенту карбазолу [10].

Результати дослідження та обговорення

У зв'язку з тим, що молекули гіалуронату натрію відносно швидко руйнуються гіалуронідазами людського організму, тривалість дії лікарського засобу відносно коротка, декілька місяців [11], та постійно потребує повторних ін'єкцій. Таким чином, для стабільності ін'єкційного розчину та пролонгації терапевтичного ефекту необхідно використовувати гіалуронат натрію з максимально можливою молекулярною масою, приблизно 1,5–2,5 Мда, та застосовувати стабілізатор для запобігання деструкції молекули діючої речовини.

Функціональне призначення стабілізатора – за допомогою ковалентних зв'язків утворювати поперечні зшивки лінійних молекул натрію гіалуронату і такими чином формувати стійку макромолекулярну мережу гіалуронату натрію [12]. Отримані таким чином поперечно-зшиті молекули гіалуронату натрію стабільні, не розщеплюються ферментами людського організму у порожнині суглоба та проявляють пролонговану дію. У результаті технологічної операції оброблення стабілізатором між молекулами біополімеру виникає щільне зчеплення, що дає змогу діючій речовині тривалий час зберігатися та мати підвищену стійкість до факторів розкладання, таких як вплив температури, вільні радикали і ферменти (рис. 1, 2). Також стабілізація гіалуронової кислоти за допомогою БДДЕ дає змогу підвищити її в'язкість, оптимізувавши важливі для фізіологічної активності реологічні властивості [12].

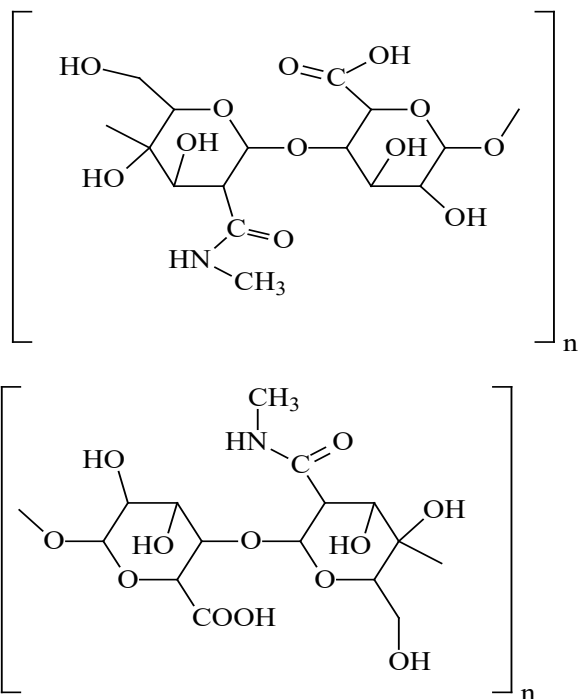


Рис. 1. Молекула гіалуронової кислоти, що одержана шляхом бактеріальної ферментації

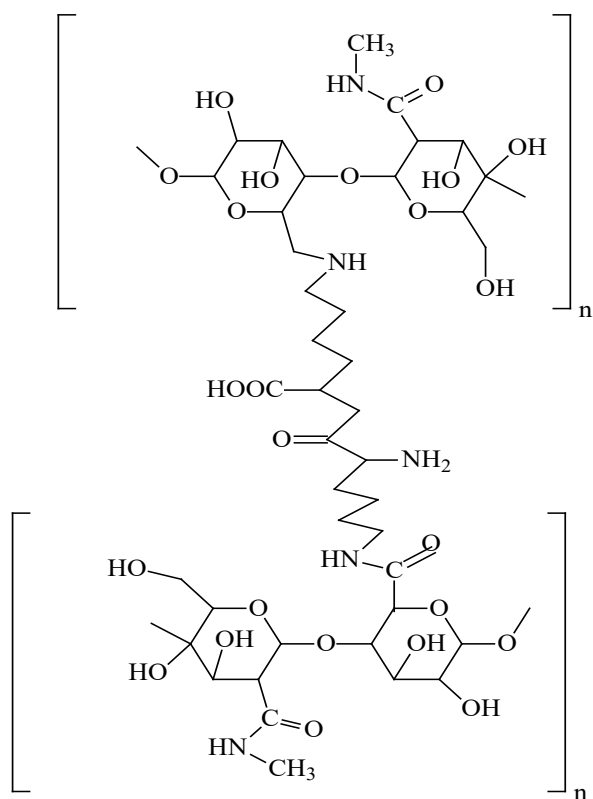


Рис. 2. Молекула поперечно-зшитого гіалуронату натрію, стабілізованого БДДЕ

Також до складу було введено допоміжні речовини, які є компонентами синовіальної рідини та забезпечують її осмольність і буферні властивості. Так, натрію хлорид використано в ізотонічній концентрації, натрію дигідрофосфат дигідрату і

динатрію гідрофосфат додекагідрат – для створення буферної системи. Таким чином, розроблений склад містить у %: натрію гіалуронат із молекулярною масою ~2 МДа (в перерахунку на 100% речовину) – 1,0; БДДЕ – 0,75; натрію хлорид – 0,85; фосфатний буфер – до рН від 5,0 до 8,5; води для ін'єкцій – до 100%. Отриманий розчин за фізико-хімічними властивості являє собою прозорий високов'язкий водний розчин.

Вибраний склад є досить непростим із точки зору розроблення технології виробництва через дуже високу в'язкість. Під час розроблення технології одержання препарату виконували дослідження таких критичних стадій виробництва: стабілізація гіалуронату натрію, вибір технологічних операцій для одержання однорідного прозорого розчину (перемішування, фільтрація), розлив розчину в контейнери, стерилізація.

З експериментальних досліджень щодо отримання розчину гіалуронату натрію встановлено, що для цього АФІ біотехнологічного походження неможливо одержати розчин для ін'єкцій фармацевтичної якості стандартними технологічними операціями. Так, певні складнощі з одержанням продукту відбулись на стадіях перемішування (утворення газової емульсії високов'язкого водного розчину) та стерилізуючої фільтрації (молекули високов'язкого розчину не проходить крізь пори фільтра). Отже, наступними етапами досліджень було вирішення таких складних і водночас найменш охарактеризованих у літературі технологічних стадій, як розроблення технології дегазації розчину від утвореної газової емульсії (деаерація), фільтрація та підбір режиму стерилізації ін'єкційного розчину натрію гіалуронату.

Вибір оптимальних умов стадії дегазації здійснювали між наступними варіантами згідно з матрицею досліджень. Газова емульсія призводить до зниження електричного потенціалу молекул АФІ, руйнує хімічні зв'язки, безпосередньо впливає на стабільність лікарського засобу та може призвести до виникнення побічної дії препарату за рахунок явища емболії. Отже, для приготованого розчину препарату було випробувано різні режими дегазації. Як критерій оцінки режиму дегазації визначено основні показники для контролю якості розчину препарату: основний критерій успішності дегазації – кількість видимих пухирців повітря у одному шприці обсягом 2 мл; опис; в'язкість – показник якості, що залежить від молекулярної масу та відповідно демонструє чи не була пошкоджена структура молекул АФІ під час дегазації. Результати досліджень наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Критерії оцінки та результати досліджень вибору технології дегазації розчину гіалуронату натрію

Режим дегазації	Показники якості	Опис. Прозорий однорідний водний розчин	Кількість пухирців у 2 мл розчину	Відносна в'язкість. Від 1,13 до 1,38
Вакуумування розчину при перемішуванні (300 мбар)		Не відповідає	30	Відповідає
Вакуумування розчину при перемішуванні (100 мбар)		Не відповідає	5	Відповідає
Вакуумування розчину без перемішування (100 мбар)		Не відповідає	20	Відповідає
Відстоювання розчину, наповненого в шприці, у вертикальному положенні (14 діб)		Не відповідає	40	Не відповідає
Відстоювання розчину, наповненого в шприці, у вертикальному положенні (28 діб)		Не відповідає	38	Відповідає
Центрифугування розчину у шприцах, 1000 об/хв		Відповідає	Відсутні	Відповідає
Центрифугування розчину у шприцах, 3000 об/хв		Відповідає	Відсутні	Видавлювання розчину зі шприця

За результатами досліджень щодо вибору стадії дегазації, що наведені в табл. 1, встановлено, що центрифугування розчину у первинній упаковці в режимі 1 000 об/хв дає змогу одержати продукт, що відповідає вимогам ДФУ щодо лікарських засобів для парентерального застосування за обраними показниками якості. Але технологічна операція дегазації розчину у первинній упаковці придатна для виготовлення лабораторних серій. Для масштабування процесу і виробництва промислової серії було обрано режим вакуумування розчину при перемішуванні (вакуум 100 мбар), оскільки при таких умовах отримано найменшу ступінь газової емульсії. Для досягнення повної дезаерації розчину необхідно провести перспективну валідацію режиму перемішування у промисловому реакторі.

Наступним етапом досліджень було розроблення стадії фільтрації приготованого розчину. Для оцінки критичних параметрів застосовано фільтри з різним рейтингом та матеріалом мембрани. Як критичні параметри технологічного процесу досліджували температуру розчину, що подається на фільтрацію, об'єм розчину, що профільтровано, та кількість зупинок для заміни фільтра. Приготовані експериментальні серії зразків фільтрували, але для оцінки фізико-хімічних показників відбирали розчини, які за визначених умов було профільтровано в повному обсязі. Відібрані профільтровані розчини оцінювали за такими критеріями: в'язкість, рН розчину, кількісний вміст натрію гіалуронату. Результати досліджень подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Фізико-хімічні показники якості розчину для ін'єкцій натрію гіалуронату залежно від умов фільтрації

Критичні технологічні параметри			Показники якості згідно з МКЯ		
матеріал мембрани	рейтинг фільтра, мкм	температура розчину, °C ± 0,5	динамічна в'язкість 10–15 Па·с	рН 5,0–8,5	кількісний вміст натрію гіалуронату 95,0–105,0%
Приготований розчин до фільтрації			+	+	+
Поліефірсульфид, Minisart High Flow, Sartorius	0,45	50	-	+	+
	1,0	50	-	+	+
Ацетат целюлози Minisart, Sartorius	0,45	50	-	+	-
	1,0	50	-	+	+
Регенована целюлоза Minisart Sartorius	0,45	50	-	+	-
	1,0	50	-	+	+
Змішані ефіри целюлози (MF-Millipore)	0,45	50	-	+	-
	1,0	50	-	+	+
Поліефірсульфид Millex GP, Millipore	0,45	50	-	+	+
	1,0	50	-	+	+
Полівінілдефторид PVDF (DuraPore) Millipore	0,45	50	+	+	+
	1,0	25	+	+	+

П р и м і т к а: «+» – відповідає, «-» – не відповідає.

З даних, наведених у табл. 2, встановлено, що для проведення фільтрації необхідно піднімати температуру розчину з метою зниження в'язкості. Але температурний фактор впливає на молекулярну масу та стабільність поперечно-зшитої молекули гіалуронату натрію, про що свідчить критерій відповідності за показником відносна в'язкість. Матеріал мембрани фільтра та умови фільтрації не впливають на значення рН розчинів. Експериментально встановлено, що оптимальними параметрами для стадії фільтрування є застосування гідрофільної мембрани «DuraPore», що виконана з полівінілдефториду (PVDF), температура розчину – $50 \pm 0,5$ °C, та при зменшенні об'єму, що фільтрується за одиницю часу, необхідно застосовувати режим протитиску (back pressure).

Із метою забезпечення стерильності ін'єкційного розчину на основі натрію гіалуронату зроблено дослідження різних режимів стерилізації препарату в первинній упа-

ковці. На основі теоретичного аналізу нормативної документації було виконано експеримент із вибору режиму стерилізації. Приготовані експериментальні серії зразків препарату стерилізували обраними методами, такими як: серія № 1 – автоклавування насиченою парою за температури 121 °С упродовж 15 хв; серія № 2 – стерилізація за температури 121 °С упродовж 8 хв; серія № 3 – стерилізація гамма-випроміненням 25 кГрей; серія № 4 – застосували стерилізуючу фільтрацію розчину препарату за температури 50 °С в асептичних умовах через мембранні фільтри з рейтингом пор 0,2 мкм із наступним розливом у первинні контейнери; серія № 5 – нестерильні зразки як контроль. Придатність режиму стерилізації визначали фізико-хімічними методами (за показниками – опис, прозорість, в'язкість, рН розчину, кількісний вміст натрію гіалуронату) і біологічним методом (визначення стерильності) відповідно до МКЯ на препарат. Результати досліджень подано в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Вплив режиму стерилізації на фізико-хімічні показники якості розчину натрію гіалуронату для ін'єкцій

№ серії	Показники якості згідно з МКЯ					
	опис	прозорість	динамічна в'язкість	рН	стерильність	кількісний вміст натрію гіалуронату
	прозорий однорідний водний розчин	прозорий ДФУ 2.2.1	від 10 до 15 Па·с ДФУ 2.2.8	від 5,0 до 8,5 2.2.3	Стерильний ДФУ 2.6.1	від 95,0 до 105,0% ДФУ 2.2.25
1	+	+	-	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	-	-	-	-	+	+
4	+	+	-	+	-	-
5	+	+	+	+	-	+

П р и м і т к а: «+» – відповідає, «-» – не відповідає.

