

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЧУХРАЙ ІРИНА ЛЮБОМИРІВНА

УДК 15.246.1:614.271].001.26

ДИСЕРТАЦІЯ

Оптимізація фармацевтичного забезпечення пробіотиками

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація
22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.Л.Чухрай

Науковий керівник: Дацко Андрій Йосипович, кандидат фармацевтичних наук, доцент

Львів – 2021

АНОТАЦІЯ

Чухрай І.Л. Оптимізація фармацевтичного забезпечення пробіотиками.
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню важливої науково-прикладної задачі – підвищення рівня забезпечення населення пробіотиками (ПБ) шляхом управління асортиментом ПБ в аптечному закладі, спрощення процесу вибору ПБ, а також моделювання концепції оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ.

Відсутність системних досліджень щодо обґрунтування підходів до оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ обумовило вибір теми, постановку мети і завдання дисертаційної роботи.

Розроблено структурно-логічну послідовність проведення дисертаційного дослідження, яке складається з шести етапів. Для кожного етапу були визначені завдання та методи, що забезпечували системність дослідження.

Проведено аналіз динаміки реєстрації ПБ з групи лікарських засобів (ЛЗ) в Україні за 2010-2020 рр. Встановлено, що найбільша кількість ПБ була зареєстрована в 2012 р. – 39 ЛЗ (51 позиція – з урахуванням різних дозувань і фасувань). У цей же рік спостерігається найвищий коефіцієнт росту асортименту ПБ – 1,25. І це єдиний період, коли можна констатувати приріст їхньої кількості у порівнянні з попереднім роком. Починаючи з 2013 р. спостерігається щорічне зменшення кількості зареєстрованих ПБ, причому більшість не перереєстрованих ПБ і надалі присутні на фармацевтичному ринку, але у формі дієтичних добавок (ДД).

Станом на 1 січня 2020 р. в Україні зареєстровано 12 лікарських засобів (ЛЗ), що вміщують ПБ (17 – з урахуванням різних дозувань і фасувань). За АТХ класифікацією ПБ належать до групи А – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, за складом є, в основному, монопрепаратами. Вся сукупність ПБ виготовляється за кордоном і представлена сімома іноземними країнами-виробниками, такими як Німеччина, Словенія, Італія, Канада, Франція, Польща та Індія. Всі ПБ (за винятком Мутафлору) відпускається з аптеки без рецепта лікаря.

Порівняльний аналіз фармацевтичних сегментів ринку ПБ України, Республік Білорусь (РБ) та Польща (РП) показав, що в РБ, в порівнянні з Україною і РП, ринок більш наповнений за кількістю торгових назв ПБ. Для України характерна більша різноманітність мікроорганізмів, які входять до складу цих препаратів. Ринок ПБ РП є більш стабільним, в порівнянні з відповідним сегментом українського фармацевтичного ринку. Розрахований індекс асортиментної залежності від імпорту ПБ для України становить 100%, РБ – 62%, РП – 43%.

Встановлено, що сегмент ДД з ПБ фармацевтичного ринку України є значно ширший, ніж аналогічний сегмент ЛЗ. В результаті аналізу роздрібних цін на ПБ в аптеках визначено, що ПБ з групи ЛЗ дешевші і тому доступніші, ніж аналогічні препарати, зареєстровані як ДД.

За даними дослідження можна стверджувати, що закупівельні та роздрібні ціни на ПБ за аналізовані роки (2012 та 2017 рр.) зросли, в середньому, втричі, причому як на ЛЗ вітчизняного, так і закордонного виробництва. Найбільший ріст середньої закупівельної ціни спостерігається на Лінекс (капс. № 32) ($K_p=4,35$), середньозваженої роздрібною ціни – на Лацидофіл ($K_p=4,98$). Визначено, що коефіцієнт росту роздрібних цін на ПБ передував росту мінімальної та середньої заробітних плат.

Шляхом розрахунку показників адекватності платоспроможності встановлено, що у РП ПБ значно економічно доступніші для населення, ніж в Україні.

Розраховані значення коефіцієнту ліквідності ціни (K_{liq}) свідчать про те, що більшість ПБ, зареєстрованих у формі ЛЗ належать до групи з високим K_{liq} . Найвище значення даного показника спостерігається у Ентерожерміна, сусп. ($K_{liq} = 0,54$) і в Лінексу форте, капс. № 14 ($K_{liq}=0,67$).

В результаті проведеного аналізу даних Кокранівської бібліотеки виділено та класифіковано 32 систематичні огляди стосовно ефективності та безпеки використання ПБ, які було розподілено на чотири групи: з підтвердженою ефективністю; з підтвердженою ефективністю, яка потребує додаткових РКД; з недостатніми доказами ефективності, але з перспективністю подальших РКД; з не підтвердженою ефективністю. Встановлено, що клінічно обґрунтованими напрямками застосування ПБ є профілактика антибіотикоасоційованої діареї та лікування гострої інфекційної діареї.

При проведенні аналізу медико-технологічних документів на предмет включення до них ПБ було встановлено, що застосування препаратів з групи ПБ рекомендоване дітям при лікуванні виразкового коліту, хронічного невиразкового неспецифічного коліту, функціональних гастроінтестинальних розладах (функціональна діарея та кишкові коліки), синдромі подразненого кишківника; дорослим – при пептичній виразці шлунку та дванадцятипалої кишки під час проведення антихелікобактерної терапії, підтриманні ремісії хронічного паучиту, індукованого антибіотиками та профілактиці розвитку паучиту протягом першого року після оперативного втручання.

Шляхом розрахунку коефіцієнту новизни асортименту (K_n) вивчили динаміку номенклатури ПБ, включених/виключених до/з Державного формуляру ЛЗ (ДФ ЛЗ) 1-12 випусків. Визначено, що за 2009-2020 рр. асортимент ПБ в ДФ ЛЗ зменшено на 77%. У дванадцятий випуск ДФ ЛЗ (2020 р.) включено 3 (4 – з врахуванням різних дозувань і фасувань) ЛЗ, що вміщують ПБ. Це Ентерол 250 (пор. та капс.) і Нормагут (капс.), що містять Сахароміцети буларді та Лінекс бебі, що містить біфідобактерії. ПБ також

включені в протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів (1.1.3. Симптоматичне лікування діареї).

Моніторинг офіційних електронних інформаційних ресурсів про ЛЗ та ДД показав, що дані про зареєстровані в Україні ЛЗ можна отримати за допомогою інформаційно-пошукової системи «Державний реєстр ЛЗ», яка має зручну структуру. Пошук в ній потрібного ЛЗ можна здійснювати за шістьма параметрами. Також в цій системі можна отримати додаткову інформацію про ЛЗ та відкрити інструкцію для медичного застосування (ІМЗ). Цілісна інформаційна база для ДД, яка могла б забезпечити повноту та достовірність інформації про них на сьогоднішній день відсутня.

Під час проведення аналізу ІМЗ ПБ з'ясовано, що їхня структура відповідає вимогам нормативно-правових документів. Було здійснено розширений аналіз змісту ІМЗ ЛЗ, що вміщують ПБ за наступними критеріями: наявність вказівок про рекомендований курс лікування; дані про залежність прийому ПБ від часу вживання їжі; можливість прийому під час курсу антибіотикотерапії; безпечність прийому ПБ під час вагітності; можливість застосування дітям та умови зберігання. Встановлено, що частина ІМЗ ПБ не містить достатніх даних щодо їх прийому. Доцільним є також випуск спеціально адаптованих (з врахуванням дози чи/або форми випуску) для застосування у дітей лікарських форм деяких ПБ.

Зміст понад третини проаналізованих листків-вкладок до ДД з ПБ не відповідає вимогам законодавства України, позаяк вони містять інформацію про лікувальні властивості ПБ.

Унаслідок експертного опитування 88 лікарів та 100 фармацевтичних фахівців (71 % провізорів та 29 % фармацевтів) встановлено, що переважна більшість експертів вважають інформацію про ПБ доступною та призначають (рекомендують) нові ПБ після аналізу результатів їхнього клінічного застосування. Для лікарів основними джерелами інформації про ПБ є науково-практичні конференції (89%) та медичні представники фармацевтичних компаній-виробників (86%). Абсолютна більшість

фармацевтичних фахівців отримує інформацію про ПБ від медичних представників фармацевтичних підприємств-виробників (68%) та з мережі Інтернет (66%). Результати проведеного анкетного опитування показали, що при призначенні ПБ лікарі керуються, в основному, стандартами медичної допомоги (80%) та власним практичним досвідом (77%), а провізори та фармацевти при рекомендації ПБ опираються, перш за все, на власний практичний досвід (70%) та, дещо менше (44%), на стандарти медичної допомоги. Опитані призначають (рекомендують) ПБ, переважно, при синдромі подразненого кишківника (66% лікарів та 56% фармацевтичних фахівців відповідно), для профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї (47% і 82% відповідно) та для профілактики діареї мандрівників (24% та 48% відповідно).

Лише 5% лікарів відмітили, що спостерігали побічні реакції під час прийому ПБ (серед названих – закрепи) та 2% фармацевтичних фахівців зазначають, що відвідувачі аптеки зверталися до них щодо ПР ПБ. Це є підтвердженням високого профілю безпеки ПБ. Провізори та фармацевти зазначають ті ж позитивні ефекти ПБ, що і лікарі: нормалізація складу кишкової мікрофлори та функції шлунково-кишкового тракту людини, покращення імунітету, однак не виділяють протиалергійної дії.

Проведено експертну оцінку ПБ за наступними параметрами: ефективність, безпечність, частота призначення, група VEN (життєво важливі, необхідні та другорядні) та попит. Виходячи з результатів експертної оцінки в 2-х групах опитаних (лікарі та провізори і фармацевти), можна стверджувати, що фахівці обох груп, дають подібні оцінки пробіотичних препаратів. Асортимент ПБ, які мають високий попит в аптеках є ширшим, ніж сукупність ПБ, яким надають перевагу більшість лікарів. За результатами експертного оцінювання ПБ встановлено, що, згідно з думкою лікарів, середньозважену бальну оцінку, вищу за середню отримали 12 ПБ (5 ЛЗ та 7 ДД), а на думку ФФ – 24 ПБ, третина з них (33,3%) – ЛЗ, решта (66,7%) – ДД. Отже, встановлено, що усі експерти не надають значення формі

реєстрації ПБ (ЛЗ чи ДД).

За результатами експертного оцінювання ПБ встановлено, що, згідно з думкою лікарів, середньозважену бальну оцінку, вищу за середню отримали 12 ПБ (5 ЛЗ та 7 ДД), а на думку ФФ – 24 ПБ, третина з них (33,3%) – ЛЗ, решта (66,7%) – ДД.

На підставі контент-аналізу даних Державного реєстру ЛЗ, онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати», ІМЗ та листків-вкладок було систематизовано інформацію про ПБ, представлені на фармацевтичному ринку України та опрацьовано комп'ютерну програму, яка дає можливість пошуку потрібного ПБ за заданими параметрами.

За допомогою циклу Демінга-Шухарта побудовано модель оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ за принципом циклічного оновлення етапів: планувати – робити – перевіряти – діяти, яка очікувано матиме позитивний вплив на якість фармацевтичного забезпечення ПБ населення завдяки встановленню пріоритетів у формуванні асортименту ПБ в аптеках за допомогою інформаційно-комп'ютерного забезпечення та з врахуванням даних реєстрів ПБ, доказової медицини, медико-технологічних документів і думки експертів.

Ключові слова: пробіотики, лікарський засіб, дієтична добавка, реєстр, інструкція для медичного застосування, доказова база, медико-технологічні документи, формуляр лікарських засобів, листок-вкладка, експертна оцінка, модель.

Список публікацій здобувача:

Статті:

1. Гром ОЛ, Чухрай ІЛ, Холєвка ДП. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для фармакотерапії кишкових дисбіозів в Україні та Польщі. *Фармацевтичний часопис*. 2011;(4):82-5. *Особистий внесок:* постановка задачі дослідження, аналіз літературних джерел,

участь у проведенні дослідження, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.

2. Чухрай ІЛ, Грушковська ДТ. Аналіз динаміки арсеналу препаратів для лікування кишкових дисбіозів, включених в Державний формуляр лікарських засобів України. Український медичний альманах. 2011;14(6):220-1. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

3. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Проблемні питання позиціонування дієтичних добавок з пробіотиками на вітчизняному фармацевтичному ринку. Український медичний альманах. 2012;15(5):63-5. *Особистий внесок: інформаційний аналіз, узагальнення та обробка даних на представлену тематику, оформлення публікації до друку.*

4. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ, Марків ІМ. Дослідження фармацевтичного сегменту ринку спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Український медичний альманах. 2012;15(6):36-8. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

5. Chukhray I, Bilushchak H, Kolyasa L, Tokar O, Datsko A. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2018;31(2):76-80. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

6. Чухрай ІЛ. Изучение осведомленности студентов фармацевтического факультета о пробиотиках. Наука и инновация. Душанбе; 2018; (2): 65-70.

7. Чухрай ІЛ. Пробиотики з позиції доказової медицини. Фармацевтичний часопис. 2019;51(3):102-10.

Монографії:

8. Чухрай ІЛ. Фармацевтичні аспекти застосування лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія, за наук.ред. Б.П.Громовика. м. Львів: Ліга-Прес, 2014. с. 251-267.

9. Чухрай ІЛ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія (випуск другий), за наук. ред. Б.П. Громовика. Львів: Ліга-Прес, 2017. с. 118-121.