У результаті досліджень із вибору стерилізації одержано дані, наведені в табл. 3. Експериментально встановлено технологічні складнощі з підбором фільтра з рейтингом 0,22 мкм для проведення стерилізуючої фільтрації. Приготовану лабораторну серію розчину препарату не вдалося профільтрувати в повному об'ємі за температури розчину 50 °С через високу в'язкість для такого рейтингу фільтра. За тиску близько 3 бар руйнувалася мембрана фільтра. За тиску 1,5–2 бар розчин практично не продавлювався через фільтр. Спосіб стерилізації гамма-випромінюванням призводить до руйнування лінійних молекул і є, таким чином, невідповідним для гнучкого еластичного біополімерного продукту, в якому молекулярна маса є ключовим параметром для оптимальної якості продукту. Визначено, що режим стерилізації насиченим паром за температури 121 °С упродовж 8 хв є оптимальним та забезпечує якість розчину за показником «Стерильність».

За результатами вибору технологічних параметрів визначено технологію одержання розчину для ін'єкцій. У реактор завантажують воду для ін'єкцій кімнатної температури, вносять натрію хлорид, натрію дигідрофосфат дигідрату і динатрію гідрофосфат додекагідрат, гіалуронат натрію, перемішують до повного розчинення. Завантажують стабілізатор БДДЕ при перемішуванні та нагріві розчину до температури 40–60 °С. Розчин витримують при перемішуванні та підтриманні температури протягом 2–4 год для утворення стабілізованого натрію гіалуронату. Проводять дегазацію одержаного розчину, фільтрують та розливають у скляні шприці та укупорюють. Проводять стерилізацію розчину в первинній упаковці, маркують та пакують у вторинну упаковку. Технологічну схему виробництва лікарського засобу наведено на рис. 3.

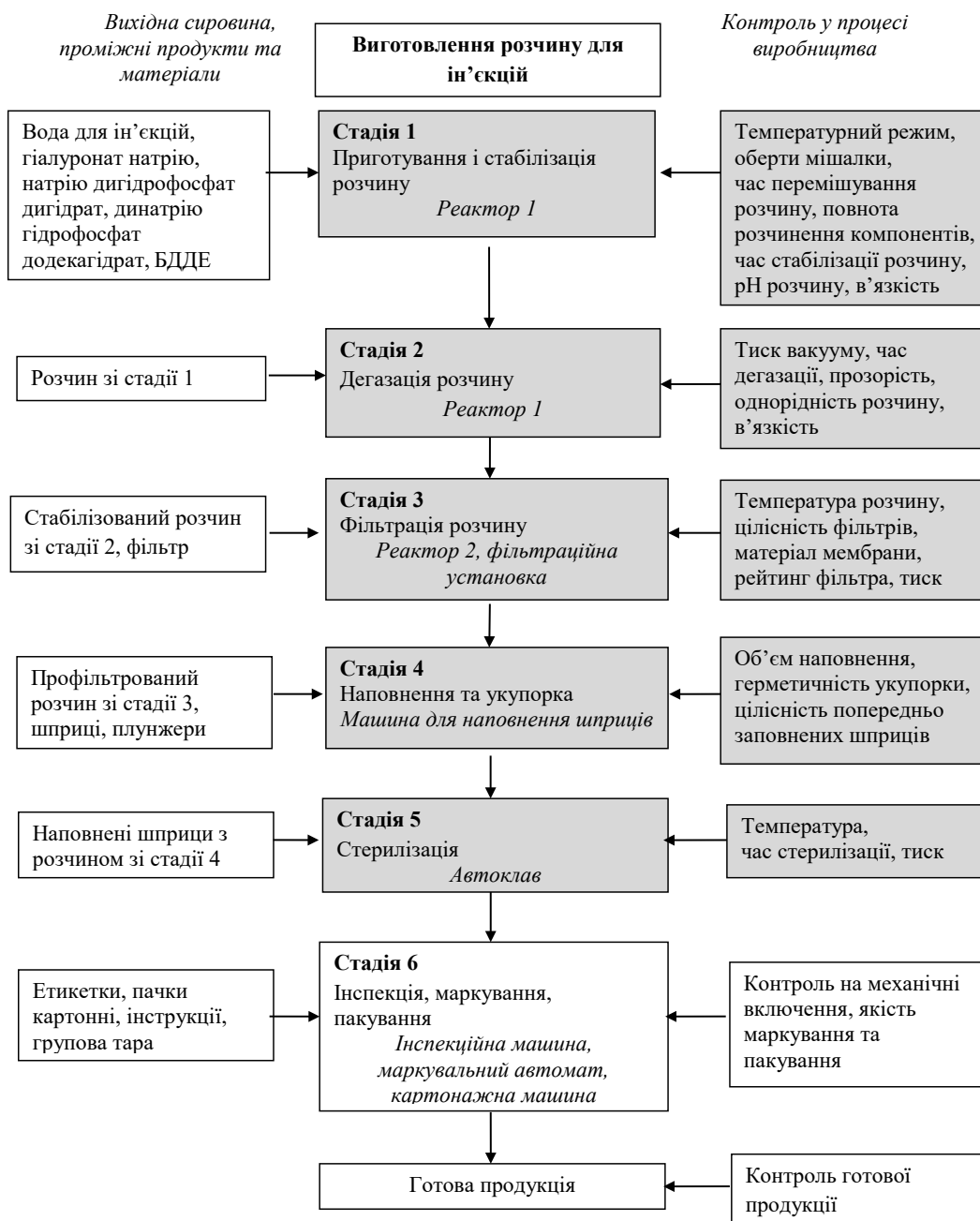


Рис. 3. Технологічна схема виробництва гіалуронату натрію, розчину для ін'єкцій

Сірим кольором позначено критичні стадії та критичні точки контролю в процесі виробництва

Таким чином, розроблено оптимальний склад лікарського засобу на основі стабілізованої гіалуронової кислоти з допоміжною речовиною БДДЕ.

Висновки

1. Розроблено оптимальний склад лікарського засобу на основі стабілізованого гіалуронату натрію допоміжною речовиною БДДЕ. Одержаний розчин за фізико-хімічними властивостями являє собою прозорий високов'язкий водний розчин. Розроблений склад містить (у %): натрію гіалуронат з молекулярною масою ~2 МДа (в

перерахунку на 100% речовину) – 1,0; БДДЕ – 0,75; натрію хлорид – 0,85; фосфатний буфер – до рН 5,0–8,5; води для ін'єкцій – до 100%.

2. Експериментально визначено критичні параметри технологічних стадій, специфічних для виробництва лікарського засобу з гіалуронатом натрію, такі як дегазація в'язкого розчину, фільтрація та умови режиму стерилізації ін'єкційного розчину. Експериментально встановлено, що оптимальними параметрами для стадії фільтрування є застосування гідрофільної мембрани «Durapore», що виконана з полівінілдефториду (PVDF), температура розчину – $50 \pm 0,5$ °C та застосування режиму протитиску (back pressure) для зменшення об'єму, що фільтрується за одиницю часу. Визначено, що режим стерилізації насиченим паром за температури 121 °C упродовж 8 хв є оптимальним та забезпечує якість розчину за показником «Стерильність».

3. Зразки експериментальної серії розчину для ін'єкцій, одержані за визначеною технологією, відповідають вимогам ДФУ щодо лікарських засобів для парентерального застосування за фізико-хімічними та біологічними показниками якості, такими як опис, прозорість, в'язкість, рН розчину, стерильність, кількісний вміст натрію гіалуронату.

Список використаної літератури

1. Олійник М. В., Стаднюк Л. А. Сучасна патогенетична терапія остеоартрозу, що ґрунтується на доказах // Мистецтво лікування. – 2010. – № 1 (67). – С. 27–30.
2. Носівець Д. С. Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України) // Вісн. проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1 (104), Вип. 4. – С. 57–63.
3. Ruberg Eva-Maria. Development of sustained release formulations for the intra-articular delivery of a therapeutic antibody / Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2013. – 175 p.
4. Лич І. В., Угрин А. О., Волошина І. М. Гіалуронова кислота: біосинтез та використання // Укр. біофармац. журн. – 2019. – № 2 (59). – С. 6–13. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>
5. Савоськин О. В., Семенова Е. Ф., Раишевская Е. Ю. и др. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты // Научное обозрение. Биол. науки. – 2017. – № 2. – С. 125–135.
6. Dıraçoğlu D., Alptekin K., Teksöz B. et al. Knee vs hip single-joint intra-articular hyaluronic acid injection in patients with both hip and knee osteoarthritis: a pilot study // Clin. Rheumatol. – 2009. – V. 28, N 9. – P. 1021–1024. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1199-7>
7. Нестерчук М. М., Баула О. П., Гамазін Ю. О. та ін. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів. Метод. рекомендації. (Схвалено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ (протокол № 03 від 29. 03. 2013 р.)). – 37 с.
8. Pramadona and Akbar Adhiutama. The Application of Lean Manufacturing for Operation Improvement: A Case Study of Black Cough Medicine Production in Indonesia // The Asian J. Technol. Management. – 2013. – V. 6, N 1. – P. 56–64. <https://dx.doi.org/10.12695/ajtm.2013.6.1.5>
9. Державна фармакопея України: в 3т. / 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.
10. Sodium Hyaluronate. European Pharmacopoeia 9th, vol. 2 / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – P. 3583–3585.
11. Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А. та ін. Аспекти фармакодинаміки та клінічної фармакології гіалуронової кислоти // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 1 (135). – С. 33–42.
12. Pat. WO 2006021644. Water-soluble crosslinked hyaluronic acid, a method for the preparation thereof, implant containing said crosslinked hyaluronic acid and the use thereof / Asius Jerome, Asius Benedicte, Riviere Nicolas, Giani Olivia, Robin Jean-Jacques, Vayaboury Koumalen. – Заявл. 23. 07. 2004; Опубл. 02. 03. 2006.

References

1. Oliinyk M. V., Stadnyuk L. A. Suchasna patohenetychna terapiia osteoartrozu, shcho ґruntuietsia na dokazakh // Mystetstvo likuvannia. – 2010. – № 1 (67). – S. 27–30.
2. Nosivets D. S. Farmakolohiia khondroprotektoriv (ohliad farmatsevtichnoho rynku Ukrainy) // Visn. problem biolohii i medytsyny. – 2013. – T. 1 (104), Vyp. 4. – S. 57–63.
3. Ruberg Eva-Maria. Development of sustained release formulations for the intra-articular delivery of a therapeutic antibody / Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2013. – 175 p.
4. Lych I. V., Uhryn A. O., Voloshyna I. M. Hialuronova kyslota: biosyntezy ta vykorystannia // Ukr. biofarmats. zh. – 2019. – № 2 (59). – S. 6–13. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.212>

5. Savoskyn O. V., Semenova E. F., Rashevskaya E. Yu. y dr. Kharakterystyka razlychnikh metodov polucheniya hyaluronovoi kysloti // Nauchnoe obozrenye. Byol. nauky. – 2017. – № 2. – S. 125–135.
6. Diraçoğlu D., Alptekin K., Teksöz B. et al. Knee vs hip single-joint intra-articular hyaluronic acid injection in patients with both hip and knee osteoarthritis: a pilot study // Clin. Rheumatol. – 2009. – V. 28, N 9. – P. 1021–1024. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1199-7>
7. Nesterchuk M. M., Baula O. P., Hamazin Yu. O. ta in. Osoblyvosti biolohichnykh/biotekhnolohichnykh produktiv ta biosymiliariv. Metod. pekomentatsii. (Skhvaleno na zasidanni Naukovo-ekspertnoi rady Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ (protokol № 03 vid 29. 03. 2013 r.). – 37 s.
8. Pramadona and Akbar Adhiutama. The Application of Lean Manufacturing for Operation Improvement: A Case Study of Black Cough Medicine Production in Indonesia // The Asian J. Technol. Management. – 2013. – V. 6, N 1. – R. 56–64. <https://dx.doi.org/10.12695/ajtm.2013.6.1.5>
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
10. Sodium Hyaluronate. European Pharmacopoeia 9th, vol. 2 / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – P. 3583–3585.
11. Zaichenko H. V., Horchakova N. O., Stryha O. A. ta in. Aspekty farmakodynamiky ta klinichnoi farmakolohii hialuronovoi kysloty // Visn. problem biolohii i medytsyny. – 2017. – Vyp. 1 (135). – S. 33–42.
12. Pat. WO 2006021644. Water-soluble crosslinked hyaluronic acid, a method for the preparation thereof, implant containing said crosslinked hyaluronic acid and the use thereof / *Asius Jerome, Asius Benedicte, Riviere Nicolas, Giani Olivia, Robin Jean-Jacques, Vayaboury Koumalen.* – Zaiavl. 23. 07. 2004; Opubl. 02. 03. 2006.

Надійшла до редакції 29 липня 2019 р.
Прийнято до друку 8 вересня 2019 р.

О. О. Салій¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
О. В. Лось² (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),
О. П. Баула¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),
К. Ф. Мацюця¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6704-6511>)
¹Київський національний університет технологій та дизайну
²Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЕКЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ

Ключові слова: гіалуронат натрію, розчин для ін'єкцій, розроблення складу, технологія виробництва, стабілізація розчину

А Н О Т А Ц І Я

Остеоартроз є найпоширенішим захворюванням опорно-рухового апарату людини, який у 10–30% випадків призводить до непрацездатності різного ступеня, причому вік пацієнта є одним із найважливіших факторів ризику його розвитку. Хірургічні операції зі заміни суглоба є найефективнішим рішенням, але такий метод дуже ризикований та дорогий, особливо для людей похилого віку. Таким чином, розроблення складу та пошук новітніх технологічних аспектів лікарських засобів біотехнологічного походження є актуальним напрямом сьогодення фармації.

Мета роботи – розроблення складу та технології виготовлення ін'єкційного розчину кислоти гіалуронової у формі натрію гіалуронату для терапії дегенеративних запальних захворювань суглобів.

Об'єктом дослідження є розчин для ін'єкцій із гіалуронатом натрію для внутрішньосуглобового введення.

Оцінку результатів випробувань під час вибору оптимальної технології приготування розчину для ін'єкцій здійснювали візуальним методом (опис, прозорість) та методом ротаційної вискозиметрії (в'язкість). Придатність режиму стерилізації визначали фізико-хімічними методами (опис, прозорість, в'язкість, рН розчину) і мікробіологічним методом (стерильність) згідно з вимогами ДФУ. Кількісний вміст натрію гіалуронату визначали методом спектрофотометрії (ДФУ, 2.2.25) із використанням реагенту карбазолу.

У результаті досліджень розроблено оптимальний склад лікарського засобу на основі стабілізованого гіалуронату натрію допоміжною речовиною БДДЕ. Отриманий розчин за фізико-хімічними властивості являє собою прозорий високов'язкий водний розчин. Розроблений склад містить (у %): натрію гіалуронат з молекулярною масою ~2 МДа (в перерахунку на 100% речовину) – 1,0; БДДЕ – 0,75; натрію хлорид – 0,85; фосфатний буфер – до рН 5,0–8,5; води для ін'єкцій – до 100%.

Експериментально визначено критичні параметри технологічних стадій, специфічні для виробництва лікарського засобу з гіалуронатом натрію, такі як дегазація в'язкого розчину, фільтрація та умови режиму стерилізації ін'єкційного розчину. Експериментально встановлено, що оптимальними параметрами для стадії фільтрування є застосування гідрофільної мембрани «Dugarog», що виконана з полівінілдефториду (PVDF), температура розчину – 50 ± 0,5 °С та застосування режиму протитиску (back

pressure) для зменшення об'єму, що фільтрується за одиницю часу. Визначено, що режим стерилізації насиченим паром за температури 121 °С упродовж 8 хв є оптимальним та забезпечує якість розчину за показником «Стерильність».

Зразки експериментальної серії розчину для ін'єкцій, одержані за визначеною технологією, відповідають вимогам ДФУ щодо лікарських засобів для парентерального застосування за фізико-хімічними та біологічними показниками якості, такими як опис, прозорість, в'язкість, рН розчину, стерильність, кількісний вміст натрію гіалуронату.

Е. А. Салий ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

А. В. Лось ² (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

О. П. Баула ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

Е. Ф. Мацюця ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6704-6511>)

¹ *Київський національний університет технологій і дизайну*

² *Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», г. Київ*

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ИНЪЕКЦИОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ

Ключевые слова: гиалуронат натрия, раствор для инъекций, разработка состава, технология производства, стабилизация раствора

АННОТАЦИЯ

Остеоартроз является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата человека, который в 10–30% случаев приводит к неработоспособности различной степени, причем возраст пациента является одним из важнейших факторов риска его развития. Хирургические операции по замене сустава являются наиболее эффективным решением, но такой метод очень рискованный и дорогой, особенно для пожилых людей. Таким образом, разработка состава и поиск новейших технологических аспектов лекарственных средств биотехнологического происхождения является актуальным направлением настоящего фармации.

Цель работы – разработка состава и технологии изготовления инъекционного раствора гиалуроновой кислоты в форме гиалуроната натрия для терапии дегенеративных воспалительных заболеваний суставов.

Объектом исследования является раствор для инъекций с гиалуронатом натрия для внутрисуставного введения.

Оценку результатов испытаний при выборе оптимальной технологии приготовления раствора для инъекций проводили визуальным методом (описание, прозрачность), и методом ротационной вискозиметрии (вязкость). Пригодность режима стерилизации определяли физико-химическими методами (описание, прозрачность, вязкость, рН раствора) и микробиологическим методом (стерильность) согласно требованиям ГФУ. Количественное содержание натрия гиалуроната определяли методом спектрофотометрии (ГФУ, 2.2.25) с использованием реагента карбазола.

В результате исследований разработан оптимальный состав лекарственного средства на основе стабилизированного гиалуроната натрия вспомогательным веществом БДДЕ. Полученный раствор по физико-химическим свойствам представляет собой прозрачный высоковязкий водный раствор. Разработанный состав содержит (в %): натрия гиалуронат с молекулярной массой ~ 2 МДА (в пересчете на 100% вещество) – 1,0; БДДЕ – 0,75; натрия хлорид – 0,85; фосфатный буфер – до рН 5,0–8,5; воды для инъекций – до 100%.

Экспериментально определены критические параметры технологических стадий, специфические для производства лекарственного средства с гиалуронатом натрия, такие как дегазация вязкого раствора, фильтрация и условия режима стерилизации инъекционного раствора. Экспериментально установлено, что оптимальными параметрами для стадии фильтрации является применение гидрофильной мембраны «Dugaroge», выполненной из поливинилдефторида (PVDF), температура раствора – 50 ± 0,5 °С и применение режима противодавления (back pressure) для уменьшения объема, который фильтруется за единицу времени. Определено, что режим стерилизации насыщенным паром при температуре 121 °С в течение 8 мин является оптимальным и обеспечивает качество раствора по показателю «Стерильность».

Образцы экспериментальной серии раствора для инъекций, полученные по разработанной технологии, соответствуют требованиям ГФУ для лекарственных средств для парентерального применения по физико-химическим и биологическим показателям качества, таким как описание, прозрачность, вязкость, рН раствора, стерильность, количественное содержание натрия гиалуроната.

O. O. Saliy ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
O. V. Los ² (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),
O. P. Baula ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),
K. F. Matsiutsia ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6704-6511>)

¹ *Kyiv National University of Technologies and Design*

² *Pharmaceutical Corporation «Yuria-Pharm», Kyiv*

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND PRODUCTION TECHNOLOGY OF INJECTION MEDICATION FOR INTRA-ARTICULAR INTRODUCTION BASED ON SODIUM HYALURONATE

Key words: sodium hyaluronate; solution for injection; composition development; production technology; stabilization of the solution

A B S T R A C T

Osteoarthritis is the most widespread disease of musculoskeletal system, which leads to different level of disability in 10–30% of cases. The age of the person is one of the key risk factors for the development of such disease. The most effective resolution is a surgery in which joints are replaced, but this method is very risky and expensive especially for elderly people. That is why development of the composition and research in new technological aspects of biotechnological medication is an actual course in pharmacy.

The aim of research: development of the composition and production technology of injection solution of hyaluronic acid as sodium hyaluronate for the therapy of degenerate inflammatory disease of articulation.

The object of the study is an injection with sodium hyaluronate for intra-articular administration.

Evaluation of the test results when choosing the optimal technology for preparing the injection solution was carried out by the visual method (description, transparency), and by the method of rotational viscometry (viscosity). The suitability of the sterilization regime was determined by physicochemical methods (appearance, transparency, viscosity, pH of the solution) and microbiological method (sterility) according to the requirements of SPhU. The quantitative content of sodium hyaluronate was determined by spectrophotometry (SPhU, 2.2.25) using a carbazole reagent.

The results of the studies has been developed the optimal composition of the drug based on stabilized sodium hyaluronate by the excipient BDE. The resulting solution in its physical-chemical properties are a clear, highly viscous aqueous solution. The developed composition contains (in %): Sodium hyaluronate with a molecular weight of ~ 2 MDA (in terms of 100% substance) – 1.0; BDE – 0.75; sodium chloride – 0.85; phosphate buffer – up to pH from 5.0 to 8.5; water for injection – up to 100%.

The critical parameters of the technological stages for the production of a drug with sodium hyaluronate are determined experimentally. Specific critical parameters are the degassing of a viscous solution, filtration and the conditions of the sterilization mode of the injection solution. It was experimentally established that the optimal parameters for the filtration stage are the use of a Durapore hydrophilic membrane made of polyvinylidene difluoride (PVDF), the temperature of the solution is 50 ± 0.5 °C and the use of back pressure mode to reduce the volume which is filtered per unit time. It was determined that the sterilization mode with saturated steam at a temperature of 121 °C for 8 min is optimal and ensures the quality of the solution in quality criterion of «Sterility».

Samples of the experimental series of injection solution, obtained by the developed technology, comply with the requirements of SPhU for drugs for parenteral use according to physical-chemical and biological quality criteria as appearance, transparency, viscosity, pH of the solution, sterility, assay sodium hyaluronate.

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

(Салій О. О.)

С. В. БЕЛТЮКОВА (<http://orcid.org/0000-0002-2784-6095>), д-р хім. наук, проф.,
О. В. МАЛИНКА (<http://orcid.org/0000-0002-8894-6575>), канд. хім. наук, доцент,
О. О. ЛІВЕНЦОВА (<http://orcid.org/0000-0001-7409-874x>), канд. хім. наук, доцент
Одеська національна академія харчових технологій

**ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТРАТ-ІОНІВ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ІЗ
ВИКОРИСТАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ РУТИНУ В
КОМПЛЕКСІ З ІТРИЄМ (III)**

Ключові слова: цитрат-іон, люмінесценція, ітрій, рутин, лікарські засоби

S. V. BELTYUKOVA (<http://orcid.org/0000-0002-2784-6095>),

O. V. MALYNKA (<http://orcid.org/0000-0002-8894-6575>),

O. O. LIVENCOVA (<http://orcid.org/0000-0001-7409-874x>)

Odesa National Academy of Food Technologies

**DETERMINATION OF CITRAT IONS IN DRUGS ON MOLECULAR LUMINESCENCE
OF RUTINE IN COMPLEX WITH YTTRIUM (III)**

Key words: citrate ion, luminescence, yttrium, rutin, drugs

Розроблення методик якісного та кількісного аналізу лікарських засобів дає змогу гарантувати їх ідентичність та якість. У роботі запропоновано спосіб визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах, який засновано на використанні як аналітичного сигналу люмінесценції різнолігандного комплексу ітрію (III) з рутином та цитрат-іоном.

Цитрат-іони входять до складу багатьох лікарських засобів у вигляді лимонної кислоти, солей лужних та лужноземельних металів, а також зв'язаних із протонуваними формами органічних основ (цитратів органічних основ).

Для визначення цитрат-іонів широко використовують сенсibiliзовану люмінесценцію іонів європію (III) із різними органічними лігандами і цитрат-іонами [1–3]. Запропоновано [4] методики люмінесцентного визначення різних лікарських препаратів із використанням сенсibiliзованої люмінесценції іона європію (III) у комплексах з оксі- або хлортетрацикліном та цитрат-іоном. Відомий спосіб визначення цитрат-іонів у соках та винах візуальним тес-методом, заснований на сорбційно-спектрофотометричному вимірюванні знебарвлення індикаторної системи – купрум (III)–тіазолілазонафтолат, закріпленої на поверхні силікагелю, цитрат-іонами [5]. Комплексні сполуки флавоноїдів (морину, кверцетину) з іонами металів (Zr(IV)) використовують як люмінесцентні зонди для визначення біологічно активних аніонів у біологічних рідинах і продуктах харчування [6, 7]. У роботі [8] комплексні сполуки флавоноїдів використані як аналітичні форми для люмінесцентного визначення самих флавоноїдів.

У цій роботі встановлено, що введення в систему ітрій (III)–рутин (Rut) цитрат-іонів (Cit) призводить до збільшення інтенсивності люмінесценції ($I_{\text{люм}}$) комплексу Y(III)–Rut. Цей ефект було використано для визначення цитратів у дозованих лікарських засобах із використанням люмінесцентної сенсорної системи – комплексу ітрію (III) із рутином.

Метою цього дослідження було розроблення методики люмінесцентного визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах («Цитрамон-форте», «Алка-Зельтцер», «Магурлит») із використанням люмінесцентного зонда – комплексу ітрію (III) із рутином.

Матеріали та методи дослідження

Розчин цитрату натрію (0,01 моль/л) готували розчиненням точної наважки препарату в дистильованій воді, розчин рутину (0,01 моль/л) – розчиненням точної наважки препарату в етанолі. Хлорид ітрію готували розчиненням високочистого оксиду (99,99%) у хлоридній кислоті (1:1) із наступним видаленням її надлишку упарюванням.