Інформаційний лист:

10. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей. Інформаційний лист № 58-2020. Київ: Укрмедпатентінформ, 2020. 3 с. *(Особистий внесок – опрацьовано методологію формування асортименту пробіотиків в аптеці).*

Тези доповідей:

11. Холевка Д, Чухрай І. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Матеріали 80-ї ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів Працюємо, творимо, презентуємо; 2011 квіт. 7-8; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2011, с. 256. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

12. Холевка ДП, Чухрай ІЛ. Порівняльний аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів України та Польщі. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2011 квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль; 2011, с. 373. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

13. Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Аналіз товарної та цінової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів. Матеріали 4-ї

наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів; 2011 вер. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2011, с. 177-8. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

14. Марків ІМ, Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Особливості позиціонування спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації; 2012 жовт. 25-26; Луганськ. Луганськ: Український медичний альманах. 2012; (5), с. 337. *Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез.*

15. Чухрай ІЛ, Ключак АІ. Фармацевтичні аспекти пробіотичної корекції в педіатрії. Матеріали міжнародної наук.-практ. Internet-конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2013 бер. 28-29; Харків. Харків; 2013, с. 306-8. *Особистий внесок: Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

16. Ключак АІ, Чухрай ІЛ. Оптимізація фармацевтичної допомоги при лікуванні кишкових дисбіозів у дітей. Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2013, с. 244-5. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

17. Чухрай ІЛ, Ярчук ОО. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів-пробіотиків. Матеріали Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи; 2014 бер. 17-20; Харків. Харків; 2014, с. 318-9. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

18. Чухрай ИЛ, Дацко АЙ. Особенности фармацевтического рынка пробиотиков, применяемых в педиатрии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конф. Фармация и общественное здоровье; 2015 дек. 21; Екатеринбург. Екатеринбург: Изд. УГМУ; 2015, с. 53-6. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

19. Чухрай ІЛ. Особливості фармацевтичного ринку пробіотиків України. Збірник наукових робіт IV Міжнародної наук.-практ. Internet конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2016 бер. 24-25; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 460-2.

20. Чухрай ІЛ. Пробиотики в аптечному асортименті засобів для корекції складу кишкової мікрофлори. Матеріали III наук.-практ. Internet-конф. з міжнародною участю Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту; 2016 квіт. 15; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 23-4.

21. Чухрай ІЛ, Дацко А.Й. Пробиотики в контексті фармацевтичної безпеки. Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 лис. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2016: с. 292-3. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

22. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Шляхи оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2016 лис. 18; Харків. Харків: Вид-во НФаУ, 2016, с.681-3. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

23. Чухрай ИЛ. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка пробиотиков Украины. Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» 2016 дек. 9-10; Шымкент, Республика Казахстан. Шымкент: Хабаршысы. Вестник, 2016;4(77):46.

24. Чухрай ІЛ. Раціональні аспекти споживання пробіотиків. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2017 квіт. 20-21; Харків. Харків: вид-во НФаУ; 2017, с. 432-5.

25. Чухрай ІЛ. Застосування пробіотиків для профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї. Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life long learning)»: наука, освіта, практика: матеріали I науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю. 2017 трав. 16-17; Харків. Харків: НФаУ; с.246-7.

26. Чухрай ІЛ. Аналіз асортименту лікарських засобів, що вміщують пробіотики. Матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2018 квіт. 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 286.

27. Чухрай ІЛ. Сучасні підходи до використання пробіотиків з погляду доказовості. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О.Л. Грома Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою; 2018 вер. 28-29; Львів. Львів: Ліга-Прес, с. 154-6.

28. Чухрай ІЛ. Динаміка асортименту пробіотиків у державному формулярі лікарських засобів першого-одинадцятого випусків. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ, 2019, с. 176-7.

29. Чухрай ІЛ. Аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку пробіотиків. Матеріали VIII міжнародної наук.-практ. дистанційної конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2020 бер. 19; Харків. Харків; 2020, с. 273-4.

30. Чухрай ІЛ. Аналіз змісту офіційно затвердженої інформації про медичне застосування лікарських засобів з пробіотичними властивостями.

Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ «Укрмедкнига»; 2020, с. 261-2.

31. Chukhray I, Bobko M. Characteristics of the assortment of probiotic agents in the pharmaceutical market of Ukraine. Abstractbook International e-conference contemporary pharmacy Issues, challenges and expectations. 2020 Oct. 23rd; Kaunas, Lithuania, p. 87. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

.

ANNOTATION

Chukhray I. L. Optimization of pharmaceutical supply with probiotics. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation on achieving the scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01 – technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to solving an important scientific and applied problem – increasing the level of provision the population with probiotics (PBs) by managing the assortment of PBs in the pharmacy, simplifying the process of choosing PBs, as well as modeling the concept of optimization of pharmaceutical provision with PBs.

The lack of systematic research to substantiate approaches to optimizing the pharmaceutical supply with PBs led to the choice of the topic of the dissertation, setting it goal and objectives.

The structural and logical sequence of the dissertation research, which consists of six stages, has been developed. Tasks and methods were identified for each stage of the research.

An analysis of the dynamics of registration of drugs containing probiotics (PBs) in Ukraine from 2010 to 2020 was carried out. It was found that the largest quantity of PBs was registered in 2012 – 39 drugs (51 positions – taking into account different dosage forms and packaging). The highest growth rate of the assortment of PBs – 1.25 was also found in the same year. In addition, it was the only period when an increase in the quantity of PBs compared to the previous year was identified. Since 2013, there has been an annual decrease in the quantity of registered PBs, with the majority of unregistered PBs still present in the pharmaceutical market, but in the form of dietary supplements (DSs).

At January 1, 2020, 12 drugs containing PBs (17 – taking into account different dosages and packaging) have been registered in Ukraine. According to the ATC classification, PBs belonged to group A – alimentary tract and metabolism. Most of them were one component drugs. All PBs were manufactured abroad and were represented by seven foreign producing countries, such as Germany, Slovenia, Italy, Canada, France, Poland and India. They all had OTC status (except Mutaflor).

A comparative analysis of the pharmaceutical segments of the PBs of Ukraine, the Republics of Belarus (RB) and Poland (RP) showed that RB had more trade names of PB, compared to Ukraine and RP. Ukraine was characterized by a greater variety of microorganisms that were part of these drugs. The PBs' market of RP was more stable compared to the corresponding segment of the Ukrainian pharmaceutical market. The index of assortment dependence on import of PBs was 100% for Ukraine, 62% for RB and 43% for RP.

It was established that the segment of DSs with PBs on the pharmaceutical market of Ukraine was much wider than the similar segment of drugs. Because of the analysis of the retail prices for PBs in pharmacies, it was found that drugs containing PBs were cheaper and therefore more affordable than similar products registered as DSs.

Wholesale and retail prices of PBs for the analysed years (2012 and 2017) have increased approximately threefold, and both for drugs of domestic and

foreign production. The largest increase in the average wholesale price was observed for Linex, caps. No 32 ($K_{\text{growth}} = 4.35$), the average retail price – for Lacidophilus ($K_{\text{growth}} = 4.98$). It was determined that the growth rate of retail prices for PBs preceded the growth of minimum and average salaries.

By calculating the indicators of solvency adequacy it is established that Pbs in RP much more economically available to the population than in Ukraine.

The calculated values of the price liquidity ratio (K_{liq}) indicated that most drugs with PBs belonged to the group with high K_{liq} . The highest value of this indicator was observed in Enterogermin, susp. ($K_{\text{liq}} = 0.54$) and in Linex forte, caps. No14 ($K_{\text{liq}} = 0.67$).

By analysing the data of the Cochrane Library, 32 systematic reviews on the effectiveness and safety of PBs use were identified and classified. Systematic reviews were divided into four groups: with proven effectiveness of PBs; with proven effectiveness, which requires additional RCTs; with insufficient evidence of effectiveness, but with the prospect of further RCTs; with unconfirmed effectiveness. It was found that clinically justified areas of PBs use were the prevention of antibiotic-associated diarrhea and treatment of acute infectious diarrhea.

The analyse of medical and technological documents on the data about PBs showed that the use of drugs from the PBs group was recommended for children in the treatment of ulcerative colitis, chronic non-ulcer nonspecific colitis, functional gastrointestinal disorders (functional diarrhea and intestinal colic), irritable bowel syndrome. PBs for adults should be used with peptic ulcer of the stomach and duodenum during antihelicobacter therapy, maintenance of remission of chronic pouchitis induced by antibiotics and prevention of pouchitis during the first year after surgery.

By calculating the coefficient of novelty of the assortment (K_n) the dynamics of the nomenclature of PBs, include/excluded to/from the National Drug Formulary (NDF) of Ukraine (1-12 issues) was studied. It was determined that for 2009-2020 the assortment of PBs in the NDF of Ukraine was reduced by 77%. The

12th issue of the NDF of Ukraine (2020) includes 3 (4 – taking into account different dosage forms and packaging) drugs containing PBs. These were Enterol 250 (powder and caps.) and Normagut (caps.), which contain *Saccharomyces bullardi* and Linex baby, which contains bifidobacteria. PBs were also included in the protocol of the pharmacist as over-the-counter drugs (1.1.3. Symptomatic treatment of diarrhea).

Monitoring of official electronic information resources on drugs and DSs has shown that data on drugs registered in Ukraine can be obtained using the information retrieval system "the State Register of Medicinal Products" (SRMP), which has a convenient structure. You can search for the desired drug in it by six parameters. Also in this system, you can get additional information about drugs and open the leaflets. There were currently no comprehensive database for DSs, which could ensure the completeness and accuracy of information about them.

An analysis of the leaflets of drugs with PBs revealed that their structure met the requirements of regulatory documents. An extended analysis of the content of leaflets of PBs was performed according to the following criteria such as the presence of instructions on the recommended course of treatment; data on the dependence of PBs intake on the time of eating; possibility of reception during a course of antibiotic therapy; safety of PBs during pregnancy; possibility to apply to children and storage conditions. It was established that part of leaflets of PBs did not contain sufficient data on their use. It was also advisable to release specially adapted (taking into account the dose and/or dosage form) for use in children dosage forms of some PBs.

The content of more than one third of the analysed leaflets of DSs with PBs did not meet the requirements of the legislation of Ukraine, as they contain information about the medicinal properties of PBs.

An expert survey of 88 doctors and 100 pharmacists showed that the majority of experts considered information about PBs available (90% of doctors and 78% of pharmacists) and prescribed new PBs after analysing the results of

their clinical use (80% of doctors and 59% of pharmacists). For doctors, the main sources of information about PBs were scientific and practical conferences (89%) and medical representatives of pharmaceutical companies (86%). The majority of pharmacists received information about PBs from medical representatives of pharmaceutical manufacturers (68%) and from the Internet (66%). The results of the survey showed that when prescribing PBs, doctors are directed mainly by the standards of medical care (80%) and their own practical experience (77%), and pharmacists on their own practical experience (70%) and the standards of medical care (44%). Respondents prescribe (recommend) PBs, mainly in irritable bowel syndrome (66% of doctors and 56% of pharmacists, respectively), for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea (47% and 82%, respectively) and for the prevention of traveler's diarrhea (24% and 48%, respectively).

Only 5% of doctors indicated that they observed side effects while prescribing PBs (among them were constipation) and 2% of pharmacists informed that pharmacy visitors approached them about side effects of PBs. This was a confirmation of the high safety profile of PBs. Pharmacists and doctors mentioned following positive effects of PBs such as normalization of the composition of the intestinal microflora and the function of the human gastrointestinal tract, improving immunity, although they did not indicate anti-allergic effects.

Expert assessment of PBs on the following parameters such as efficiency, safety, frequency of use, VEN group (vital, essential and nonessential) and demand was conducted. Based on the results of expert evaluation in two groups of respondents (doctors and pharmacists), it could be argued that experts in both groups gave similar evaluations of PBs. The assortment of PBs that were in high demand in pharmacies was wider than those that were preferred by most doctors. According to the results of the expert assessment of PBs, 12 PBs (5 drugs and 7 DS) got high average score among doctors and 24 PBs (one third of them (33.3%) – drugs, the rest (66.7%) – DS) among pharmacists. Therefore, it was established that all experts didn't pay much attention on the form of registration of PBs (drug

or DS).

Based on the content analysis of SRMP, the online database "Compendium-medicines", leaflets of drugs and DSs, information about PBs was systematized. A computer program for PBs search was developed.

Using the Deming-Schuhart cycle, a model of optimization of pharmaceutical supply of PBs was built on the principle of cyclic updating of stages plan - do - check – act. This model was expected to have a positive impact on the quality of pharmaceutical supply of PBs by setting priorities in forming the assortment of PBs in pharmacies by taking into account the data of the registers of PBs, evidence-based medicine, medical and technological documents and the opinion of experts.