Концентрацію ітрію (III) контролювали комплексометричним титруванням розчином комплексу III (0,01 моль/л) з індикатором арсеназо I у присутності уротропіну.

Спектри люмінесценції та збудження реєстрували за допомогою спектрометра Cary Eclipse Varian (Австралія) із подвійним джерелом світла (ксенонова лампа 150-W суцільного спектра і імпульсна лампа). Значення рН розчинів вимірювали за допомогою рН-метра ОР-211/1 (Radelkis). Вимірювання виконували за температури 20 ± 2 °С.

Результати дослідження та обговорення

Як люмінесцентний зонд запропоновано використати комплекс Y(III) із рутином. У зв'язку з цим було доцільним вивчити спектроскопічні характеристики комплексу, його люмінесцентні властивості в присутності цитрат-іонів та встановити можливість застосування цього люмінесцентного зонда для визначення цитрат-іонів у лікарських препаратах.

Відомо, що етанольний розчин рутину у разі опромінення УФ-світлом ртутної лампи проявляє люмінесцентні властивості, але інтенсивність його люмінесценції невелика. Проте інтенсивність люмінесценції ліганду в деяких випадках може зростати у разі комплексоутворення з іонами металів, які не мають власного поглинання у видимій області спектра, наприклад з іонами Y(III), La(III), Sc(III), Al(III). При цьому було виявлено, що найбільш високу інтенсивність люмінесценції мають комплекси з іонами Y(III). Тому як люмінесцентний сенсор для визначення цитрат-іонів запропоновано використати комплекс Y(III)–Rut.

Відомо, що цитрат-іони утворюють різнолігандні комплекси в системі європій (III)–окситетрациклін, що призводить до значного (у 25 разів) збільшення інтенсивності люмінесценції іонів Eu(III) [4]. У зв'язку з цим можна було припустити, що цитрат натрію буде вступати у взаємодію і з координаційно-ненасиченим комплексом Y(III)–рутин, утворюючи різнолігандний комплекс, що могло б призводити до збільшення $I_{\text{люм}}$ рутину. Експериментально проведені дослідження показали, що в присутності цитрат-іонів $I_{\text{люм}}$ комплексу Y(III)–рутин значно зростає.

Спектр люмінесценції комплексу Y(III) із рутином має максимум за $\lambda_{\text{випр}} = 570$ нм (рис. 1, а), у присутності цитрату натрію $I_{\text{люм}}$ комплексу Y(III)–рутин зростає і максимум люмінесценції зсувається в короткохвильову область спектра ($\lambda_{\text{випр}} = 522$ нм), що свідчить про утворення різнолігандного комплексу. Це збільшення $I_{\text{люм}}$ можна пояснити тим, що полідентатний ліганд цитрат-іон координується іоном Y(III) по карбоксильній і гідроксильній групам, що призводить до витіснення молекул води з внутрішньої сфери комплексу Y(III)–рутин і, як наслідок, до збільшення $I_{\text{люм}}$ цього комплексу.

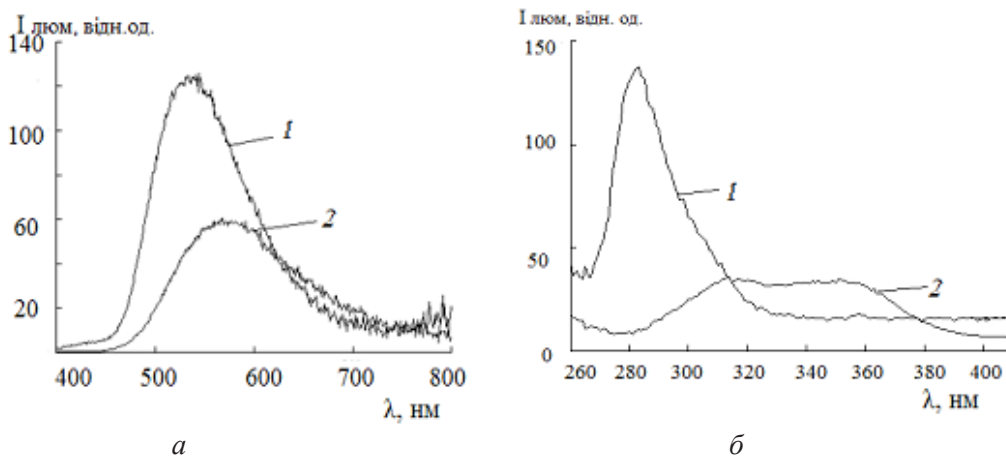


Рис. 1. Спектри люмінесценції (а) і збудження люмінесценції (б) комплексу Y(III)–рутин у присутності (1) та у відсутності (2) цитрат-іонів

У спектрі збудження люмінесценції комплексу Y(III) із рутином є 2 смуги з максимумами за 320 нм і 355 нм (рис. 1, б). У присутності цитрату натрію характер спектра змінюється, смуга зсувається в короткохвильову область на 35 нм, інтенсивність смуги зростає в кілька разів, що також свідчить про утворення різнолігандного комплексу.

Зростання $I_{\text{люм}}$ спектрів збудження і люмінесценції можна пояснити тим, що цитрат натрію витісняє молекули води з внутрішньої сфери комплексу Y(III)–Rut і утворює різнолігандний комплекс, що призводить до зменшення безвипромінювальної дезактивації енергії збудження.

З метою оптимізації аналітичного сигналу вивчено вплив кислотності середовища, поверхнево-активних речовин (ПАР), а також концентрації всіх компонентів системи Y(III)–Rut–Cit на інтенсивність люмінесценції комплексу.

Відомо, що ще одним із чинників, що дає змогу збільшувати $I_{\text{люм}}$, є використання рідких наносистем – міцел і мікроемульсій на основі поверхнево-активних речовин. Солюбілізація компонентів аналітичної реакції в таких рідких наносистемах сприяє їх дегідратації, зміні протолітичних, тауомерних властивостей, збільшенню стійкості комплексів, ефективності перенесення енергії і заряду, зближенню компонентів реакції і т. д. У системі Y(III)–Rut–Cit вивчено вплив ПАР різної природи (Тритон X-100, Твін-80, лаурилсульфат натрію, цетилпіридиній хлорид і бромід, октадецилпіридиній і цетилтриметиламоній хлориди) на люмінесцентні властивості різнолігандних комплексів. Встановлено, що зазначені ПАР істотно не впливають на $I_{\text{люм}}$ цього комплексу.

Максимальна $I_{\text{люм}}$ у системі Y(III)–Rut–Cit спостерігається за pH 6,5–7,5, тому визначення виконують у присутності розчину уротропіну з масовою часткою 4%. За постійної концентрації цитрат-іонів ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) вивчено залежність $I_{\text{люм}}$ від концентрації Y(III) (рис. 2, а) і Rut (рис. 2, б) для комплексу Y(III)–Rut–Cit. Як видно з рисунку, максимальна $I_{\text{люм}}$ спостерігається за концентрацій Y(III) – $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л і Rut – $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Ці концентрації Y(III) і Rut було використано для подальших досліджень. Лінійна область залежності $I_{\text{люм}}$ комплексу від концентрації Y(III) і Rut спостерігається в діапазоні концентрацій ітрію $0,3\text{--}2 \cdot 10^{-3}$ моль/л (рис. 2, а) і рутину $0,5\text{--}5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л (рис. 2, б).

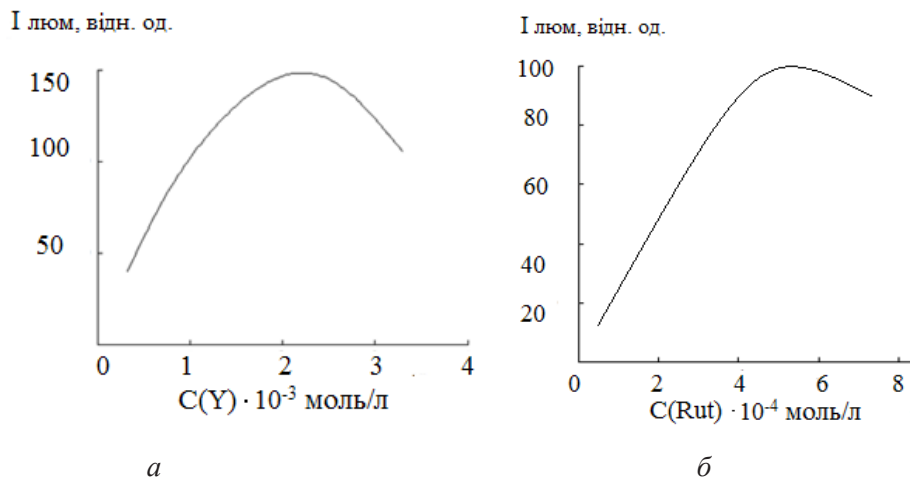


Рис. 2. Залежність $I_{\text{люм}}$ комплексу Y(III)–Rut–Cit від концентрації ітрію(III) (а) і рутину (б)

Співвідношення компонентів у комплексі Y(III)–Rut–Cit, встановлені в оптимальних умовах методом обмеженого логарифмування, становлять 1:1:1.

На підставі проведених досліджень розроблено методику визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах.

Методика визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах.

Визначення здійснювали методом добавок. Точну наважку аналізованого препарату розчиняли у дистильованій воді. 1 мл аналізованого розчину переносили в пробірку і доводили об'єм до 10 мл дистильованою водою. У три пробірки вміщували по 1 мл розведеного розчину, який аналізували, по 1 мл розчину рутину з концентрацією $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л, у дві з них додавали 0,5 мл і 1,0 мл стандартного розчину цитрату натрію з концентрацією $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л (2,6 мг/мл), потім в усі три пробірки додавали по 1 мл розчину хлориду ітрію з концентрацією $2 \cdot 10^{-2}$ моль/л, по 0,2 мл уротропіну з масовою часткою 4%. Розчини доводили до 10 мл дистильованою водою, перемішували і реєстрували інтенсивність люмінесценції рутину при $\lambda_{\text{випр}} = 522$ нм при збудженні люмінесценції світлом ртутної лампи зі світлофільтром УФС-2 ($\lambda_{\text{зб}} = 365$ нм). Концентрацію цитрату натрію розраховували за методом добавок.

Результати визначення лимонної кислоти у 3 зразках дозованих лікарських засобів наведено в таблиці. Точність і достовірність визначення цитрат-іонів перевірено методом статистичної обробки результатів аналізу. При $n = 5$, $P = 0,95$ величина відносного стандартного відхилення S_r становить 3,5–4,8%.

Т а б л и ц я

Результати визначення лимонної кислоти у дозованих лікарських засобах

Лікарський засіб	Регламентовано, мг	Знайдено, мг	S_r
Таблетки «Цитрамон-форте» (Лубнифарм, Україна)	7,0	$7,3 \pm 0,14$	0,048
Таблетки «Алка-Зельтцер» (Байер, Німеччина)	965,0	$958,0 \pm 29,78$	0,035
«Магурлит»* (Хіноін, Угорщина)	2000,0	$1951,0 \pm 49,0$	0,036

Примітка: * – вміст цитрат-іонів розраховано на солі магнію, натрію і калію, які входять до складу лікарського засобу

Розроблена методика визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах вигідно відрізняється від тих, що існують, відсутністю токсичних реагентів, дорогого оснащення, нетривалим часом аналізу, дає змогу здійснювати швидкий скринінг зразків лікарських препаратів.

В и с н о в к и

1. Для визначення цитрат-іонів запропоновано використати комплекс $Y(III)$ –рутин.
2. Встановлено, що цитрат-іони збільшують інтенсивність люмінесценції комплексу $Y(III)$ –рутин.
3. Вивчено спектрально-люмінесцентні характеристики (максимуми довжин хвиль люмінесценції і збудження) комплексу $Y(III)$ із рутином у присутності цитрат-іонів.
4. Розроблено методику люмінесцентного визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах. Методику засновано на зростанні молекулярної люмінесценції комплексу $Y(III)$ –рутин у присутності цитрат-іонів, які зв'язані з протонованою формою органічної основи.

Список використаної літератури

1. Parker D., Yu J. A pH-insensitive, ratiometric chemosensor for citrate using europium luminescence // Chem. Commun. – 2005. – Issue 25. – P. 3141–3143. <https://doi.org/10.1039/B502553B>
2. Kozhevnikov V. N., Mandl C., Miltshitzky S. et al. Strong emission increase of a dicarboxyterpyridene europium (III) complex in the presence of citrate and hydrogen peroxide // Inorg. Chim. Acta. – 2005. – V. 358. – P. 2445–2448. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.01.015>
3. Pal R., Parke D., Costello L. C. A europium luminescence assay of lactate and citrate in biological fluids // Org. Biomol. Chem. – 2009. – V.7. – P. 1525–1528. <https://doi.org/10.1039/b901251f>
4. Егорова А. В., Скрипинец Ю. В. Применение сенсibilизированной люминесценции ионов люминесценции в биоанализе. – Одесса: Астропринт, 2008. – 198 с. ISBN 978-966-318-950-5.

5. Трофимчук О. В., Смик Н. І., Запорожець О. А. Визначення вмісту цитрату в соках та винах візуальним тест-методом. / Київська конференція з аналітичної хімії: Сучасні тенденції 2016, 18–22 жовтня. – Київ, 2016. – С. 52

6. Паустовська А., Сушко В., Бойко Г. і др. Методи молекулярної спектроскопії для определения оксалатов и тарtratoв // Вісн. КНУ ім. Тараса Шевченка. Хімія. – 2014. – Т. 50, № 1. – С. 13–17.

7. Паустовська А. С., Запорожець О. А., Зінько Л. С. та ін. Люмінесцентне визначення біоактивних аніонів за допомогою індикаторної системи Цирконій-марин // Тези доповідей на ІХ Всеукр. конф. з аналітичної хімії, 16–20 вересня 2013 р. – Київ, 2013. – С. 52.

References

1. Parker D., Yu J. A pH-insensitive, ratiometric chemosensor for citrate using europium luminescence // Chem. Commun. – 2005. – Issue 25. – P. 3141–3143. <https://doi.org/10.1039/V502553V>

2. Kozhevnikov V. N., Mandl C., Miltshitzky S. et al. Strong emission increase of a dicarboxyterpyridene europium (III) complex in the presence of citrate and hydrogen peroxide // Inorg. Chim. Acta. – 2005. – V. 358. – P. 2445–2448. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2005.01.015>

3. Pal R., Parke D., Costello L. C. A europium luminescence assay of lactate and citrate in biological fluids // Org. Biomol. Chem. – 2009. – V. 7. – R. 1525–1528. <https://doi.org/10.1039/b901251f>

4. Ehorova A. V., Skrypynets Yu. V. Prymenenye sensybylyzovannoi liumynestsentsyy yonov liumynestsentsyy v byoanalize. – Odessa: Astroprint, 2008. – 198 s. ISBN 978-966-318-950-5.

5. Трофимчук О. В., Смик Н. І., Запорожець О. А. Vyznachennia vmistu tsytratu v sokakh ta vynakh vizualnym test-metodom. / Kyivska konferentsiia z analitychnoi khimii: Suchasni tendentsii 2016, 18–22 zhovtnia. – Kyiv, 2016. – S. 52

6. Paustovska A., Sushko V., Boiko H. y dr. Metodi molekuliarnoi spektroskopyy dlia opredeleniia oksalatov y tartratov // Visn. KNU im. Tarasa Shevchenka. Khimii. – 2014. – T. 50, № 1. – S. 13–17.

7. Paustovska A. S., Zaporozhets O. A., Zinko L. S. ta in. Liuminestentne vyznachennia bioaktyvnykh anioniv za dopomohoiu indykatornoi systemy Tsyronii-maryn // Tezy dopovidei na IX Vseukr. konf. z analitychnoi khimii, 16–20 veresnia 2013 r. – Kyiv, 2013. – S. 52.

Надійшла до редакції 24 червня 2019 р.

Прийнято до друку 3 вересня 2019 р.

С. В. Бельтюкова (<http://orcid.org/0000-0002-2784-6095>),

О. В. Малинка (<http://orcid.org/0000-0002-8894-6575>),

О.О. Лівенцова (<http://orcid.org/0000-0001-7409-874x>)

Одеська національна академія харчових технологій

ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТРАТ-ІОНІВ У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ЛЮМІНЕСЦЕНЦІЇ РУТИНУ В КОМПЛЕКСІ З ІТРИЄМ (III)

Ключові слова: цитрат-іон, люмінесценція, ітрій, рутин, лікарські засоби

АНОТАЦІЯ

Розроблення методик якісного та кількісного аналізу лікарських засобів дає змогу гарантувати їх ідентичність і якість. Лікарські засоби, що застосовують у формі солей органічних основ, часто визначають за аніонною частиною цих солей. Цитрат-іони входять до складу багатьох лікарських засобів у вигляді лимонної кислоти, солей лужних і лужно-земельних металів.

Метою цього дослідження було розроблення методики люмінесцентного визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах із використанням люмінесцентного зонда – комплексу ітрію (III) із рутином (Rut). Експериментально встановлено, що цитрат-іони збільшують інтенсивність люмінесценції комплексу Y(III)–Rut. Вивчено спектрально-люмінесцентні характеристики комплексу. Спектр люмінесценції комплексу Y(III)–Rut має максимум за $\lambda_{\text{випр}} = 570$ нм, в присутності цитрату натрію інтенсивність люмінесценції комплексу Y(III)–Rut збільшується і максимум люмінесценції зсувається в короткохвильову область спектра ($\lambda_{\text{випр}} = 522$ нм). Максимальний ефект спостерігається у разі pH 6,5–7,5. За постійної концентрації цитрат-іонів ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) вивчено залежність інтенсивності люмінесценції від концентрації Y(III) і Rut для комплексу Y(III)–Rut–Cit. Встановлено, що максимальна інтенсивність люмінесценції спостерігається за концентрацій Y(III) – $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л і Rut – $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Лінійна область залежності інтенсивності люмінесценції комплексу від концентрацій Y(III) і Rut спостерігається в діапазоні концентрацій ітрію $0,3\text{--}2 \cdot 10^{-3}$ моль/л і рутину $0,5\text{--}5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л

Розроблено методику люмінесцентного визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах. Методику засновано на використанні молекулярної люмінесценції рутину в різнолігандному комплексі Y(III)–Rut–Cit. Методика визначення цитрат-іонів у дозованих лікарських засобах вигідно відрізняється від тих, що існують, відсутністю токсичних реагентів, дорогого обладнання, нетривалим часом аналізу, дає змогу здійснювати швидкий скринінг зразків лікарських препаратів.

С. В. Бельтюкова (<http://orcid.org/0000-0002-2784-6095>),

Е. В. Малинка (<http://orcid.org/0000-0002-8894-6575>),

Е. О. Ливенцова (<http://orcid.org/0000-0001-7409-874x>)

Одесская национальная академия пищевых технологий

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТРАТ-ИОНОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ РУТИНА В КОМПЛЕКСЕ С ИТТРИЕМ (III)

Ключові слова: цитрат-ион, люминесценция, иттрий, рутин, лекарственные средства

A B S T R A C T

Разработка методик качественного и количественного анализа лекарственных средств позволяет гарантировать их идентичность и качество. Лекарственные средства, применяемые в форме солей органических оснований, часто определяют по анионной части этих солей. Цитрат-ионы входят в состав многих лекарственных средств в виде лимонной кислоты, солей щелочных и щелочно-земельных металлов.

Целью этого исследования была разработка методики люминесцентного определения цитрат-ионов в дозированных лекарственных средствах с использованием люминесцентного зонда – комплекса иттрия (III) с рутином (Rut). Экспериментально установлено, что цитрат-ионы увеличивают интенсивность люминесценции комплекса Y(III)–Rut. Изучены спектрально-люминесцентные характеристики комплекса. Спектр люминесценции комплекса Y(III)–Rut имеет максимум при $\lambda_{\text{люм}} = 570$ нм, в присутствии цитрата натрия интенсивность люминесценции комплекса Y(III)–Rut увеличивается и максимум люминесценции сдвигается в коротковолновую область спектра ($\lambda_{\text{люм}} = 522$ нм). Максимальный эффект наблюдается при pH 6,5–7,5. При постоянной концентрации цитрат-ионов ($1 \cdot 10^{-3}$ моль/л) изучена зависимость интенсивности люминесценции от концентраций Y(III) и Rut для комплекса Y(III)–Rut–Cit. Установлено, что максимальная интенсивность люминесценции наблюдается при концентрациях Y(III) – $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л и Rut – $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Линейная область зависимости интенсивности люминесценции комплекса от концентраций Y(III) и Rut наблюдается в диапазоне концентраций иттрия $0,3\text{--}2 \cdot 10^{-3}$ моль/л и рутина $0,5\text{--}5,0 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Разработана методика люминесцентного определения цитрат-ионов в дозированных лекарственных средствах. Методика основана на использовании молекулярной люминесценции рутина в разнолигандном комплексе Y(III)–Rut–Cit. Методика определения цитрат-ионов в дозированных лекарственных средствах выгодно отличается от существующих отсутствием токсичных реагентов, дорогостоящего оборудования, непродолжительным временем анализа, позволяет осуществлять быстрый скрининг образцов лекарственных препаратов.

S. V. Belyukova (<http://orcid.org/0000-0002-2784-6095>),

O. V. Malynka (<http://orcid.org/0000-0002-8894-6575>),

O. O. Livencova (<http://orcid.org/0000-0001-7409-874x>)

Odesa National Academy of Food Technologies

DETERMINATION OF CITRAT IONS IN DRUGS ON MOLECULAR LUMINESCENCE OF RUTINE IN COMPLEX WITH YTTRIUM (III)

Key words: citrate ion, luminescence, yttrium, rutin, drugs

A B S T R A C T

The development of methods for qualitative and quantitative analysis of drugs can guarantee their identity and quality. Drugs used in the form of salts of organic bases are often determined by the anionic part of these salts. Citrate ions are a part of many drugs in the form of citric acid, salts of alkaline and alkaline earth metals.

The purpose of this study was to develop a method for the luminescent determination of citrate ions in dosage forms using a complex of yttrium (III) with rutine (Rut) as a luminescent probe. It has been experimentally established that citrate ions increase the luminescence intensity of the Y(III)–Rut complex. The spectral and luminescence characteristics of the complex was studied. The luminescence spectrum of the Y(III)–Rut complex has a maximum at $\lambda_{\text{lum}} = 570$ nm. The luminescence intensity of the Y(III)–Rut complex increases and the luminescence peak shifts to the short-wave region of the spectrum ($\lambda_{\text{lum}} = 522$ nm) in the presence of sodium citrate. The maximum effect is observed at a pH of 6.5–7.5. The dependencies of the luminescence intensity on the concentration of Y(III) and Rut for the Y(III)–Rut–Cit complex at the constant concentration of citrate ions ($1 \cdot 10^{-3}$ mol/l) were studied. It was established that the maximum luminescence intensity was observed at concentrations of Y(III) – $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l and Rut – $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l. The linear region of the dependence of the luminescence intensity of the complex on the concentrations of Y(III) and Rut is observed in the range of yttrium concentrations $0.3\text{--}2.0 \cdot 10^{-3}$ mol/l and rutine $0.5\text{--}5.0 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

The method of luminescent determination of citrate ions in dosage forms has been developed. The method is based on the use of rutine molecular luminescence in the multi-ligand complex Y(III)–Rut–Cit.

The method of determination of citrate ions in dosage forms differs favorably from the existing absence of toxic reagents, expensive equipment, short-term analysis time, allows rapid screening of samples of drugs.

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

(Малинка О. В.)

Я. М. СТЕШЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),

О. В. МАЗУЛІН ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0628-4457>), д-р фарм. наук, проф.,

Т. В. ОПРОШАНСЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>), канд. фарм. наук, доцент,

Г. П. СМОЙЛОВСЬКА ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>), канд. фарм. наук, доцент

¹ *Запорізький державний медичний університет*

² *Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ***THYMUS* x *CITRIODORUS* VAR. «*SILVER QUEEN*»**

Ключові слова: чебрець лимоннозапашний, трава, цифрова мікроскопія, діагностичні ознаки

Y. V. STESHENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),

O. V. MAZULIN ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),

T. V. OPROSHANSKA ² (<https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>),

G. P. SMOYLOVSKA ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>)

¹ *Zaporizhzhia State Medical University*

² *National University of Pharmacy, Kharkiv*

THE MICROSCOPICAL INVESTIGATION OF DIAGNOSTIC DISEASES**OF *THYMUS* x *CITRIODORUS* VAR. «*SILVER QUEEN*» HERBS**

Key words: *Thymus* x *citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*», herbs, digital microscopy, diagnostic signs

Актуальним завданням сучасної фармації є дослідження перспективних ефірно-олійних видів рослин вітчизняної флори з вираженою протимікробною та протизапальною активністю для їх подальшого впровадження в медичну практику. Родина *Lamiaceae* (Ясноткові) є однією з найчисленніших та розповсюдженіших у сучасній світовій флорі. Вона нараховує до 200 родів та 7 000 видів трав, чагарників та напівчагарників. Більшість із них мають лікарські властивості та господарське значення. Рослини використовують у сучасній медицині, як медоноси у сільському господарстві, прянощі та технічні культури у харчовій промисловості, декоративні рослини у садівництві. Види роду *Thymus* L. (Чебрець), одного з найвідоміших, нараховують близько 400 представників, з яких у сучасній флорі України ідентифіковано до 50. Вони широко розповсюджені в Європі, Малій та Середній Азії. Тривалий період еволюції на певних територіях дав змогу рослинам успішно пристосуватися до можливих несприятливих умов природних біоценозів [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Фітохімічними дослідженнями у траві видів роду *Thymus* L. встановлено накопичення різноманітних біологічно активних речовин: ефірної олії, флавоноїдів (похідних апігеніну, лютеоліну), гідроксикоричних кислот, полісахаридів, дубильних речовин, жирних олій, вітамінів, тритерпенових сапонінів, амінокислот, гіркот, камеді, неорганічних елементів [8, 9, 10, 11].