Key words:probiotics, medicinal product, dietary supplement, register, evidence base, medical and technological documents, National Drug Formulary of Ukraine, instructions for medical use, package leaflet, expert assessment, model.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 ПРОБІОТИКИ ЯК ЗАСОБИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ, СПРЯМОВАНІ НА ПІДТРИМКУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ	31
1.1 Характеристика кишкової мікрофлори та її вплив на здоров'я людини	31
1.2 Дисбіоз як основний прояв порушення складу та властивостей кишкової мікрофлори	47
1.3 Пробіотики як засоби, які сприяють регулюванню складу кишкової мікрофлори	50
Резюме	62
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	64
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОДУКТОВОЇ ТА ЦІНОВОЇ КОН'ЮНКТУРИ РИНКУ ПРОБІОТИКІВ	74
3.1 Аналіз динаміки та структури асортименту пробіотиків з групи лікарських засобів в Україні	74
3.2 Порівняльний аналіз сегментів ринку пробіотиків з групи лікарських засобів в Україні, Республіках Білорусь та Польща	88
3.3 Дієтичні добавки з пробіотиками в структурі фармацевтичного ринку України	92
3.4 Дослідження цінової кон'юнктури ринку пробіотиків	99
Висновки до розділу 3	108
РОЗДІЛ 4 НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ ТА НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЇ БАЗ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ	112
4.1 Систематизація та узагальнення доказових даних про	

застосування пробіотиків	112
4.2 Аналіз медико-технологічних документів, що регламентують застосування пробіотиків в Україні	121
4.3 Вивчення раціональних аспектів використання пробіотиків на основі випусків Державного формуляру лікарських засобів та протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів	124
4.4 Зміст та повнота інформації про застосування пробіотиків як важливий фактор ефективності пробіотикотерапії	133
4.4.1 Дослідження інформативності електронних ресурсів про лікарські засоби та дієтичні добавки з пробіотиками	134
4.4.2 Аналіз інструкцій для застосування лікарських засобів та дієтичних добавок, що вміщують пробіотики	136
Висновки до розділу 4	142
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРТНЕ ОЦІНЮВАННЯ ТА МОДЕЛЮВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОБІОТИКАМИ	145
5.1 Вивчення рівня інформованості лікарів, провізорів та фармацевтів з питань обігу пробіотиків	145
5.2 Експертне ранжування пробіотичних препаратів	157
5.3 Опрацювання інформаційно-програмного забезпечення для спрощення системи вибору пробіотиків	166
5.4 Розробка моделі оптимізації якості фармацевтичного забезпечення пробіотиками	169
Висновки до розділу 5	172
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	177
ДОДАТКИ	208

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ААД – антибіотикоасоційована діарея

АТ – антибіотикотерапія

АТХ класифікація – анатомічно-терапевтично-хімічна класифікація

ВР – відносний ризик

ДД – дієтична добавка

ДІ – довірчий інтервал

ДР ЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФ ЛЗ України – Державний формуляр лікарських засобів України

КУО – колонієутворювальні мікроорганізми

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФ – лікарська форма

МНН – міжнародна непатентована назва

НПК – науково-практична конференція

ТН – торгова назва

ПБТ – пробіотикотерапія

ПР – побічна реакція

РБ – Республіка Білорусь

РП – Республіка Польща

РКД – рандомізоване клінічне дослідження

СО – систематичний огляд

СПК – синдром подразненого кишечника

УКПМД – уніфікований клінічний протокол медичної допомоги

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

B. – Bifidobacterium

E. – Escherichia

L. – Lactobacillus

S. – Streptococcus

ВСТУП

Актуальність теми. Серйозною проблемою сучасної медицини є неухильне погіршення здоров'я населення. Збереження та підтримка фізіологічної бактеріальної колонізації основних біотопів організму людини є одним з найважливіших факторів адаптації людини до навколишнього середовища, що визначає стан здоров'я. Тому, важливим є розроблення, виробництво та контрольоване використання профілактично-лікувальних засобів для підтримки мікрофлори людини, зокрема пробіотиків (ПБ).

В останні роки спостерігається інтенсивне збільшення обсягу, як світового, так і вітчизняного ринку ПБ. Обсяг глобального ринку пробіотичних засобів у 2018 р. оцінювався у 48,38 млрд дол. з прогнозуванням його зростання до 74,69 млрд дол. у 2025 р. [224]. Очікується, що негативна динаміка наслідків фармакотерапії антибіотиками, нервові стреси, погіршення стану екології навколишнього середовища у всьому світі, а також висока ефективність ПБ у вирішенні цих проблем буде головним рушійним фактором загального зростання ринку ПБ. Підвищення інтересу суспільства до споживання пробіотичних засобів сприяло появі на фармацевтичному ринку України окремого сегменту, який включає рецептурні та безрецептурні лікарські засоби (ЛЗ) та дієтичні добавки (ДД). Більшість ПБ, які присутні на фармацевтичному ринку, застосовують для профілактики та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Одиначні розробки ПБ призначені для санації ротової порожнини та сечостатевої системи.

Питання якості, ефективності, антибіотикорезистентності та безпеки застосування ПБ досліджувалося як іноземними [21, 57, 70, 187, 188, 236, 237], так і вітчизняними вченими [41, 48, 49, 58, 60, 106, 131, 135]. Вивченню різних аспектів фармацевтичної допомоги населенню присвячена значна кількість досліджень вітчизняних вчених, зокрема Грома О.Л., Громовика Б.П., Грошового Т.А., Гудзенка О.П., Заліської О.М., Зіменковського А.Б.,

Зупанця І.А., Євтушенко О.М., Кабачної А.В., Котвіцької А.А., Мнушко З.М., Немченко А.С., Парновського Б.Л., Пономаренка М.С., Посилкіної О.В., Ткаченко Н.О., Толочка В.М., Трохимчука В.В., Шаповалової В.О., Яковлєвої Л.В. та ін. [23, 24, 29, 30, 31, 38, 39, 43-45, 59, 102-104, 107, 109, 113, 114, 119, 126, 139, 162, 167].

Проте, окремого комплексного дослідження фармацевтичного забезпечення ПБ раніше не проводилося. Також, в науковій літературі існує багато суперечливої інформації щодо раціональності застосування ПБ з профілактичною та лікувальною метою.

Ситуація, що склалася із станом призначення, забезпечення та споживання ПБ зумовлює низку медичних, соціальних та економічних загроз для населення України і вимагає проведення спеціальних досліджень даного сегменту ринку, встановлення пріоритетів його розвитку та формування методичних підходів до оптимізації забезпечення ПБ.

Важливим напрямком таких досліджень є вивчення факторів, які впливають на застосування ПБ та удосконалення методів їх вибору, що базуються на аналізі ринку, вивченні доказової та нормативно-правових баз їхнього використання та споживчих властивостей ПБ.

Вищесказане зумовило вибір теми, визначення мети та завдань дослідження, а також структурно-логічну побудову дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Обґрунтування і впровадження нових напрямів оптимізації фармацевтичної допомоги для реалізації Концепції розвитку фармацевтичного сектору до 2020 року» (номер державної реєстрації 0116U004504, шифр теми ІН.10.01.0001.16).

Тема дисертації затверджена Вченою Радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 3 від 18 листопада 2015 року).

Мета дослідження. Розроблення методологічних та організаційних підходів до оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ населення України.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- здійснити ретроспективний огляд використання ПБ та систематизувати літературні дані з питання сучасного стану використання ПБ;
- провести асортиментний, ціновий та інформаційний аналіз ринку засобів, що вміщують ПБ і застосовуються в лікуванні захворювань ШКТ;
- вивчити та проаналізувати доказову базу ефективності та безпечності використання ПБ;
- провести аналіз медико-технологічних документів, що регламентують застосування ПБ;
- здійснити вивчення динаміки включення/виключення ПБ до/з Державного формуляру лікарських засобів (ДФ ЛЗ);
- вивчити рівень інформованості лікарів, провізорів та фармацевтів з питань обігу ПБ, провести їх експертну оцінку та структурувати інформацію про ПБ;
- розробити рекомендації та модель оптимізації якості фармацевтичного забезпечення населення ПБ.

Об'єктами дослідження обрано маркетингові, інформаційні параметри асортименту ПБ, доказову та нормативно-правову бази використання ПБ, експертну оцінку споживання ПБ.

Предметом дослідження є теоретичні та практичні аспекти організації фармацевтичного забезпечення ПБ.

Інформаційну базу дослідження становили наукові праці зарубіжних і вітчизняних учених щодо пробіотикотерапії (ПБТ). Вихідними даними слугувала інформація Державного реєстру лікарських засобів (ДР ЛЗ) України, офіційних джерел щодо реєстрації ЛЗ у Республіці Білорусь (РБ) та

Республіці Польща (РП), електронної бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed, електронної бібліотеки Кокранівського товариства, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги та адаптованих клінічних настанов, ДФ ЛЗ першого-дванадцятого випусків, Республіканського формуляру ЛЗ РБ, програмного комплексу «Аптека».

Методи дослідження. Під час проведення дисертаційного дослідження застосовували методи: бібліографічний, логічний, аналітичний та ретроспективний – для вивчення джерел інформації; маркетингового аналізу – для дослідження фармацевтичного сегменту ринку ПБ; ретроспективний – для аналізу динаміки реєстрації ПБ та внесення їх у ДФ ЛЗ; економіко-статистичні – для групування, порівняння, оцінки та інтерпретації даних експертного оцінювання ПБ; експертних оцінок, VEN- та частотного аналізу – для оцінки ефективності, безпечності ПБ; контент-аналізу – для вивчення та узагальнення баз даних доказової медицини та створення інформаційної бази ПБ; структурного та об'єктно-орієнтованого програмування – для створення програмного супроводу процесу вибору ПБ з використанням інформаційно-комунікаційних технологій; моделювання на засадах циклу Демінга-Шухарта – для теоретичного опосередкованого опису концепції оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ; узагальнення – для інтерпретації отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна полягає в обґрунтуванні та розробці теоретичних положень для вдосконалення фармацевтичного забезпечення ПБ. Найвагоміші результати досліджень, які характеризують наукову новизну, полягають у тому, що уперше:

- проаналізовано динаміку асортименту ПБ за 2010-2020 рр. в Україні з використанням коефіцієнта росту, що засвідчує щорічне зменшення кількості ПБ з групи ЛЗ;
- структуровано доказові дані та вимоги нормативно-правових документів, що дозволило ідентифікувати патології, при яких рекомендовано застосовувати ПБ;

- досліджено зміст інструкцій для застосування ПБ, зокрема проведено дослідження відповідності інструкцій для медичного застосування (ІМЗ) та листків-вкладок до ПБ вимогам нормативно-правових актів та здійснений детальний аналіз змісту цих інформаційних документів;
- вивчено рівень інформованості лікарів та фармацевтичних фахівців (ФФ) стосовно обігу ПБ, а результати їх експертного оцінювання дали змогу сформувати рейтинговий перелік ПБ;
- систематизовано інформаційні характеристики ПБ, на основі чого опрацьовано комп'ютерну програму, яка дає можливість вибору оптимального ПБ згідно з заданими параметрами;
- опрацьовано модель, створену на засадах циклу Демінга-Шухарда, яка дозволяє покращити фармацевтичне забезпечення ПБ.

Подальшого розвитку набуло дослідження фармацевтичного сегмента ринку ПБ в Україні, яке, на відміну від попередніх, здійснено за більшою кількістю характеристик, зокрема, за кількісним вмістом пробіотичних мікроорганізмів, АТХ класифікацією, порядком відпуску з аптеки, ціновими характеристиками, а також у порівнянні з РБ та РП, асортиментною залежністю від імпорту.

Практичне значення полягає у розробці пропозицій та рекомендацій, що сприяють оптимізації забезпечення ПБ.

Результати аналізу фармацевтичного ринку ПБ в Україні впроваджені у навчальний процес кафедр: організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету; управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету; фармацевтичного маркетингу та менеджменту Національного фармацевтичного університету; клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету; органічної хімії та фармації Волинського національного університету імені Лесі Українки

(акти впровадження від 30.08.2017 р., 01.09.2017 р., 5.09.2017 р., 12.09.2017 р., 11.10.2017 р., 21.12.2020 р. відповідно).

Підготовлено інформаційний лист «Методика формування асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей», який знайшов застосування:

а) у практичній роботі фармацевтичних організацій: Комунальне підприємство Львівської обласної ради Аптека № 1; мережа аптек ТОВ «Пролонгація» (Волинська обл., м. Любомль); ТОВ «Фарма-стар» Лтд (Волинська обл., м. Ківерці); ТОВ «Декада-2000» (мережа аптек «Пульс») (акти впровадження від 5.11.2020 р., 18.11.2020 р.; 23.11.2020 р., 2.12.2020 р. відповідно).

б) у науково-освітньому процесі комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти» та кафедр: організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету; управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти (акти впровадження від 3.11.2020 р., 10.11.2020 р.; 17.11.2020 р.; 17.11.2020 р. відповідно).

Особистий внесок здобувача. Авторка спільно з науковим керівником визначила напрямок дослідження, мету, основні завдання, розробила науково-методичні підходи щодо їх реалізації, окреслила об'єкт та предмет дослідження. Дисертантка особисто провела маркетингові дослідження, аналіз доказової та медико-технологічної баз використання ПБ та опрацювала концепцію оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ. Авторка самостійно зібрала первинну документацію, провела статистичну обробку отриманих результатів, здійснила узагальнення та інтерпретацію, сформулювала основні положення, висновки і рекомендації щодо подальшого впровадження результатів дослідження.

В опублікованих у наукових фахових виданнях у співавторстві з Дацком А.Й. (науковий керівник), Білушак Г.І., Бобко М.В., Городецькою І.Я., Громом О.Л., Грушковською Д.Т., Ключаком А.І., Колясою Л.І., Марків І.М., Токар О.Є., Холєвкою Д.П., Ярчук О.О. дисертантці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок, авторка безпосередньо визначила напрями та методологію, взяла участь у проведенні досліджень, інтерпретувала та узагальнила результати, підготувала матеріал до публікації. Матеріали, що належать співавторам, у дисертації не використовувалися. Персональний внесок дисертантки в опублікованих наукових працях зі співавторами вказано в анотації та авторефераті дисертації у списку публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях (НПК) різного рівня: 80-а ювілейна НПК студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 7-8.04.2011); XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 27-29.04.2011); 4 НПК з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (Тернопіль, 29-30.09.2011); Всеукраїнська НПК з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 25-26.10.2012); Міжнародна науково-практична Internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 28-29.03.2013); 5 НПК з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28.09.2013); Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Соціальна фармація: Стан, проблеми та перспективи» (Харків, 17-20.03.2014); VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Фармация и общественное здоровье» (Єкатеринбург, РФ, 21.12.2015); IV Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Менеджмент та

маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 24-25.03.2016); III науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту» (Харків, 15.04.2016); VI НПК з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11.11.2016); V НПК з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 18.11.2016); IV Международная научная конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Республика Казахстан, 9-10.12.2016); V НПК з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків: Вид-во НФАУ, 20-21.04.2017); I науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life long learning): наука, освіта, практика» (Харків, 16-17.05.2017); II науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 27.04.2018); НПК з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження професора Р.М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О.Л. Грома «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (Львів, 28-29.09.2018); НПК з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20.09.2019); VIII міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 19.03.2020); VIII НПК з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 23-24.09.2020); International e-conference contemporary pharmacy: «Issues, challenges and expectations» (Kaunas, Lithuania, 23.10.2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 31 працю, зокрема 7 наукових статей (5 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у журналі, проіндексованому у базі даних Scopus, 1 – у виданні іншої держави за напрямком дослідження), по 1 розділу у двох колективних монографіях, 1 інформаційний лист, 21 тези доповідей, з них 3 – за кордоном.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 10 додатків (37 сторінок). Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 42 таблицями та 51 рисунком. Список використаних джерел містить 251 найменування, з них 169 кирилицею та 82 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПРОБІОТИКИ ЯК ЗАСОБИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ, СПРЯМОВАНІ НА ПІДТРИМКУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

1.1 Характеристика кишкової мікрофлори та її вплив на здоров'я людини

На межі ХХІ століття сформувалась уява про мікрофлору людини як про ще один орган (мікробіом) [15, 108, 212]. Залишаючись невидимим, цей орган є життєвоважливим для людського організму. Численні популяції мікроорганізмів підтримують біохімічну, метаболічну та імунологічну рівновагу, яка необхідна для забезпечення здоров'я людини [18, 54, 130, 242].