Ефірні олії та екстракти входять до складу фітопрепаратів із вираженою антимікробною, протизапальною та антиоксидантною дією. Їх широко застосовують у сучасній медицині для лікування: бронхіту, застудних захворювань, туберкульозу легенів, бронхіальної астми, актиномікозу та емфіземи легенів, радикуліту, ревматизму, невралгії, болю у суглобах, дисменореї, отиту, як антигельмінтні та діуретичні засоби [12, 13, 14, 15].

Всебічне фармакогностичне дослідження видів роду *Thymus* L. для подальшого впровадження у сучасну медичну практику та створення фітопрепаратів на їх основі має важливе теоретичне і практичне значення.

© Колектив авторів, 2019

До ДФУ 1 (дод. 3) включено монографії «Чебрець» та «Чебрець повзучий», в яких лікарською рослинною сировиною є листя та квітки, відокремлені від попередньо висушених пагонів чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.) або чебрецю іспанського білого (*Thymus zygis* L.) та трава чебрецю повзучого [16].

Чебрець лимоннозапашний (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb.) – це природний міжвидовий гібрид чебрецю блошиного (*Thymus pulegoides* L.) та чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.), який в природних умовах широко розповсюджений у південній Франції. У країнах Західної Європи та Україні успішно культивуються декоративні сорти цього виду: Сильвер Куин «*Silver Queen*», Донна Валея «*Doone Vally*», Голден Дуарф «*Silver Queen*», Бертрам Андерсон «*Bertram Anderson*», що забезпечує достатню рослинну сировинну базу при заготівлі. Відомості про накопичення біологічно активних речовин для цього виду в науковій літературі обмежені.

Встановлено, що трава чебрецю лимоннозапашного містить сполуки з різних класів органічних речовин, які виявляють виражену антимікробну, протизапальну та антиоксидантну дію [17]. Але до нашого часу відсутні дані стосовно мікроскопічних діагностичних ознак рослинної сировини виду, які необхідні для її стандартизації при заготівлі та застосуванні у медичній практиці.

З ботанічної точки зору чебрець лимоннозапашний – це багаторічний напівчагарник висотою 25–35 см. Квітконосні пагони рослини мають довжину 15–30 см. Стебло гіллясте, сланке, червоно-буре, здерев'яніле біля основи. Листя дрібні (довжиною 7–8 мм, шириною 2–3 мм), супротивні, черешкові, еліптичні, по краю до середини вийчасті, знизу з малопомітними точковими залозками. Квітки дрібні, світло-рожеві чи лілові, зібрані у голівчасті суцвіття на верхівках стебел. Краще росте на сухих схилах і піщаних пагорбах. Сорт невибагливий до невисокого рівня вологи та родючості ґрунтів у природних умовах та при вирощуванні у спеціалізованих господарствах.

Незважаючи на те, що рослина є маловивченою, вона, безумовно, перспективна для широкого впровадження в медичну практику, тому дослідження характерних мікроскопічних діагностичних ознак рослинної сировини виду для заготівлі та стандартизації є актуальним та доцільним.

Метою роботи було встановлення характерних мікроскопічних діагностичних ознак трави чебрецю лимоннозапашного (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*»).

Матеріали та методи дослідження

Рослинну сировину – траву (суцвіття, листя, стебла) *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*» було заготовлено у фазу бутонізації й цвітіння (червень–липень, 2017–2018 рр.) в умовах України (Запорізька, Полтавська, Херсонська, Миколаївська області) відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2 вид. [18]. Трава рослини має дуже приємний лимонний запах, зумовлений накопиченням ефірної олії з високим вмістом специфічних органічних спиртів та альдегідів.

Здійснювали мікроскопічне дослідження свіжої та висушеної рослинної сировини. Сушіння виконували у сушильний шафі «Termolab СНОЛ 24/350» (Україна) за температури 35 °С протягом 12 год. Для більш тривалого зберігання досліджувані зразки замочували сумішшю: етанол–гліцерин–вода очищена (1:1:1). Для фіксування результатів застосовували мікроскоп «Micromed XS-3320» із цифровою камерою (5 тріх) (Китай) у поєднанні з комп'ютером та «Біолам» (ЛМО) із фотопристроєм ФН-6 для проведення досліджень у прямому та відбитому світлі. Мікроскопічні дослідження виконували у статистично вірогідних кількостях (не менше, ніж 20 для кожного морфологічного зразка).

Результати дослідження та обговорення

Під час досліджень вперше для рослинної сировини *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*» було встановлено характерні мікроскопічні діагностичні ознаки. Клітини верхньої та нижньої епідерми листка паренхімні, з потовщеними оболонками та наявністю поздовжньо-зморшкуватої кутикули у базисних клітинах (рис. 1, 2). Оболонки клітин нижньої епідерми більш звивисті, ніж у верхній епідермі (рис. 2). Продихи часті (на нижній епідермі дуже часті), оточені двома біляпродиховими клітинами з променево-зморшкуватою кутикулою та розташовані перпендикулярно продиховій щілині. Тип продихового апарату – діацитний.

Опушення листка представлено невеликими одноклітинними дещо зігнутими волосками, які вкриті бородавчатою кутикулою (рис. 3). На верхній та нижній епідермі розташовані ефіроолійні вмістища (рис. 4).

Центральна жилка ледь виражена, на поперечному зрізі листової пластинки представлена одним провідним пучком. Клітини епідерми паренхімні, прямокутні або багатокутні, з потовщеними прямостінними оболонками, які пронизані прямими порами (рис. 5).

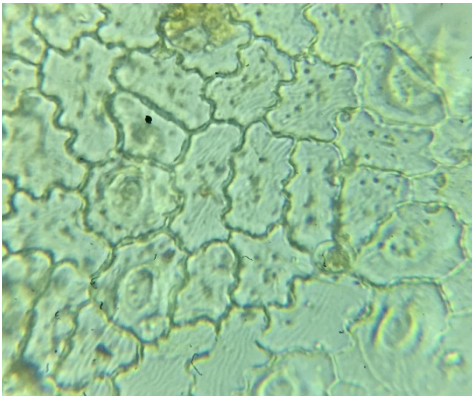


Рис. 1. Фрагмент верхньої епідерми листка з подовжньо-зморшкуватою променево-зморшкуватою кутикулою

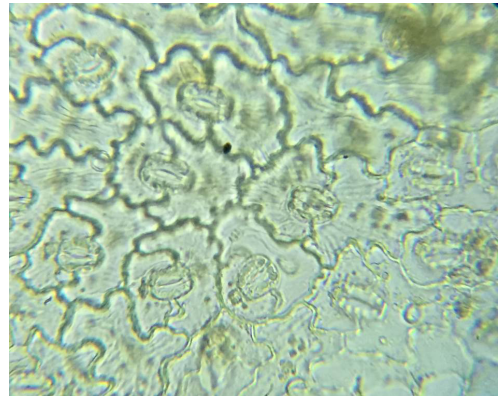


Рис. 2. Фрагмент нижньої епідерми листка з подовжньо-зморшкуватою та променево-зморшкуватою кутикулою



Рис. 3. Одноклітинний волосок епідерми листка

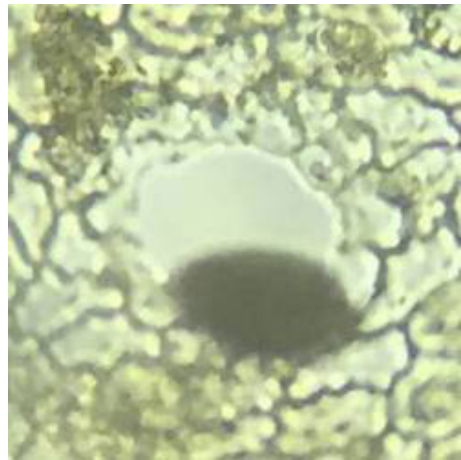


Рис. 4. Ефіроолійне вмістище епідерми листка

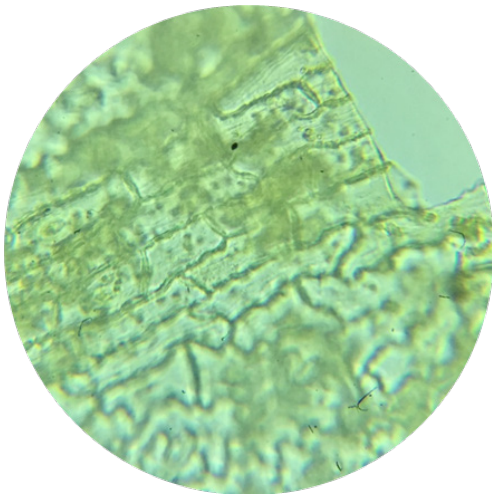


Рис. 5. Фрагмент епідерми головної жилки листка

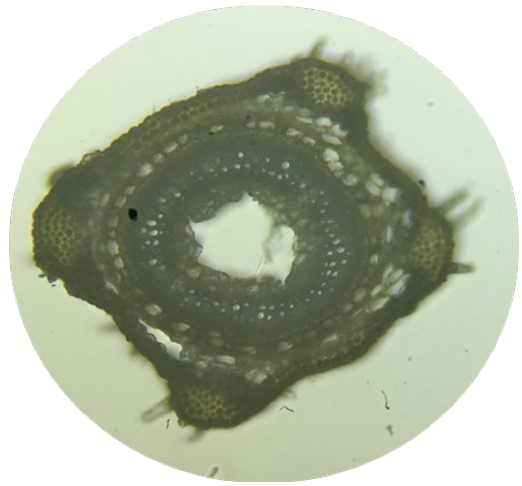


Рис. 6. Стебло на поперечному зрізі

Стебло чотиригранне з виступаючими ребрами (рис. 6), що є діагностичною ознакою родини. Центральний осьовий циліндр безпучкового типу. Серцевина виражена добре, частково вповнена клітинами основної паренхіми, в центрі – порожниста.

Таким чином слід зазначити, що під час мікроскопічного дослідження рослинної сировини чебрецю лимоннозапашного були встановлені як загальні, так й відмінні характерні діагностичні ознаки. За ними доцільно здійснювати ідентифікацію рослинної сировини виду у разі її заготівлі та отриманні лікарських засобів в умовах промислового виробництва.

На підставі виконаних досліджень характерні мікроскопічні діагностичні ознаки чебрецю лимоннозапашного запропоновано для включення до проекту монографії ДФУ «Herba *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*».

Висновки

1. Вперше методом цифрової та світлової мікроскопії встановлено загальні та відмінні мікроскопічні діагностичні ознаки трави чебрецю лимоннозапашного.

2. Діагностичними ознаками сировини є наявність поздовжньо-зморшкуватої кутикули у базисних клітинах та променево-зморшкуватої кутикули у біляпродихових клітинах епідерми листка, одноклітинних дещо зігнутих волосків та ефіроолійних вмістищ.

3. Отримані результати мікроскопічного аналізу можуть бути використані під час ідентифікації трави чебрецю лимоннозапашного та розробленні проекту монографії ДФУ.

Список використаної літератури

1. Гогина Е. Е. Изменчивость и формообразование в роде Тимьян. – М.: Наука, 1990. – 208 с.
2. Тимченко І. А., Мінарченко В. М., Глуценко Л. А. Моніторинг ресурсів видів *Thymus* L. в Україні // Укр. ботан. журн. – 2007. – Т. 64, № 1. – С. 78–87.
3. Гарник Т. П., Фролов В. М., Романюк Б. П. та ін. Тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) и тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris* L.): ботаническая характеристика и фармакологические свойства (обзор литературы) // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 215–218.
4. Stahl-Biskup E., Saez F. Thyme: The genus *Thymus*. – London, New York, 2002. – 346 p.
5. Nachychko V. The genus *Thymus* L. species (*Labiatae* Juss.) in the Ukrainian Carpathians flora: systematics and taxonomic problems // Visnyk of the Lviv University. Series Biology. – 2014. – Issue 64. – P. 159–169.
6. Крицька Л. І. Типіфікація видів судинних рослин, описаних із України: родина *Lamiaceae* (рід *Thymus*) // Укр. ботан. журн. – 2014. – Т. 71, № 3. – С. 301–304.