У 2008 році був запущений глобальний проект «Мікробіом людини», мета якого – розшифрування генома бактерій, які населяють організм людини. Термін «мікробіом» вперше введений у 2001 році для визначення колективних генів мікробіоти. На даний час розшифровано 3,3 млн цих генів, що в 150 разів більше набору генів людини [5, 226].

Відомо, що у тварин, вирощених у безмікробних умовах (гнотобіотів), імунна система функціонально несформована, такі тварини в нормальних умовах гинуть від інфекцій, спричинених мікроорганізмами, які для звичайних тварин є нормальною мікрофлорою [32].

Організм людини містить 10^{14} - 10^{15} мікроорганізмів. Це число в 10-100 разів перевищує кількість його власних клітин. Тільки в ШКТ на площі близько 400 кв. м проживає 10^{13} бактерій – понад 500 видів мікроорганізмів (17 родин, 45 родів), а їхня сумарна біомаса наближається до 1,5 кг [14, 60, 175, 232].

Майже 90% основної групи мікрофлори складають анаероби, близько 10% – аеробні бактерії (табл.1.1) [14]. Кількість анаеробів стабільна і, в середньому, становить 1-10 млрд клітин на 1 г фекалій. Кількість аеробів

менш постійна та обчислюється десятками і сотнями мільйонів у 1 г фекалій (в середньому 1-3 млн) [6, 110].

Таблиця 1.1

Види мікрофлори товстого кишківника здорової людини

Основні представники анаеробної мікрофлори ($\approx 90\%$)	Основні представники аеробної мікрофлори ($\approx 10\%$)
- біфідобактерії; - бактероїди; - фузобактерії; - анаеробні коки; - вейлонелли; - клостридії	- лактобактерії; - кишкова паличка; - стрептококи; - стафілококи; - клебсієли; - кампілобактерії; - дріжджеподібні гриби; - протей

За кількісним складом мікрофлора кишківника поділяється на головну, супутню та залишкову. Головна або облігатна мікрофлора – це найбільш «дружні» бактеріальні симбіонти людини, які складають понад 90% всієї мікрофлори.

Супутня (факультативна) мікрофлора – це умовно-патогенні мікроорганізми, які при несприятливих умовах здатні викликати важкі інфекційні ускладнення, в кишківнику вони розміщені ближче до просвіту кишки. В нормі їх кількість не перевищує 10%.

До залишкової (транзитної) мікрофлори, яка знаходиться в просвіті кишківника, відноситься менше ніж 1% мікроорганізмів (рис. 1.1). Транзиторна (залишкова) мікрофлора потрапляє в організм із зовнішнього середовища [6, 32, 64, 202].

У кишківнику можуть співіснувати корисні та шкідливі бактерії. Як видно з рис. 1.2, тільки бактерії роду *Bifidobacterium*, кількість яких, в середньому, 10^{10} - 10^{11} і *Lactobacillus* (10^8 - 10^{10}) в 1 г вмісту кишківника є однозначно корисними для організму. Такі бактерії як стрептококи, кишкова паличка та інші є умовно-патогенними організмами [202].



Рис. 1.1. Структура кишкової мікрофлори людини



Рис. 1.2. Склад кишкової мікрофлори

Різні відділи ШКТ заселені мікроорганізмами, які відрізняються як за якісним, так і за кількісним складом (рис. 1.3) [6, 129, 172, 205, 211].

У шлунку наявний низький рівень резидентних бактерій (10^1 - 10^3 /мл), серед яких були ідентифіковані п'ять основних типів – *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* і *Bacteroidetes*. Зокрема, домінуючими родами *Firmicutes* є *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Staphylococcus* і *Bacillus*. Види лактобактерії, які були ідентифіковані в

шлунковій мікробіоті – це *L. antri*, *L. gastricus*, *L. kalixensis*, *L. reuteri*, *L. ultunensis*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. fermentum* та *L. gasseri* [129].

У *стравоході* міститься незначна кількість мікроорганізмів, що проникають з ротової порожнини і носової частини глотки. Кількість бактерій у *шлунку* невелика внаслідок бактерицидної дії кислоти шлункового соку. Та в криптах слизової оболонки виживають бактерії *Helicobacter pylori*, патогенні варіанти яких спричиняють виразку шлунку

У *тонкій кишці* кількість бактерій та їх окремих видів зростає в дистальному напрямку. Типовими представниками мікрофлори цього відділу є *ентерококи*, *біфідобактерії*, *лактобактерії*, невелика кількість *кишкової палички*

Товста кишка населена величезною кількістю мікроорганізмів. Серед них переважають *біфідобактерії*, *анаеробні неспорові бактерії (бактероїди)*, *кlostридії*. До аеробних видів належать *лактобактерії*, *кишкові палички*. У невеликій кількості вивляються *стафілококи*, *дріжджеві і дріжджеподібні гриби*

Рис. 1.3. Склад мікрофлори ШКТ людини

За локалізацією в кишківнику мікроорганізми можна розділити на дві групи, що відрізняються між собою за кількісною і якісною характеристикою:

- мукоїдна (мукозна) мікрофлора (М-мікрофлора), до якої відносять мікроорганізми, що тісно асоційовані з епітелієм слизової оболонки кишківника (переважно біфідобактерії і лактобактерії);
- просвітна мікрофлора (П-мікрофлора), що представлена мікроорганізмами, які локалізуються в просвіті кишківника (бактероїди, вейлонелли, ентеробактерії та ін.) [6, 61] (рис. 1. 4).

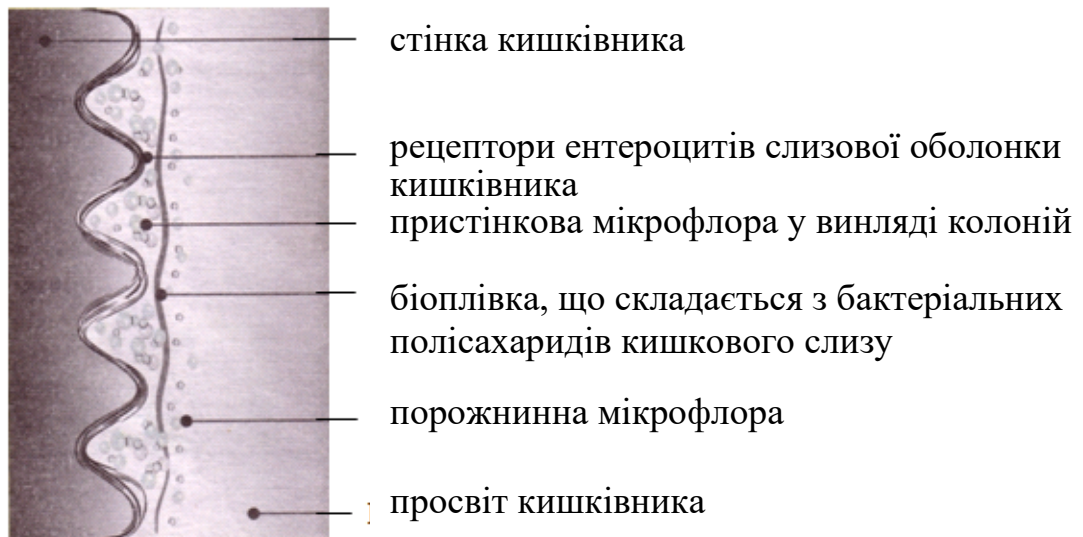


Рис. 1.4. Розподіл кишкової мікрофлори за локалізацією

Стан кишкової мікрофлори є відображенням загального стану організму, і, перш за все, його травного тракту. В табл. 1.2 наведено загальноприйняті кількісні нормативи мікробіологічного визначення представників нормальної флори товстого кишківника [6].

Таблиця 1.2

Склад мікрофлори товстого кишківника здорової людини

Склад мікробіоценозу	Кількість клітин в 1 г калу
1	2
1. Облігатна (головна, постійна) мікрофлора	
Біфідобактерії	10^8 - 10^{10}
Бактероїди	10^7 - 10^9
Лактобактерії	10^7 - 10^8
Кишкова паличка, в тому числі зі слабо вираженими ферментативними властивостями	10^6 - 10^9 до 10%
Ентерокок (фекальний стрептокок), в тому числі лактозо негативний	10^3 - 10^9 до 5%
2. Факультативна (непостійна) мікрофлора	
Стрептококи	0- 10^3 (загалом)
Пептострептококи	
Стафілококи	
Кампілобактер	
Протей	Менше як 10^3
Дріжджеподібні гриби та ін.	Менше як 10^2

1	2
3. Транзитна (випадкова) мікрофлора	
Клостридії	Поодинокі і непостійні (при динамічному дослідженні) мікроколонії
Синьогнійна паличка	
Гриби роду <i>Candida</i> та ін.	
4. Патогенна мікрофлора	Не повинно бути
Загальна кількість кокових форм	0-10 ⁴

Нижче наведена характеристика представників облігатної мікрофлори кишківника.

Біфідобактерії (*Bifidobacterium*; лат. *Bifidus* – роздвоєний + бактерії) – рід бактерій з сімейства *Actinomycetaceae*, що об'єднує поліморфні анаеробні нерухомі грампозитивні палички, які не утворюють спор, часто дихотомічно розгалужені, для людини непатогенні (рис. 1.5).

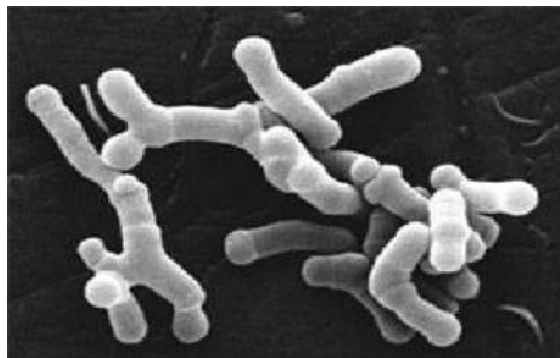


Рис. 1.5. Біфідобактерії

Біфідобактерія була вперше ізолювана в 1889 р. Анрі Тісьє від новонародженого, якого годували грудним молоком і названа ним *Bacillus bifidus communis*, а в 1900 р. вчений довів, що у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, саме ці мікроорганізми є основним компонентом кишкової мікрофлори. Він же першим рекомендував призначення біфідобактерій немовлятам, які страждають діарейним синдромом, оскільки припустив, що біфідобактерії замінять гнильні мікроорганізми, що викликають хворобу. Ці бактерії є представниками нормальної мікрофлори кишківника, кількісно складають більшу частину бактерій товстого кишківника [190].

Види *Bifidobacterium* (В.), що населяють кишківник людини: *B. bifidum*; *B. longum*; *B. infantis* [112].

Серед різних видів біфідобактерій у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, переважають *B. bifidum*. Велика частина біфідобактерій розташовується в товстому кишківнику, будучи її основною пристінковою і просвітною мікрофлорою. Ці мікроорганізми присутні в кишківнику протягом всього життя людини, а також у вагінальному вмісті [239].

Біфідобактерії мають стійкість до жовчі та кислого середовища, тому потрапляючи до кишківника не гинуть, а починають розмножуватись. Ці мікроорганізми потрапляють в організм людини з перших годин життя та можуть становити до 80-90% бактерій кишківника новонародженого. Біфідобактерії отримують енергію шляхом бродіння олігоцукрів, зокрема тих, що містять у своєму складі фруктозу (фруктоолігосахариди) та не засвоюються організмом людини, оскільки в відсутні ферменти для їх розщеплення. Проходячи незмінними через тонкий кишківник та потрапляючи до товстого, фруктоолігосахариди є основною харчовою базою біфідобактерій [16, 53].

Сприятливий вплив біфідобактерій на здоров'я людини обумовлюють наступні властивості цих мікроорганізмів:

- підтримують нормальний баланс кишкової мікрофлори;
- проявляють високу антагоністичну активність до патогенних і умовнопатогенних мікроорганізмів;
- продукують коротколанцюгові жирні кислоти (оцтову, молочну та мурашину), які знижують рН середовища і роблять його несприятливим для розвитку патогенних мікроорганізмів;
- сприяють всмоктуванню йонів кальцію, заліза та вітаміну D;
- здатні виділяти продукти метаболізму, які безпосередньо інгібують життєдіяльність патогенних бактерій;
- знижують концентрацію потенційно небезпечного аміаку й амінів у крові;

- приймають участь в синтезі вітамінів групи К, В, амінокислот та ферментів, які всмоктуються в товстому кишківнику;
- підсилюють захисну здатність організму (завдяки стимулюванню біфідобактеріями Іg А-антитіл);
- беруть участь в утилізації харчових субстратів і активізації пристінкового травлення;
- володіють імуномодуючою дією;
- сприяють зниженню рівня холестерину в крові (за участю ферменту редуктази);
- приймають активну участь у відновленні нормальної мікрофлори кишківника після терапії антибіотиками;
- застосування біфідобактерій разом з молочними продуктами покращує їх засвоюваність особами, що не переносять лактозу (завдяки виділенню біфідобактеріями β -галактозидази, яка компенсує дефіцит цього ферменту в організмі людини) [3, 164, 190, 217, 239, 248].

Бактероїди (*Bacteroides*; грец. *Bakterion* – паличка + *eidos* – вид) – облигатно-анаеробні, грамнегативні бактерії паличкоподібної форми, розміром до 2 мкм (рис. 1.6).

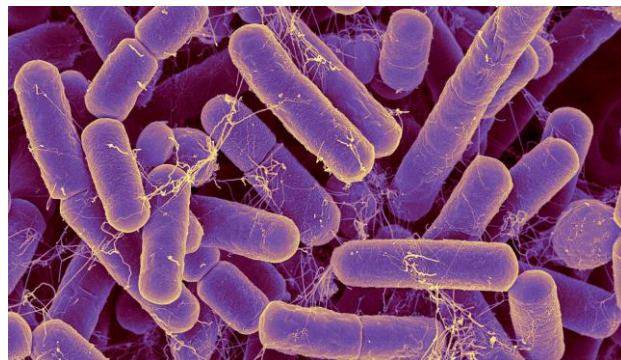


Рис. 1.6. Бактероїди

Можуть містити великі вакуолі, що мають схожість зі спорами, але істинних спор не утворюють, мають товсту капсулу, що складається з двох *Bacteroides* полісахаридів. Належать до родини *Bacteroidaceae*, яка складається з родів: *Bacteroides* (нараховує 22 види) і *Leptotrichia* (5 видів).

Найбільш поширені види бактероїдів – *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides oralis*.

Найбільша кількість бактероїдів знаходиться в товстому кишківнику (близько 30% усіх мікробів), значно переважає аеробну мікрофлору, в тому числі в сотні разів кількість кишкових паличок. Кількість бактероїдів залежить від фізіологічного стану організму людини та характеру харчування [245].

Заселення кишківника бактероїдами відбувається поступово. Вони зазвичай не виявляються в бактерійних картах фекалій у дітей першого півріччя життя; у дітей у віці від 7 міс. до 1-2 років вміст бактероїдів не перевищує 10⁸ КУО/г. Кількість пробіотичних мікроорганізмів вимірюється клітинах, які здатні утворювати колонії в культурі або в органах іншого організму – колонієутворювальних організмах (КУО).

Роль бактероїдів до кінця не з'ясована, але встановлено, що вони беруть участь у травленні, розщеплюють жовчні кислоти, беруть участь в процесах ліпідного обміну. Вони є представниками нормальної мікрофлори кишківника. Представники роду *Bacteroides* залучені в процеси бродіння вуглеводів, утилізації білків і біотрансформації жовчних кислот. Основними продуктами бродіння є оцтова, ізовалеріанова, янтарна кислоти. Джерелом енергії є полісахариди [213].

Патогенність бактероїдів обмежена, оскільки вони не виробляють ендотоксин, проте в розвитку захворювання важливу роль відіграють полісахариди капсули, до яких у хворих виробляються антитіла.

Деякі представники роду *Bacteroides* патогенні та здатні викликати анаеробні інфекції, хронічний синусит, хронічне запалення середнього вуха, інфекції ротової порожнини, різні абсцеси і некротичну пневмонію, токсигенні *Bacteroides fragilis* асоціюються з запальною діареєю. *Bacteroides fragilis* виробляє ентеротоксин, який стимулює дегенерацію епітеліоцитів кишківника людини. Побічні продукти метаболізму представників роду *Bacteroides* інгібують функцію поліморфноядерних

лейкоцитів. Також відомі дані про антибіотикорезистентність *Bacteroides fragilis* [245].

При анаеробних інфекціях малого тазу бактероїди нерідко виявляють в асоціації з іншими анаеробними мікроорганізмами, особливо з анаеробними стрептококами (*Peptostreptococcus*) і фузіформними бактеріями (*Fusobacterium spp.*), вейлонелами (*Veillonella*), а також грамнегативними аеробними кишковими бактеріями [213].

Лактобактерії (*Lactobacillus*; лат. *lacto* – молоко) – рід грампозитивних факультативно-анаеробних або мікроаерофільних неспороутворюючих молочнокислих бактерій з вираженим поліморфізмом, розташованих ланцюжками або поодинокі, які не утворюють спор.

Зазвичай, мають правильну форму довгої «палички», іноді кокоподібну (рис. 1.7) [50].



Рис. 1.7. Лактобактерії

Існують 44 види *Lactobacillus* (L.), основними з яких є: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus* та *L. reuteri*.

Лактобактерії (лактобацили) є частиною нормальної мікрофлори організму людини і, разом з іншими мікроорганізмами, заселяють порожнини тіла, утворюючи біоплівку на поверхні слизових оболонок. У шлунку вони практично відсутні (10^2 - 10^3 КУО/мл шлункового соку). У тонкому кишківнику є невелика кількість лактобактерій, розташованих в пристінковому шарі (10^3 -

10^4 КУО/мл кишкового соку). У товстій кишці лактобактерій значно більше (10^6 - 10^7 КУО/г фекалій), вони представлені видами: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* та іншими. Незважаючи на те, що вони виділяються з фекалій в меншій концентрації, ніж біфідобактерії, їх загальний популяційний рівень в мікроекосистемі людини не поступається останнім [132].

Основні властивості лактобактерій:

- синтезують широкий спектр речовин, що інгібують ріст інших бактерій. До таких речовин відносяться кінцеві продукти метаболізму: органічні кислоти (молочна й оцтова), перекис водню і сполуки, відомі як бактеріоцини (лізоцим, нізин, ацидофілін, лектролін, лактоцідин). Бактеріоцини – білки, які продукуються деякими мікроорганізмами та проявляють антагонізм до близькородинних мікроорганізмів. Вони мають менший спектр активності, ніж антибіотики, але їхня дія більш виражена; антимікробна активність лактобактерій може бути результатом продукування перекису водню і пов'язана зі стимуляцією імунної системи; пригнічують ріст таких бактерій: *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus (S.) lactis*, *Bacillus subtilis*, *S.cereus*, *L. bulgaricus*, *L. lactis* та ін.;

- для деяких лактобактерій характерні адгезивні властивості – здатність прикріплюватися до клітин слизової оболонки. Адгезивність є одним із основних чинників, що визначає взаємовідношення мікроорганізму і його господаря у створеній екологічній ніші. Від адгезивної здатності мікроорганізмів залежить склад, стабільність і захисні властивості мікрофлори організму-господаря. Разом з тим, адгезивні властивості притаманні не для всіх лактобактерій;

- беруть участь у синтезі вітамінів групи В та К, незамінних амінокислот, біологічно активних речовин;

- покращують засвоюваність лактози;
- знижують вміст холестерину в крові;

- проявляють імуномодельюючу, антимуtagenну та антиканцерогенну активність;
- безпосередньо контактуючи з ентероцитами, лактобактерії (як і біфідобактерії) стимулюють механізми захисту організму людини, у тому числі збільшення швидкості регенерації слизової оболонки;
- впливають на синтез антитіл до патогенних мікроорганізмів;
- активують фагоцитоз, а також синтез лізоциму, інтерферонів та цитокінів;
- продукують ряд гідролітичних ферментів, зокрема, лактазу, яка розщеплює лактозу (молочний цукор) і перешкоджає розвитку лактозної недостатності;
- *L. bulgaricus* мають протипухлинну активність;
- окремі висококислоторезистентні лактобацили, проліферуючи в шлунку, конкурують з *Helicobacter pylori* і сприяють їх елімінації;
- зникнення лактобактерій призводить до зміщення реакції середовища в лужну сторону, тим самим різко знижуючи утилізацію кишківником біологічно активних сполук [3, 6, 13, 37, 60, 190].

Лактофлора заселяє організм новонародженої дитини в ранньому постнатальному періоді. Середовищем існування лактобацил є різні відділи ШКТ, починаючи з порожнини рота і закінчуючи товстою кишкою, де вони підтримують рН на рівні 5,5-5,6. Лактобактерії є в материнському молоці. Саме лактобацилярна флора першою виступає на захист відкритих біологічних систем дитини від колонізації їх патогенними мікроорганізмами і готує умови для заселення біфідобактерій [50].

На захисну функцію лактобацил і їхню роль у формуванні захисних сил організму вперше вказав І.І. Мечников, який є основоположником ідеї використання кисломолочних продуктів, що містять лактобацили, для корекції біохімічних процесів, що протікають в кишківнику за участю протеолітичних активних мікроорганізмів [76, 190].

З 1950 рр. накопичується досвід використання *L. acidophilus* та інших культур для попередження антибіотикоасоційованої діареї (ААД).

До представників облігатної мікрофлори кишківника також відноситься **ешерихія** (кишкова паличка – *Escherichia coli*; лат. coli – кишкова). Відкрита і описана ця бактерія німецьким педіатром і мікробіологом Т.Ешеріхом у 1885 році (рис. 1.8) [206].

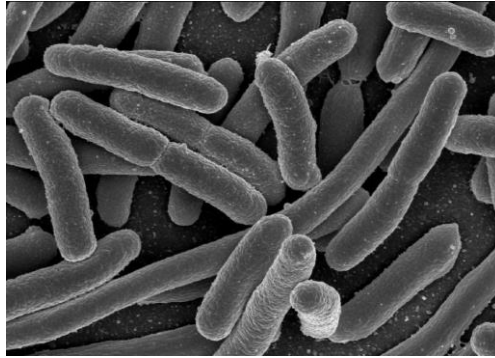


Рис. 1.8. Ешерихія колі

У кишківнику людини ешерихії з'являються в перші дні після народження у кількості 10^7 - 10^8 КУО/г фекалій, потрапляючи з їжею або від осіб, що контактують з дитиною, і залишаються протягом життя на цьому рівні. На сьогоднішкову паличку відносять до роду *Escherichia* (E.), родини *Enterobacteriaceae* [197].

У ШКТ кишкові палички прилипають до слизових оболонок, є основними представниками факультативних анаеробів у людини. Позаяк кишкові палички не мають бактеріофагів, що кодують чинники вірулетності, вони є комменсалами. Зниження загальної кількості кишкової палички може бути ознакою присутності в кишківнику небактеріальних паразитів (глистів, найпростіших, котрі також мають потребу в кисні, обділяючи цим кишкову паличку).

Екологічна ніша *E. coli* у здоровому організмі – це товста кишка і дистальні відділи тонкої кишки. Виявлено, що ешерихії сприяють гідролізу лактози; беруть участь у продукції вітамінів, в першу чергу, вітаміну К, групи В; виробляють коліцини – антибіотикоподібні речовини, які гальмують ріст ентеропатогенних кишкових паличок; стимулюють антитілоутворення. Більшість

штамів *E. coli* є нешкідливими, проте серотип O157: H7 може викликати важкі харчові отруєння у людей. Нешкідливі штами є частиною нормальної флори кишківника людини і тварин. Кількість кишкової палички серед інших бактерій не перевищує 1%, але роль її дуже важлива, позаяк цей мікроорганізм:

- ✓ є головним конкурентом умовно-патогенної флори, перешкоджаючи заселенню чужорідними мікробами кишкової стінки;

- ✓ забирає з просвіту кишківнику кисень, що є отрутою для біфідобактерій і лактобактерій, таким чином, створюючи комфортні умови для основних бактерій кишкової флори.

Непатогенні бактерії *E. coli*, що заселяють кишківник у великих кількостях можуть викликати розвиток патології при потраплянні в інші органи або порожнини людського тіла. Якщо бактерія потрапляє через перфорацію ШКТ у черевну порожнину, то може виникнути перитоніт. Попадання бактерії в передміхурову залозу чоловіка може призвести до гострого або хронічного бактеріального простатиту.

На підставі досліджень і спостережень в останні десятиліття епідеміологічна роль умовно-патогенних бактерій, особливо кишкової палички, у виникненні харчових токсикоінфекцій у людей цілком доведена. Доведено і те, що далеко не всі штами кишкової палички здатні викликати в людини харчове захворювання, а токсикоінфекцію викликають тільки ті, котрі набули та мають відомий ступінь патогенності [240].

Ентерококи (лат. *Enterococcus*) – рід грампозитивних коків підкласу лактобактерій (рис. 1.9, 1.10).

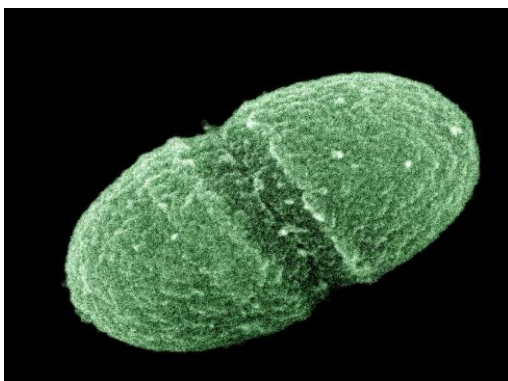


Рис. 1.9. *Enterococcus faecalis*

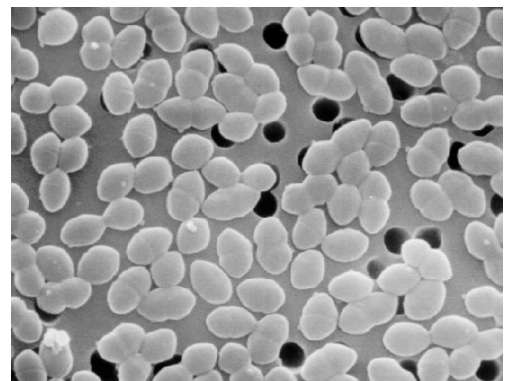


Рис. 1.10. *Enterococcus faecium*

Вони часто представлені парами (диплококи) або короткими ланцюжками, які важко відрізнити від стрептококів за фізіологічними характеристиками. Два види є основними симбіотичними організмами кишківника людини: *Enterococcus faecalis* (90-95%) і *Enterococcus faecium* (5-10%). Іноді утворюють кластери з іншими видами, включаючи *Enterococcus casseliflavus* та *Enterococcus raffinosus*.