7. Venkateshappa S. M., Streenath K. P. Potential medicinal plants of *Lamiaceae* // Amer. Inter. J. Res. in formular. Applied&Natural Sciences. – 2013.– V. 3, N 1.– P. 82–87.
8. Пелях Е., Мелник В., Чобану В., Унгуряну И. Растения, перспективные по содержанию цитраля в эфирном масле // Studia universitatis Moldavine. – 2016.– Т. 96, № 6. – С. 29–33.
9. Afonso A. F., Pereira O. R., Valega M., Silva A. M. S. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides* and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1534. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
10. Tohidi B., Rahimmalek M., Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran // Food Chem. – 2017. – V. 220. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>
11. Bubenchikova V. M., Popova N. V., Starchak Yu. A. Caffeic and rosmarinic acids in *Thyme* Species // News of pharmacy. – 2014. – V. 4 (80). – P. 46–50. <https://doi.org/10.15835/nbha4329899>
12. Wesolowska A., Grzeszczuk M., Jadczyk D., Nawrotek P. et al. Comparison of the Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Thymus serpyllum* Essential Oils // Nor. Bot. Hort. Agrobot. – 2015. – V. 43, N 2. – P. 432–438.
13. Varga E., Bardocz A., Belak A., Maraz A. et al. Antimicrobial activity and chemical composition of the *Thymus* essential oils and the polyphenolic content of different *Thymus* extracts // Farmacia. – 2015. – V. 63, N 3. – P. 357–361.
14. Nabavi S. M., Marchese A., Isadi M., Curti V. et al. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: from farm to pharmacy // Food Chem. – 2015. – V. 173. – P. 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.042>
15. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of *Thyme* Extracts // Pakistan J. Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <https://doi.org/10.3923/pin.2018.46.50>
16. Державна фармакопея України. Доп. 3, 1-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.
17. Smolik M., Jadczyk D., Korzeniewska S. Assessment of Morphological and Genetic Variability in some *Thymus* Accessions Using Molecular Markers // Nor. Bot. Hort. Agrobot. – 2009. – V. 37, N 2. – P. 234–240. <https://doi.org/10.15835/nbha372313>
18. Державна фармакопея України. Доп. 2, 1-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

References

1. Hohyna E. E. Yzmenchivost y formoobrazovanye v rode Tymian. – М.: Nauka, 1990. – 208 с.
2. Tymchenko I. A., Minarchenko V. M., Hlushchenko L. A. Monitorynh resursiv vydiv *Thymus* L. v Ukraini // Ukr. botan. zhurn. – 2007. – Т. 64, № 1. – С. 78–87.
3. Harnyk T. P., Frolov V. M., Romaniuk B. P. ta in. Tymian polzuchyi (*Thymus serpyllum* L.) y tymian obiknovennii (*Thymus vulgaris* L.): botanycheskaia kharakterystyka y farmakolohycheskye svoistva (obzor lyteraturoi) // Ukr. med. almanakh. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 215–218.
4. Stahl-Biskup E., Saez F. *Thyme: The genus Thymus*. – London, New York, 2002. – 346 r.
5. Nachychko V. The genus *Thymus* L. species (*Labiatae* Juss.) in the Ukrainian Carpathians flora: systematics and taxonomic problems // Visnyk of the Lviv University. Series Biology. – 2014. – Issue 64. – P. 159–169.
6. Krytska L. I. Typifikatsiia vydiv sudynnykh roslyn, opysanykh iz Ukrainy: rodyna *Lamiaceae* (rid *Thymus*) // Ukr. botan. zhurn. – 2014. – Т. 71, № 3. – С. 301–304.
7. Venkateshappa S. M., Streenath K. P. Potential medicinal plants of *Lamiaceae* // Amer. Inter. J. Res. in formular. Applied&Natural Sciences. – 2013.– V. 3, N 1.– P. 82–87.
8. Peliakh E., Melnyk V., Chobanu V., Unhurianu Y. Rastenyia, perspektivnye po sodержaniyu tsytralia v эфирном масле // Studia universitatis Moldavine. – 2016.– Т. 96, № 6. – С. 29–33.
9. Afonso A. F., Pereira O. R., Valega M., Silva A. M. S. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides* and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1534. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
10. Tohidi B., Rahimmalek M., Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran // Food Chem. – 2017. – V. 220. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>
11. Bubenchikova V. M., Popova N. V., Starchak Yu. A. Caffeic and rosmarinic acids in *Thyme* Species // News of pharmacy. – 2014. – V. 4 (80). – P. 46–50. <https://doi.org/10.15835/nbha4329899>
12. Wesolowska A., Grzeszczuk M., Jadczyk D., Nawrotek P. et al. Comparison of the Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Thymus serpyllum* Essential Oils // Nor. Bot. Hort. Agrobot. – 2015. – V. 43, N 2. – P. 432–438.
13. Varga E., Bardocz A., Belak A., Maraz A. et al. Antimicrobial activity and chemical composition of the *Thymus* essential oils and the polyphenolic content of different *Thymus* extracts // Farmacia. – 2015. – V. 63, N 3. – P. 357–361.
14. Nabavi S. M., Marchese A., Isadi M., Curti V. et al. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: from farm to pharmacy // Food Chem. – 2015. – V. 173. – P. 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.042>
15. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of *Thyme* Extracts // Pakistan J. Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <https://doi.org/10.3923/pin.2018.46.50>

16. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dop. 3, 1-e vyd. – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2009. – 279 s.

17. Smolik M., Jadczyk D., Korzeniewska S. Assessment of Morphological and Genetic Variability in some *Thymus* Accessions Using Molecular Markers // *Nor. Bot. Hort. Agrobot.* – 2009. – V. 37, N 2. – P. 234–240. <https://doi.org/10.15835/nbha 372313>

18. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dop. 2, 1-e vyd. – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2008. – 620 s.

Надійшла до редакції 25 червня 2019 р.
Прийнято до друку 3 вересня 2019 р.

Я. М. Стещенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),
О. В. Мазулін ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),
Т. В. Опрошанська ² (<https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>),
Г. П. Смойловська ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>)

¹ Запорізький державний медичний університет

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ *THYMUS* x *CITRIODORUS* VAR. «*SILVER QUEEN*»

Ключові слова: чебрець лимоннозапашний, трава, цифрова мікроскопія, діагностичні ознаки

АН О Т А Ц І Я

Актуальною проблемою сучасної фармації є дослідження перспективних ефірноолійних видів рослин із вираженою протимікробною та протизапальною активністю для їх подальшого впровадження у медичну практику. Види одного з найвідоміших родів *Thymus* L. (Чебрець) характеризуються великим різноманіттям та розповсюдженням у світовій флорі. Рід нараховує близько 400 видів, з яких у сучасній флорі України ідентифіковано до 50. Вони широко розповсюджені у країнах Європи, Малої та Середньої Азії, північної Африки, Середземномор'я. Фітохімічними дослідженнями у траві видів роду *Thymus* L. встановлено накопичення різноманітних біологічно активних речовин: ефірної олії, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, полісахаридів, дубильних речовин, жирних олій, вітамінів, тритерпенових сапонінів, амінокислот, гіркот, камеді, неорганічних елементів. Ефірні олії та екстракти з трави рослин входять до складу фітопрепаратів із вираженою антимікробною, протизапальною та антиоксидантною дією.

У країнах Західної Європи та Україні успішно культивуються декоративні сорти цього виду: Сильвер Куїн «*Silver Queen*», Донна Валей «*Doone Vally*», Голден Дуарф «*Golden Dwarf*», Бертрам Андерсон «*Bertram Anderson*».

Перспективним для вирощування та впровадження у медичну практику є чебрець лимоннозапашний (*Thymus* x *citriodorus* Pers. Schreb.). Рослина має достатню сировинну базу при вирощуванні та містить перспективний склад біологічно активних сполук.

Метою роботи є встановлення характерних мікроскопічних діагностичних ознак трави чебрецю лимоннозапашного (*Thymus* x *citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*»), заготовленої в умовах України. Виконували морфолого-анатомічне та мікроскопічне дослідження свіжої та висушеної рослинної сировини. Для фіксування результатів досліджень використовували мікроскоп «*Micromed XS-3320*» із цифровою камерою (5 mpix) у поєднанні з комп'ютером та «*Біолам*» із фотопристроєм ФН-6 для проведення досліджень у прямому та відбитому світлі. Під час морфолого-анатомічного та мікроскопічного дослідженні рослинної сировини чебрецю лимоннозапашного було встановлено загальні та відмінні діагностичні ознаки. Ідентифікацію рослинної сировини виду у разі її заготівлі та отриманні лікарських засобів необхідно здійснювати з використанням результатів проведених досліджень. Встановлені відмінні діагностичні ознаки трави чебрецю лимоннозапашного можуть бути включені до проекту статті ДФУ «*Herba Thymus* x *citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*».

Я. Н. Стещенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),
А. В. Мазулін ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),
Т. В. Опрошанская ² (<https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>),
Г. П. Смойловская ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>)

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ТРАВИ *THYMUS* x *CITRIODORUS* VAR. «*SILVER QUEEN*»

Ключевые слова: тимьян лимонный, трава, цифровая микроскопия, диагностические признаки

АН Н О Т А Ц И Я

Актуальной проблемой современной фармации является изучение перспективных эфиромасличных видов растений с выраженной противомикробной и противовоспалительной активностью для их дальнейшего внедрения в медицинскую практику. Виды одного из наиболее известных родов *Thymus* L. характеризуются большим разнообразием и распространением в мировой флоре. Род насчитывает около 400 ви-

дов, из которых в современной флоре Украины идентифицировано до 50. Они широко распространены в странах Европы, Малой и Средней Азии, северной Африки, Средиземноморья. Фитохимическими исследованиями в траве видов рода *Thymus* L. установлено накопление разнообразных биологически активных веществ: эфирного масла, флавоноидов, гидроксикоричных кислот, полисахаридов, дубильных веществ, жирных масел, витаминов, тритерпеновых сапонинов, аминокислот, горечей, камедей, неорганических элементов. Эфирные масла и экстракты травы растений входят в состав фитопрепаратов с выраженной антимикробной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

В странах Западной Европы и Украине успешно культивируются декоративные сорта этого вида: Сильвер Куин «*Silver Queen*», Донна Валея «*Doone Vally*», Голден Дуарф «*Golden Dwarf*», Бертрам Андерсон «*Bertram Anderson*».

Перспективным для возделывания и внедрения в медицинскую практику является тимьян лимонный (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb.). Растение имеет достаточную сырьевую базу при возделывании и содержит перспективный состав биологически активных веществ.

Целью работы является установка характерных микроскопических диагностических признаков травы тимьяна лимонного (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*»), заготовленной в условиях Украины. Проводили морфолого-анатомическое и микроскопическое изучение свежего и высушенного растительного сырья. Для фиксации результатов исследований применяли микроскоп «Micromed XS-3320» с цифровой камерой (5 mpix) в сочетании с компьютером и «Биолам» с фотонасадкой ФН-6 для проведения исследований в прямом и отраженном свете. При морфолого-анатомическом и микроскопическом изучении растительного сырья тимьяна лимонного были установлены общие и отличительные диагностические признаки. Идентификацию растительного сырья вида при его заготовке и получении лекарственных средств необходимо осуществлять с использованием результатов проведенных исследований. Установленные отличительные диагностические признаки травы тимьяна лимонного могут быть включены в проект статьи ГФУ «Herba *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*».

Y. V. Steshenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),

O. V. Mazulin ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),

T. V. Oproshanska ² (<https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>),

G. P. Smoylovska ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>)

¹ Zaporizhzhia State Medical University

² National University of Pharmacy, Kharkiv

THE MICROSCOPICAL INVESTIGATION OF DIAGNOSTIC DISEASES

OF *THYMUS x CITRIODORUS* VAR. «*SILVER QUEEN*» HERBS

Key words: *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*», herbs, digital microscopy, diagnostic signs

ABSTRACT

The actual problem of modern pharmacy is the study of promising essential oil plant species with pronounced antimicrobial and anti-inflammatory activity for their further introduction in medical practice. Species of one of the most famous *Thymus* L. genus are characterized by a great diversity and distribution in the world flora. The genus has about 400 species, of which up to 50 are identified in the modern flora of Ukraine. They are widespread in countries of Europe, Minor Asia, Middle Asia, North Africa, and the Mediterranean basin. Phytochemical studies the species of the *Thymus* L. genus were established the accumulation of various biologically active substances: essential oils, flavonoids, hydroxycinnamic acids, polysaccharides, tannins, fatty oils, vitamins, triterpene saponins, amino acids, bitterness, gums, inorganic elements. Essential oils and herbal extracts are part of phytopreparations with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity. Ornamental varieties of this species are successfully cultivated in Western Europe and Ukraine: «*Silver Queen*», «*Doone Vally*», «*Golden Dwarf*», «*Bertram Anderson*».

Lemon thyme (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*») is promising for cultivation and introduction into medical practice. The plant has the necessary raw materials and a promising composition of biologically active compounds. The aim of the work is to install the characteristic microscopic diagnostic features of lemon thyme herb (*Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*»), harvested in Ukraine. We carried out a morphological, anatomical and microscopic study of fresh and dried herbal raw materials. The results of the research were obtained with a «Micromed XS-3320» microscope with a digital camera (5 mpix) in combination with a computer and «Биолам» with an FN-6 photo nozzle for direct and reflected light. When conducting morphological, anatomical and microscopic study of herbal raw materials of lemon thyme, common and distinctive features were established. Morphological, anatomical and microscopic studies of lemon thyme herbal raw materials were conducted and common and distinctive features were established. The established distinctive diagnostic features of lemon thyme can be used to identify herbal raw materials and are included in the draft article of the state pharmacopoeia of Ukraine «Herba *Thymus x citriodorus* Pers. Schreb. var. «*Silver Queen*».