Ентерококи в нормі не повинні перевищувати загальну кількість кишкових паличок. Ентерококи здійснюють метаболізм бродильного типу, зброджують різноманітні вуглеводи з утворенням, в основному, молочної кислоти та лактози.

У кількісному відношенні в товстій кишці ентерококи становлять менше ніж 1% від загального числа бактерій, програючи, наприклад, біфідобактеріям (приблизно в 100 разів або більше). У дітей раннього віку кількість ентерококів на 1 г фекалій 10^6 - 10^7 , у дорослих – 10^7 - 10^8 , у літніх – 10^6 - 10^7 [10].

Ентерокок заселяє кишківник людини в перші дні життя, причому це заселення відбувається більш активно у дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Ентерококи, з одного боку, є збудниками інфекцій сечовивідних шляхів, інфекцій органів малого тазу, на їхню частку припадає істотна кількість внутрішньолікарняних інфекцій (14% від усіх внутрішньолікарняних інфекцій та 5-10% поза лікарняного ендокардиту). З іншого боку, ентерококи входять до складу нормальної мікрофлори ШКТ людини та багатьох хребетних організмів, відіграючи важливу роль у забезпеченні колонізаційної резистентності слизової оболонки [17, 229].

Кількісне та якісне співвідношення популяцій мікробів окремих органів і систем, які підтримують необхідну біохімічну, метаболічну та імунологічну рівновагу організму людини, складає її нормальну мікрофлору (мікробіоту). Збалансований склад кишкової мікрофлори має велике значення для здоров'я людини і якості її життя. На даний час доведено, що склад кишкової мікрофлори кожної людини є індивідуальним. Постійний (універсальний) склад кишкової мікрофлори становить близько 30%, решта 70% формується способом життя, генотипом, хворобами (рис. 1.11) [203].



Рис. 1.11. Чинники впливу на склад кишкової мікрофлори людини

Основні функції кишкової мікрофлори наведені на рис. 1.12 [54, 60, 110, 163, 200, 205, 233].

Захисна (мікробний антагонізм)	• виконують роль щита організму від шкідливих мікроорганізмів, які можуть потрапити з їжею чи водою, попереджають їх розмноження і проникнення у внутрішнє середовище організму
Імунна	• виробляють компоненти імунної системи, які забезпечують синтез імуноглобулінів, фагоцитоз
Ферментативна	• виробляють ферменти, які беруть участь в розщепленні білків, жирів і вуглеводів, основні переробники їжі, що вживає людина, в молекулярну формулу
Синтетична	• беруть участь у синтезі вітамінів, біологічно-активних речовин, гормонів, антибіотиків, а також амінокислот (в т.ч. незамінних)
Протиалергічна	

Рис. 1.12. Функції кишкової мікрофлори в організмі людини

Таким чином, при умові нормального фізіологічного стану взаємовідношення «макроорганізм-мікрофлора» має симбіотичний характер, при цьому мікроорганізми, що населяють ШКТ не просто захищають людину від безлічі захворювань, вони є невід'ємною частиною її тіла, своєрідним

мікробним органом, що виконує величезну кількість важливих функцій, які сприяють підтримці здоров'я.

Основним проявом порушення складу та властивостей кишкової мікрофлори є кишковий дисбіоз.

1.2 Дисбіоз як основний прояв порушення складу та властивостей кишкової мікрофлори

Кишковий дисбактеріоз (від слів *dis* – порушення та *bacteria* – бактерія) – характеризується порушенням кількісного і якісного складу, а також властивостей бактерійної кишкової мікрофлори (так званого «мікробного пейзажу»). Термін «дисбактеріоз» увів німецький вчений А. Нісле (1916 р.) [37]. При дисбіозі відбуваються зміни не тільки популяцій бактерій, а й вірусів і грибів [32]. За прийнятим в Україні визначенням, дисбіоз кишківника – клініко-лабораторний синдром, який виникає при низці захворювань та клінічних ситуацій, характеризується симптомами ураження кишківника, зміною кількісного та/чи якісного складу нормофлори, транслокацією різних представників мікрофлори у непридатні біотопи, надмірним зростанням мікрофлори [90].

Дисбіоз не є нозологічною одиницею, не може бути самостійним діагнозом.

Проблема дисбіозів (дисбактеріозів) існує в медицині вже близько 100 років, але особливо виразно збільшення кількості хворих з дисбіотичними розладами починає спостерігатися з 2-ої половини XX століття, після початку застосування в медицині антибіотиків [168].

За даними наукових досліджень, дисбіоз є широко розповсюдженою проблемою, особливо серед дітей. Порушення нормофлори спостерігають у 30-40% новонароджених [220], в 50-62% практично здорових дітей [62], в 65-90% хворих з гастроентерологічними патологіями (практично у всіх хворих з хронічними захворюваннями кишківника), в 93-98% дітей з шкірними

проявами харчової алергії та інших алергічних захворювань, а також у дітей, які часто хворіють [7, 140, 234].

Дисбіоз не має специфічних проявів. Ознаками його виникнення можуть бути загальні симптоми: підвищена втомлюваність, зниження працездатності, схильність до простудних захворювань, надалі виникають й інші порушення. Дисбаланс кишкової мікрофлори може привести до розвитку кишкової диспепсії (метеоризм, здуття живота, відчуття важкості та дискомфорту, біль, порушення дефекації), синдрому порушення травлення (стеаторея, порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів), астено-вегетативного синдрому [3, 4, 8] (рис. 1.13).

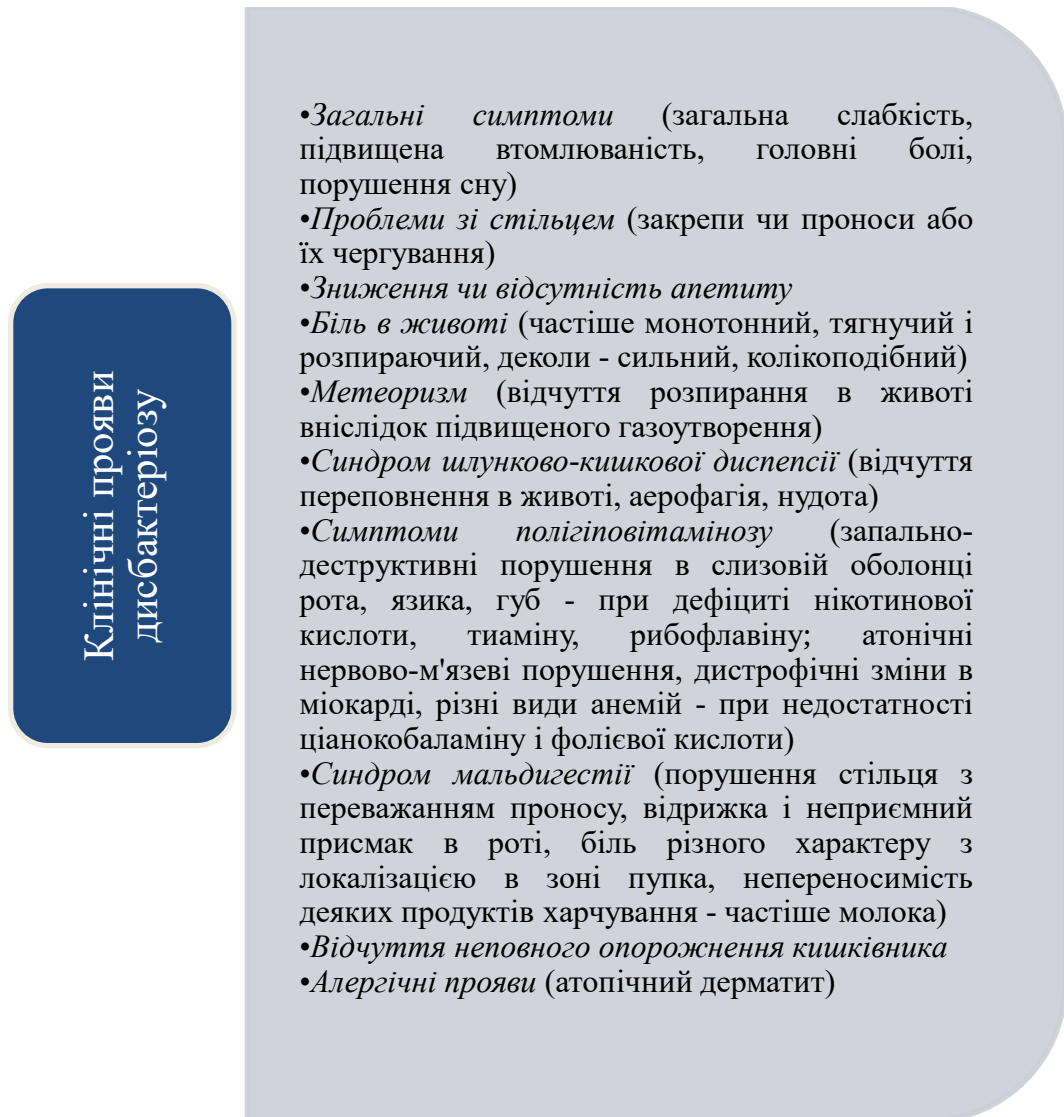


Рис. 1.13. Ознаки кишкового дисбіозу

Розрізняють первинний (спочатку змінюється мікрофлора, а потім виникають порушення в слизовій оболонці кишківника) і вторинний (виникає внаслідок різних захворювань ШКТ, приймання ЛЗ) дисбіоз [4].

Дисбіоз – синдром при багатьох захворюваннях кишківника. При патології тонкого кишківника характеризується збільшенням в ньому мікробних тіл з переважанням ешерихій, клебсієл, ентерококів, лактобактерій; в товстому кишківнику – зменшенням кількості лакто- і біфідобактерій та збільшенням ешерихій, стрепто- і стафілококів, дріжджових грибів, клебсієл, протею [4, 36].

Як зазначалося вище, склад мікрофлори людини може змінюватися під впливом різних факторів, несприятливих умов, що ослаблюють захисні функції організму (рис. 1.14) [14, 37, 60, 196, 234].

Основні чинники розвитку дисбіозу представлені на рис.1.14.

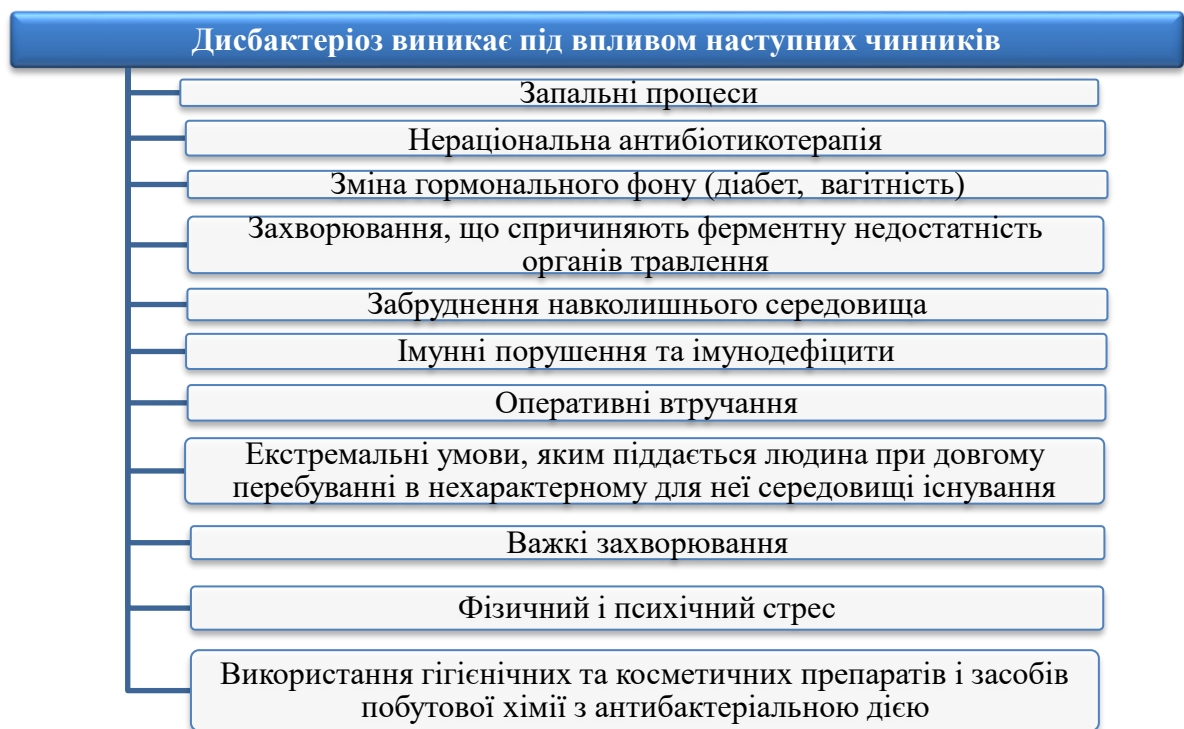


Рис. 1.14. Чинники, які сприяють виникненню кишкового дисбіозу

Вперше ідею використання антагонізму мікроорганізмів у медицині запропонував І. І. Мечников в 1907 році. Йому належить твердження: «Багаточисленні різноманітні асоціації мікроорганізмів, які населяють

травний тракт людини, в значній мірі визначають духовне і фізичне здоров'я людини». І.І. Мечников посилено пропагував використання молочнокислих бактерій для нормалізації мікрофлори кишківника і придушення гнильних мікробів. Він займався вивченням властивостей болгарської палички (*L. bulgaricus*) і підкреслював значення цього мікроорганізму в боротьбі проти старіння і самоотруєння організму [76].

Розвиток ідеї І.І Мечникова щодо цілеспрямованої зміни складу мікрофлори ШКТ шляхом ентерального введення культур молочнокислих бактерій в якості антагоністів гнильних бактерій оформився в напрямок медицини та привів до створення нового класу бактеріальних препаратів – ПБ.