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

(Мазулін О. В.)

ПОДІЇ, ФАКТИ

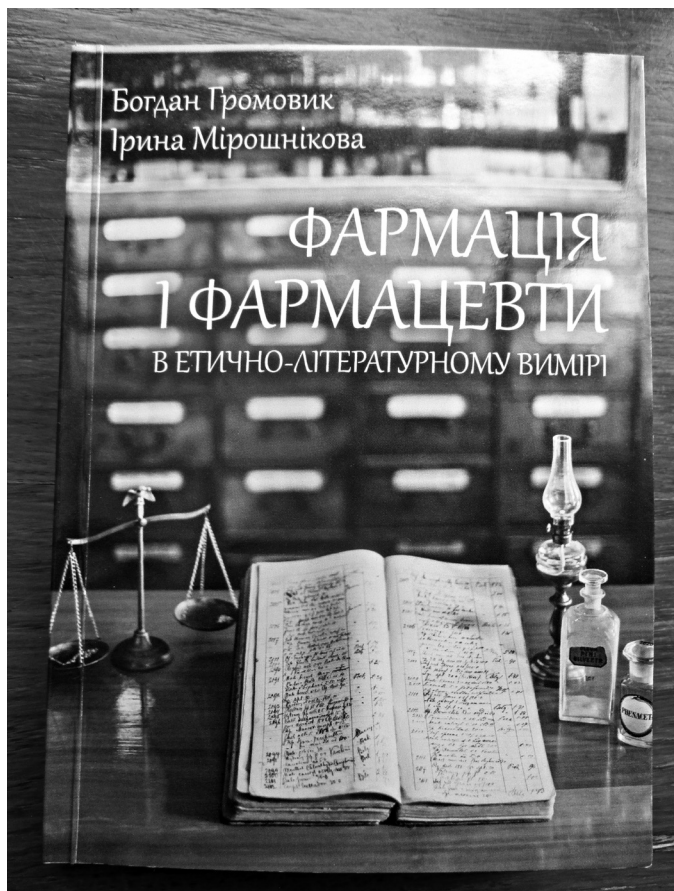
МОНОГРАФІЯ БОГДАНА ГРОМОВИКА І ІРИНИ МІРОШНІКОВОЇ «ФАРМАЦІЯ І ФАРМАЦЕВТИ В ЕТИЧНО-ЛІТЕРАТУРНОМУ ВИМІРІ»

Нещодавно у Львові вийшла друком монографія Богдана Громовика і Ірини Мірошнікової «Фармація і фармацевти в етично-літературному вимірі».

Автори подали хронологію життя і творчості письменників-фармацевтів, які представляють різні епохи й різні країни, стисло охарактеризували зміст літературних творів фармацевтичної тематики, висвітлили основні аспекти образу фармацевта у художній літературі, а також розмаїття вигляду аптечного середовища, відтвореного у пам'яті або створеного уявою різних літераторів. Богдан Громовик і Ірина Мірошнікова збирали матеріали для книги упродовж багатьох років. Вони відібрали з усіх відомих літера-

турних джерел найцікавіші, на їхню думку, найяскравіші й переконливі твори, що містять життєві ситуації за участю фармацевтів.

Матеріал структуровано у чотирьох розділах. Перший розділ присвячено життю і творчості 22 фармацевтів, які реалізовували пристрасть до письменництва, від Йоганна (Яна) Алембека (кінець XVI – початок XVII століття) до Чарльза Штросса, народженого в 1964 році. Серед них такі відомі письменники, як Генрік Ібсен, О. Генрі, Агата Крісті та інші. У числі письменників-фармацевтів були прозаїки, поети, новелісти, есеїсти, драматурги, публіцисти, редактори, журналісти й перекладачі. Одні з них були представниками реалізму, наукової фантастики чи детективного жанру, інші – засновниками європейської «нової драми» або концептуалізму і мінімалізму в літературі, живопису й музиці, треті – представниками парнасіанізму, театру абсурду чи сюрреалізму тощо. Попри всю різноманітність жанрів, тем і стилістичних прийомів творчий доробок письменників-фармацевтів включає новели, повісті й романи, вірші, біографії, п'єси, фантастику, гумористику, детективи, філософські, критичні та публіцистичні твори. По-різному складалося співвідношення їхньої фармацевтичної і письменницької праці: одні переходили з фармації у професійну літературу, інші – поєднували обидва покликання – мистецтво зцілення людей та художньої творчості. Доля одних із них була успішною, ще одних комічною або трагікомічною, інших – трагічною. Низка письменників-фармацевтів займала різні адміністративні посади, вони були активними громадськими, фармацевтичними і літературними діячами.



Другий розділ стисло характеризує 27 літературних творів фармацевтичної тематики від найранішої з відомих нині драм чеською мовою «Аптекарь» 1325–1333 рр. до виданого у 2015 році роману з такою самою назвою сучасного українського письменника Юрія Винничука. Літературні твори, які містять фармацевтичні сюжети, можна поділити на такі основні тематичні групи: гумористичні твори, психологічні твори, історико-пригодницькі романи, детективні твори і науково-фантастичний трилер.

У третьому розділі проаналізовано 39 літературних творів від пишної барокової проповіді українського богослова, філософа і письменника кінця XVII – початку XVIII століття Стефана Яворського до сучасних авторів на предмет висвітлення окремих аспектів образу фармацевта. Показано, що літературні образи фармацевта багатогранні: вони цілителі або зловмисники, бідні або підприємливі, драматичні або комічні, чесні або не заслуговують довіри, сміливі або боягузливі, улесливі або з почуттям власної гідності, наводять жах або викликають повагу, чистюлі або неохайні, з еротичними або суворими пуританськими правилами. При цьому ці образи спричинені як певним історичним періодом, так і стереотипом мислення унаслідок таємничості фаху фармацевта.

Четвертий розділ показує розмаїття вигляду аптечного середовища, зображеного у 16 творах різними літераторами. У баченні письменників аптечне середовище отримало розвиток:

- від аптек середньовіччя, у торгових залах яких знаходилися сушені алігатори, черепахи, риби й змії, черепи й копита звірів, а також глобуси, планетарні схеми й фоліанти, до аптек без новомодних дурниць із фармацевтами, зануреними у таїнство приготування ліків;

- від аптеки – храму ліків до аптек, де для збільшення своїх доходів стали продавати книги, прохолодні напої, дрібну галантерею, іграшки, кухонний посуд тощо;

- від поєднання реального образу аптеки й сюрреалістичного бачення світу до аптек майбутнього, в яких можна буде придбати ніжність, щастя, кохання, ліки проти брехні, ледарства, скандалів тощо.

Книга Богдана Громовика і Ірини Мірошнікової «Фармація і фармацевти в етично-літературному вимірі» може бути корисною науковим, науково-педагогічним і педагогічним працівникам, здобувачам фармацевтичної освіти й фахівцям практичної фармації, а також широкому читацькому загалові.

*Анатолій Іванович Зборовський,
директор Ірпінського історико-краєзнавчого музею*

ІІІ НАУКОВА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦІЯ – ВЧОРА, СЬОГОДНІ, ЗАВТРА»

24–25 вересня 2019 року відбулася ІІІ наукова конференція з міжнародною участю «Українська фармація – вчора, сьогодні, завтра» (Закарпатська обл.)

Фармація є невід’ємною складовою охорони здоров’я, відтак професіонали цієї галузі – це особливі люди, які разом із лікарями постійно стикаються з особистими потребами людини, пов’язаними зі здоров’ям. Безумовно, захист здоров’я людини – важлива, відповідальна справа, яка вимагає професіоналізму та етики.

Тематика конференції охоплювала найбільш актуальні питання фармації, а саме: регулювання фармацевтичного ринку та організація аптечних мереж; впровадження оцінювання технологій охорони здоров’я в Україні; реформування публічних закупівель лікарських засобів; сучасні аспекти створення нових лікарських засобів; вивчення лікарських засобів рослинного походження; дослідження щодо раціонального прийому лікарських засобів; розвиток системи стандартизації та контролю якості лікарських засобів і дієтичних добавок; особливості аптечного виготовлення ліків, сучасних викликів та можливостей для українських фармацевтичних компаній; міждисциплінарна робота лікарів і фармацевтичних працівників; підвищення рівня інформаційно-просвітніх аспектів забезпечення якості лікарських засобів тощо.

Учасниками конференції стали провідні вчені та практичні діячі в галузі фармації з Німеччини, Польщі та різних регіонів України, зокрема Національного фармацевтичного університету, Донецького національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Рівненській області, ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» та інші.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика була представлена делегацією від медико-профілактичного і фармацевтичного факультету на чолі з деканом, головним редактором «Фармацевтичного журналу» професором Віктором Трохимчуком (на фото четвертий зліва).



НОВИНИ З 55-ГО ЩОРІЧНОГО МІЖНАРОДНОГО КОНГРЕСУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (EASD)

16–20 вересня 2019 р. в Барселоні (Іспанія) відбувся 55 Щорічний міжнародний конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Ця щорічна значна подія об'єднує дослідників, медичних працівників, компанії, що займаються діабетом, та багато інших зацікавлених з усього світу. Понад 17 000 учасників із понад 100 країн світу відвідали захід.

На конгресі представлено результати багатьох досліджень:

– Так, нове дослідження показало, що споживання глютену дитиною у віці до 18 місяців підвищує ризик розвитку цукрового діабету 1 типу у майбутньому на 46%. Попереднє дослідження припускало, що вживання глютену матір'ю під час вагітності призводило до збільшення ризику розвитку у дитини цукрового діабету 1 типу, але це останнє дослідження не знайшло такого зв'язку.

– Мета-аналіз, до якого увійшло понад 2 мільйонів вагітностей (з одною дитиною) виявив, що у жінок, які зачали за допомогою допоміжних репродуктивних методів (запліднення *in vitro*), частота гестаційного діабету була на 53% вища, ніж у разі зачаття природним шляхом.

– Novartis оголосив результати дослідження IV фази VERIFY, яке показало, що комбінована терапія зі застосуванням вільдагліптину (*vildagliptin*) та метформіну (*metformin*) при вперше виявленому цукровому діабеті 2 типу призвели до кращих результатів, ніж лікування метформіном. Це перше подібне дослідження, яке показало, що комбіновану терапію у недавно діагностованих пацієнтів слід розглядати як стандарт догляду.

– Нове генетичне дослідження показало, що ранні ознаки дорослого цукрового діабету 2 типу можна помітити у дітей віком від 8 років, за десятиліття до того, як він, ймовірно, буде діагностований. На думку дослідників, ці метаболічні особливості можуть бути націлені на те, щоб у майбутньому попередити розвиток цукрового діабету 2 типу у молоді.

– CRISPR Therapeutics і ViaCyte представили позитивні дані (*in vitro*) щодо потенційної імуні-уникнення клітинної замісної терапії діабету 1 типу. Дані демонструють, що плюрипотентна лінія стволових клітин СуТ49, яку сьогодні викорис-



товують для генерації острівців-попередників для клінічних випробувань, може бути успішно відредагована за допомогою CRISPR.

– Відповідно до нового дослідження, професійні водії, працівники виробництва та прибиральники мають втричі підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу порівняно з викладачами університетів та фізіотерапевтами. На думку авторів, це очевидно пов'язано з поширеністю факторів ризику стилю життя. Попередні дослідження показали, що ризик цукрового діабету збільшується при нижчому соціально-економічному статусі.

– Medtronic оголосив про схвалення в Європі нового одноразового, фабрично-каліброваного пристрою безперервного контролю рівня глюкози CGM (factory-calibrated CGM) – Envision Pro.

– Abbott і Sanofi оголосили про співпрацю з метою інтеграції технологій моніторингу глюкози та доставки інсуліну для подальшого спрощення управління діабетом пацієнтами. Medtronic та Novo Nordisk оголосили про аналогічну угоду щодо розроблення рішень для інтеграції даних дозування інсуліну з майбутніх смарт-ручок інсуліну Novo Nordisk у пристрої безперервного контролю рівня глюкози (CGM) від Medtronic, такі як система Guardian™ Connect (<https://beyondtype1.org/easd-2019>).

Відповідальний секретар «Фармацевтичного журналу» доцент Власенко Ірина прийняла активну участь в конгресі EASD. Вона зробила доклад щодо доступності діабетичної допомоги в Європі на семінарі International Diabetes Federation Europe. Окрім того, Власенко І. була серед експертів панельної дискусії Наукового симпозіуму дослідницької групи з навчання діабету (Diabetes Education Study Group of EASD) «Терапевтичне навчання: проблеми сьогодення» (на фото).

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 бази 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).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 30. 09. 2019 р., протокол № 8.

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5, вересень-жовтень, Том 74, 2019. 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 Л. Л. Давтян.

Заступник головного редактора 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 02. 10. 2019 р. Підписано до друку 18. 10. 2019 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. № 16999

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>