Розробки інших вчених також сприяли формуванню класу ПБ, як засобів для профілактики та лікування різних патологій. Так, у 1917 році, німецький вчений Alfred Nissle виділив непатогенний штам кишкової палички (*E. coli* Nissle 1917) з фекалій солдата Першої світової війни, в якого не розвинувся ентероколіт під час сильного спалаху шигельозу. Henry Tissier (Інститут Пастера) виділив біфідобактерію немовляти, яке перебувало на грудному вигодовуванні з метою введення його немовлятам, які страждають на діарею. Він висловив думку про те, що це витіснить протеолітичні бактерії, які викликають діарею. В Японії, Minoru Shirota виділив ізольовані *L. casei* штаму Shirota під час періоду спалахів діареї [190].

1.3 Пробіотики як засоби, які сприяють регулюванню складу кишкової мікрофлори

Термін «пробіотик» з латинської мови означає «для життя» (*pro bio*). Дефініція ПБ змінювалася впродовж часу їхнього дослідження і впровадження в повсякденну практику. Вперше цей термін був запропонований Daniel M. Lilly і Rosalie H. Stilwell в 1965 р. як антонім

антибіотику для позначення мікробних метаболітів, що володіють здатністю стимулювати ріст мікроорганізмів [190].

У 1971 р. А. Sperti тим же словом позначав різні тканинні екстракти, що мають стимулюючий вплив на мікроорганізми. Подальші дослідження дозволили внести зміни до первинного визначення ПБ. У 1974 р. Robert B. Parker використовував термін «пробіотики» для позначення мікробних препаратів, що володіють здатністю регулювати мікробну екологію кишківника. За його визначенням ПБ – це мікроорганізми або їх компоненти, здатні підтримувати баланс кишкової мікрофлори. Пізніше R. Fuller позначив ПБ будь-які препарати з живих мікроорганізмів, що позитивно впливають на організм господаря шляхом корекції кишкової мікрофлори.

В даний час загальноприйнятим є визначення ВООЗ/FAO: «Пробіотики – живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних кількостях надає оздоровлюючий ефект на організм людини» [190, 195].

ПБ під назвою «еубіотики» або «бактерійні препарати» з'явилися в ХХ столітті. Кишкові палички почали застосовувати в якості основи біопрепаратів ще з 1918 року в складі лікарського засобу Мутафлора. Ефективність препарату пов'язували із різким зменшенням утворення в кишківнику токсичних речовин під впливом нормалізованої кишкової мікрофлори. В СРСР для розробки нового ПБ використали штам *E. coli* M17, який вирощували на молоці. Препарат на основі *E. coli* – «Коліпростокваша» мав короткий термін зберігання і тому не отримав широкого розповсюдження. В 1961 р. було отримано ліофільно висушений препарат – сухий колібактерин, який за ефективністю не поступався рідкій молочній формі.

Перший біфідовмісний препарат (Біфідумбактерин) був випущений за кордоном в 1956 році. Першими, в 1972 р., на території колишнього СРСР розробили пробіотичний препарат під назвою Біфідумбактерин сухий, що вміщував живі біфідобактерії та який застосовується в медичній практиці до сьогодні, в НДІ епідеміології і мікробіології ім. Г.Н. Габричевського (м. Москва) [165].

Перше покоління ПБ (традиційні лакто-, біфідо- та коліпрепарати, які призначалися переважно для відновлення втраченої нормофлори) не змогло достатньою мірою реалізувати відновлення природного симбіозу людини зі своєю мікрофлорою. Проте, їх використання продемонструвало перспективність продовження робіт зі створення нових, ефективніших препаратів [154]. Основні етапи розвитку досліджень ПБ представлені в табл. 1.3.

Таблиця 1.3

Етапи розвитку досліджень ПБ

Назва етапу	Роки
Ідея використання мікроорганізмів з терапевтичною метою	1907 р.
Запровадження терміну «Пробіотик»	1965 р.
Інтенсивні клінічні дослідження непатогенних мікроорганізмів	90-ті роки XX століття

Ще зовсім недавно спектр пробіотичних продуктів обмежувався продуктами лікувально-профілактичного призначення на основі моноштамових культур *Bifidobacterium* і *L. acidophilus*. За останні роки сфера виробництва пробіотичних культур значно зросла і розширився спектр мікроорганізмів, які застосовуються для пробіотичної корекції. Сучасні досягнення науки, впровадження інноваційних технологій широко використовуються для створення нових, ефективних ПБ.

Альтернативним та більш перспективним напрямком створення ПБ стали наукові пошуки безпосередньої модифікації пробіотичних штамів за допомогою клонування генів противірусних білків – рекомбінантних штамів [48].

У 2005 р. на Всесвітньому конгресі з гастроентерології в Монреалі були представлені ПБ нового покоління – препарати, основою яких є рекомбінантні штами мікроорганізмів із заданими властивостями, спроможні стимулювати синтез або продукувати ендогенний інтерферон, і, таким чином, проявляти не лише антагоністичну активність щодо бактерійних

патогенів, але й протівірусну активність [251]. Проте суспільство відноситься до продуктів генної інженерії з обережністю. Тому, на теперішній момент активно проводиться пошук природних штамів із вираженими імуногенними властивостями.

При конструюванні пробіотичних препаратів повинні відбиратися штами мікроорганізмів, що відповідають визначеним вимогам:

- бути корисними для людини, що підтверджено лабораторними дослідженнями та клінічними випробовуваннями;
- бути безпечними при тривалому використанні;
- мати високий колонізуючий потенціал (стійкий до низьких значень рН, жовчних кислот, антимікробних субстанцій, високу адгезію до епітелію слизової);
- зберігати стабільність складу і життєздатність протягом всього терміну зберігання [163, 190, 251].

Пробіотичний штам класифікується родом, видом і альфанумерологічною назвою, яка на прикладі *L. rhamnosus* GG (LGG) наведена на рис. 1.15 [32, 190].



Рис. 1.15. Приклад застосування класифікаційної схеми ПБ

Існує велика різноманітність штамів та видів ПБ. Найбільш вивченим ПБ у світі, який використовується у виробництві продуктів функціонального харчування, є лактобактерії LGG, ефективність і безпека яких підтверджена численними дослідженнями. Станом на 1.01.2020 р. в пошуковій системі національної медичної бібліотеки США PubMed налічувалося 3326 публікацій, пов'язаних з LGG [225].

Вперше *L. rhamnosus GG* був виділений від дорослої людини в 1985 р. і з 1990 р. його активно використовують у виробництві харчових продуктів. Штам володіє більшістю характеристик, притаманних пробіотичним штамам, серед них – відмінне виживання і транзитна колонізація ШКТ, основою яких є здатність до адгезії до інтестинального слизу і епітеліальних клітин, що забезпечує хорошу колонізаційну резистентність.

Сьогодні позитивні ефекти застосування ПБ не обмежуються лише корекцією мікрофлори, з нею пов'язують очікування імуномодулюючого, десенсибілізуючого, морфокінетичного, антитоксикаційного та інших ефектів. Просуваючись по травному тракту, ПБ мають забезпечувати корисну дію на мікрофлору кишківника, модифікуючи її склад і метаболічну активність (рис. 1.16) [163, 203, 204].

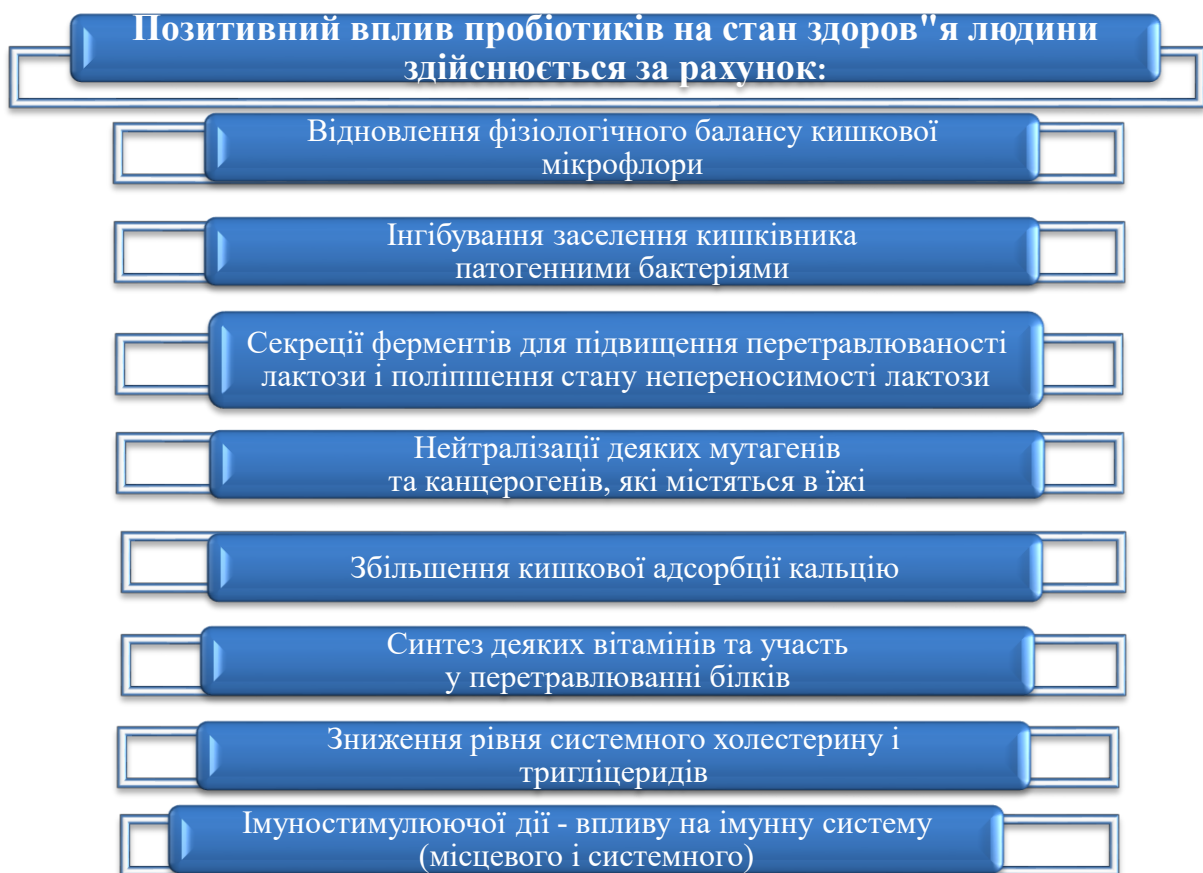


Рис. 1.16. Позитивні ефекти ПБ

Основні ефекти ПБ можна розділити на імунологічні та неімунологічні [163, 190, 204].

Імунологічні ефекти ПБ:

- активація локальних макрофагів для збільшення презентації антигенів В-лімфоцитами і збільшення вироблення секреторного імуноглобуліну А (Ig A) місцево і системно;
- моделювання цитокінових профілів;
- виклик гіпервідповіді на харчові алергени.

Неімунологічні ефекти ПБ:

- перетравлення їжі та конкуренція за харчові речовини з патогенами;
- зміна локального рівня рН для створення не вигідного місцевого оточуючого простору для розвитку патогенів;
- продукція бактеріоцинів для пригнічення патогенів;
- усунення супероксидних радикалів;
- стимуляція продукції епітеліального муцину;
- посилення бар'єрної функції кишківника;
- конкуренція з патогенами за адгезію;
- модифікація патогенних токсинів.

Існують різні підходи до класифікації ПБ. В залежності від механізму терапевтичної дії ПБ поділяються на дві групи. До першої групи відносяться препарати, що містять живі симбіонти нормофлори кишківника (напр., біфідо-, лактобактерії). Ці мікроорганізми та їх властивості детально описані в підрозділі 1.1. «Характеристика кишкової мікрофлори та її вплив на здоров'я людини». До другої групи відносяться самоелімінуючі антагоністи (*Saccharomyces boulardii* та *Bacillus clausii*).

Сахароміцети буларді (Дріжджові гриби, лат. *Saccharomyces boulardii*) вперше були виділені в 1923 році французьким вченим Анрі Булардом в Індокитаї з тропічних фруктів лічі і мангустана. Вони пригнічують ріст патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. *Saccharomyces boulardii* в кишківнику перебувають не постійно, проте при проходженні через ШКТ здійснюють біологічну захисну дію на нормальну мікрофлору кишківника. Вони не руйнуються кислим середовищем шлунку, не розповсюджуються за

межі ШКТ, який колонізують тільки тимчасово і виводяться з калом через 3-5 діб. Оптимальна температура їх росту співпадає з температурою вмісту кишківника, вони є генетично стійкими до протимікробних препаратів, за винятком протигрибкових. Механізм дії *Saccharomyces boulardii* представлений на рис. 1.17 [3, 48, 132].

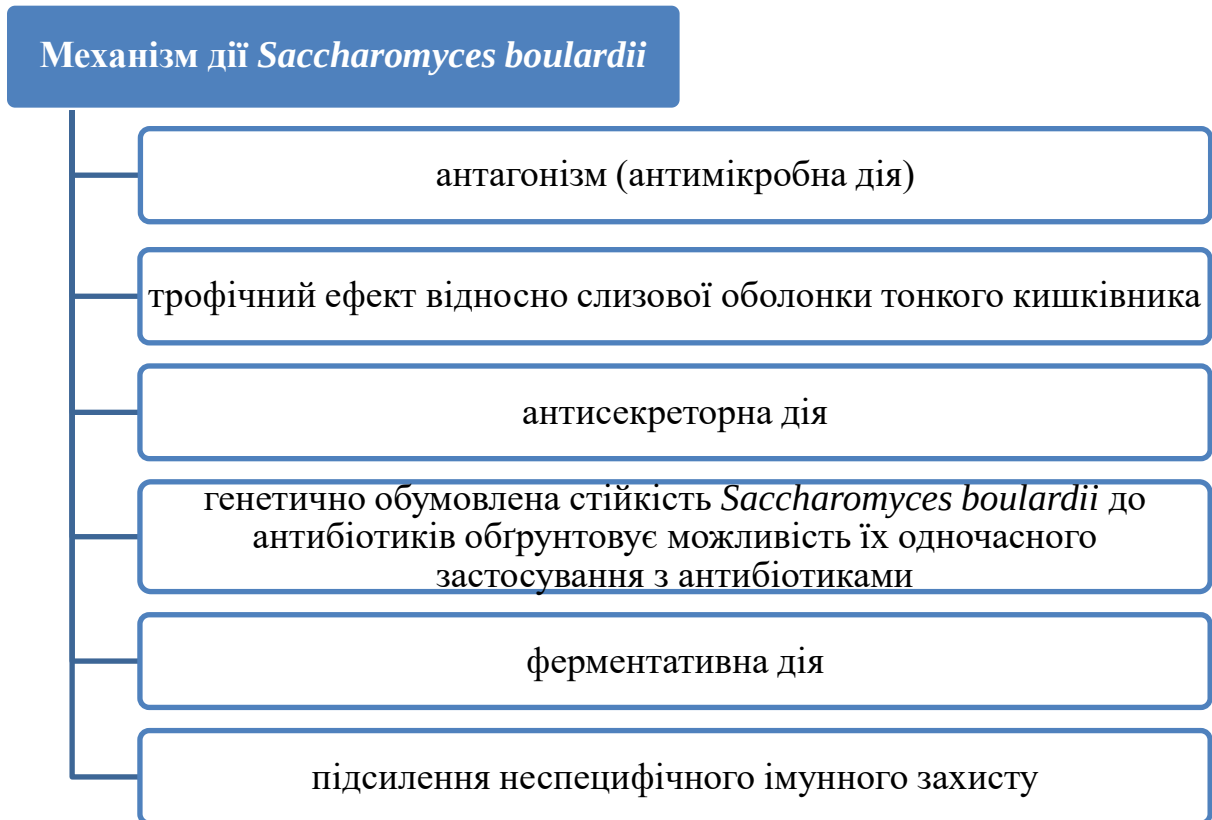


Рис. 1.17. Головні механізми дії *Saccharomyces boulardii*

Представники роду Бацил (лат. *Bacillus*) є непатогенними спороутворювальними бактеріями з пробіотичними властивостями. Вони мають виражену природну антагоністичну дію на широкий спектр патогенних та умовно-патогенних бактерій, в тому числі стафілококів та грибів роду *Candida*.

Такі штами мікроорганізмів називають біоентеросептиками. В травному тракті *Bacillus clausii* живуть не більше 30 днів, після чого виводяться природнім шляхом. Їх відносять до самоелімінуючих антагоністів

– засобів, що містять живі мікроорганізми чи продукти їх життєдіяльності, які нормалізують мікрофлору кишківника. При цьому *Bacillus clausii* не є її типовими постійними представниками [48].

Іншим способом класифікації ПБ є класифікація за типом поколінь мікроорганізмів, що входять до її складу (табл.1.4) [154].

Таблиця 1.4

Класифікація ПБ за поколіннями

Тип покоління	Характеристика
1-е покоління	Класичні бактеріальні препарати, які складаються з монокультур нормальної мікрофлори кишківника
2-е покоління	Препарати, що містять продукти метаболізму мікроорганізмів, а саме молочну кислоту
3-є покоління	Самоелімінуючі антагоністи
4-е покоління	Комбіновані препарати, які містять більше одного виду пробіотичних мікроорганізмів
5-е покоління	Комплексні препарати, які містять, крім пробіотичних мікроорганізмів, додаткові компоненти для посилення лікувально-профілактичного ефекту

Особливістю ПБ є те, що вони широко використовуються не тільки як ЛЗ (напр., Лінекс, Ентерол 250), але і як ДД (напр., Біогая, Лактіале), а також у складі йогуртів та деяких інших молочних продуктів (напр., Наріне, Активіа) (рис. 1.18).

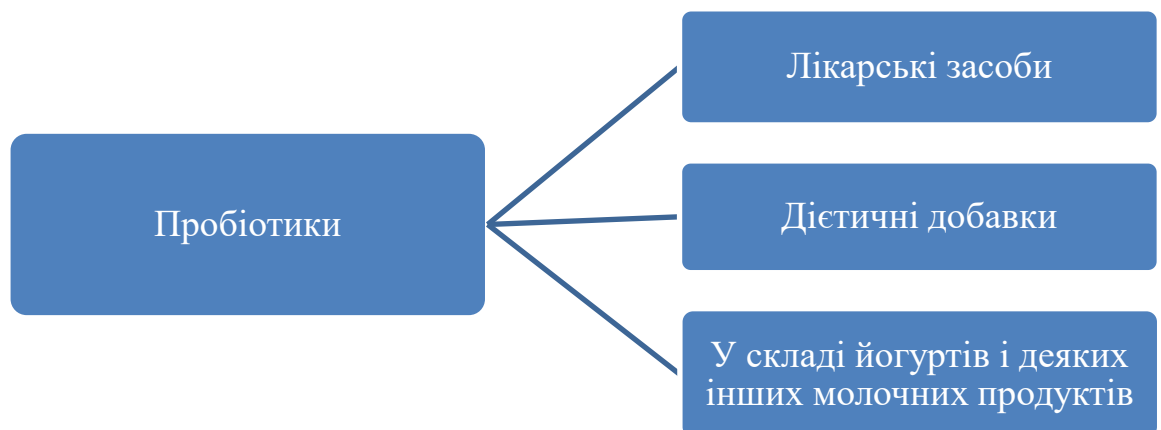


Рис. 1.18. Продукти, в яких використовуються ПБ

Спосіб виробництва та лікарська форма (ЛФ) ПБ безпосередньо впливають на ефективність ПБ. Виживання більшості бактерій залежить від того, яким чином вони приймаються: в захисній капсулі, у вигляді йогурту, з молоком або без усякого захисту. Ліофілізовані (висушені в вакуумі) культури та капсульовані ПБ здатні долати кислотний бар'єр шлунку та потрапляти в кишківник в активному стані [206]. В дванадцятипалій кишці капсули розчиняються, бактерії регідратуються і починають розмножуватися. В деяких пробіотичних продуктах в капсулах наявні поживні речовини, які підвищують засвоюваність таких препаратів.

Слід враховувати руйнівну дію шлункового соку на незахищену флору. Доведено, що лише невелика кількість штамів лактобактерій (*L. reuteri*, *L. plantarum* NCIB8826, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. casei* Shirota) і біфідобактерій володіє кислотостійкістю, більшість мікробів гине в шлунку. Тому більш ефективними є ПБ, форма випуску яких – кислотостійка капсула. Лише 20-40% селективних штамів мікроорганізмів виживає в шлунку [8, 69].

З 10^8 мікробних тіл лактобактерій, прийнятих в кислотостійкій капсулі, в кишківнику виявляється 10^7 , після прийому такої ж кількості в йогурті – 10^4 мікробних тіл, а після приймання тієї ж дози у відкритому вигляді у вигляді порошку мікроби в кишківнику не виявляються зовсім.

У тонкому кишківнику ПБ піддаються впливу жовчних кислот і панкреатичних ферментів. Внаслідок цього багато мікроорганізмів, наприклад, *L. fermentum* KLD, *L. lactis* MG1363 майже повністю гинуть. Це може пояснюватися посиленням проникності клітинної мембрани бактерій, що виникає у відповідь на вплив жовчних кислот. Багато штамів, наприклад, лактобацили з кисломолочних продуктів або не досягають кишківника, або виживають в ньому лише кілька днів. Ці дані ставлять під сумнів ефективність незахищених форм ПБ і тих, що не володіють кислотостійкістю.

Дані літератури свідчать про те, що *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* і *Bacillus cereus* не є резистентними до таких широко

застосовуваних антибіотиків, як цефалоспорини, амоксициклін, доксициклін, а також фторхінолонів. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що значно обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією (АТ) або застосування безпосередньо після неї веде до інактивації бактерійних штамів. Тому при АТ доцільно використовувати антибіотикорезистентні штами ПБ [58].

Між мікроорганізмами, які заселяють ШКТ існує рівновага. Позаяк у кожної людини сформований індивідуальний якісний і кількісний склад мікрофлори кишківника, важливо підтримувати саме свої бактерії, тому що повноцінно відновити мікрофлору шляхом введення ПБ важко.

На даний час симбіоз між мікрофлорою і організмом людини може бути оптимізованим за допомогою фармакологічних або дієтологічних втручань в кишкову мікробну екосистему не тільки за допомогою ПБ, але й пребіотиків та синбіотиків (рис. 1.19).



Рис. 1.19. Групи препаратів, що використовуються для корекції складу кишкової мікрофлори

Пребіотики – препарати немікробного походження, які здатні здійснювати позитивний вплив на організм людини через селективну

стимуляцію росту або посилення метаболічної активності нормальної мікрофлори кишківника. В групу пребіотиків входять препарати, що відносяться до різних фармакотерапевтичних груп, але мають спільну властивість – стимулювати ріст і розвиток нормальної мікрофлори кишківника. На життєдіяльність мікрофлори кишківника людини в середньому йде до 10% енергії, яка надійшла, і 20% обсягу всієї прийнятої людиною їжі [214, 237].

За визначенням Міжнародної наукової асоціації пробіотиків та пребіотиків (ISAPP), пребіотик – субстрат, який вибірково використовується мікроорганізмами-господарями, що приносить користь для здоров'я [185, 190].

Вперше термін «пребіотик» був запропонований більше, ніж 20 років тому Gibson G.R. та Roberfroid M.B. [186].

Синбіотики – препарати, в склад яких окрім пробіотичних організмів входять пребіотики. Вони позитивно впливають на стан здоров'я організму-господаря, покращуючи виживання та приживання в кишківнику живих бактерійних добавок, вибірково стимулюючи ріст і активацію метаболізму ендогенних лакто- і біфідобактерій.

За визначення Міжнародної наукової асоціації пробіотиків та пребіотиків (ISAPP), синбіотики – це суміші, що містять живі мікроорганізми та субстрат (субстрати), які селективно використовуються мікроорганізмами-господарями, що приносить користь для здоров'я господаря [185, 186, 190]. Представники даної групи є найбільш оптимальними препаратами вибору при корекції складу кишкової мікрофлори, вони забезпечують комплексний підхід до лікування дисбіозу.

Метою застосування ПБ і пребіотиків є нормалізація складу кишкової мікрофлори, хоча за механізмом дії, особливостями застосування та зберігання, вони відрізняються між собою [154].

Порівняльні властивості ПБ та пребіотиків та наведені у табл. 1.5.

Порівняльна характеристика ПБ та пребіотиків

Тип препаратів	ПБ	Пребіотики
Призначення	Для заселення кишківника мікрофлорою	Для стимуляції зростання власної мікрофлори
Склад	Містять живі клітини нормофлори кишківника: біфідобактерії, лактобацили та інші	Містять речовини – нутріцевтики (харчування для корисної мікрофлори кишківника) (лактоулоза, фруктоолігосахариди) або продукти обміну кишкових мікроорганізмів
Стратегія лікування	Інфікують (заселяють) кишківник екзогенною (чужорідною) мікрофлорою	Стимулюють зростання індигенної (власної) мікрофлори кишківника
Прохідність	Лише 5-10 % живих бактерій, що містяться в ПБ, досягає товстої кишки	Не перетравлюються у верхніх відділах ШКТ і в незмінному виді досягають товстого кишківника
Зберігання	Деякі ПБ потрібно зберігати в темному, прохолодному місці; кількість живих бактерій в ПБ залежить від умов і терміну зберігання	Умови і терміни зберігання пребіотиків майже не впливають на їх біфідогенні властивості
Селективність	З 500 видів нормофлори кишківника препарати – ПБ містять лише 1-2 штами корисних бактерій	Пребіотики, будучи харчовим субстратом нормофлори кишківника, стимулюють зростання всієї популяції корисних бактерій
Препарати	ЛЗ: Лінекс, Ентерол, Нормагут; ДД: Біогая, Лактіалс, Симбітер та ін.	ЛЗ: Дуфалак, Нормазе; Хілак ДД: Еліміналь гель, Інулін-Нутрімед, Лактофільтрум-еко та ін.

Таким чином, завдяки фундаментальним дослідженням сучасної біологічної та медичної наук отримано багатий арсенал біологічних препаратів – ПБ, основу яких складають живі мікробні культури.

Резюме

На межі XX-XXI століть сформувалася уява про мікрофлору людини. Численні популяції мікроорганізмів підтримують біохімічну, метаболічну та імунологічну рівновагу, яка необхідна для збереження здоров'я. Мікробіом не є органом, а радше екосистемою, яка може змінюватися під впливом різних факторів, несприятливих умов, що ослаблює захисні функції організму.

Стан кишкової мікрофлори є відображенням загального стану організму і, перш за все, його травного тракту. Порушення складу кишкової мікрофлори проявляється у формі кишкового дисбіозу і небезпечно тим, що може спричиняти зміни в будь-якому іншому органі людини. Тому формування здорового мікробіому так само важливе для кожної людини, як підтримка всіх інших органів і систем.

Розвиток ідеї І.І. Мечникова щодо цілеспрямованої зміни складу мікрофлори ШКТ шляхом ентерального введення культур молочнокислих бактерій (в якості антагоністів гнильним бактеріям) оформився в напрямок науки і привів до створення нового класу бактеріальних препаратів – ПБ.

Перший біфідовмісний препарат випущений за кордоном в 1956 році. В СРСР препарат, що вміщував живі біфідобактерії Біфідумбактерин сухий був розроблений НДІ епідеміології і мікробіології ім.Г. Н. Габричевського в 1972 р. і застосовується в медичній практиці і до сьогодні.

Перше покоління ПБ не змогло достатньою мірою реалізувати відновлення природного симбіозу людини зі своєю мікрофлорою. Проте, їх використання продемонструвало перспективність продовження робіт зі створення нових, ефективніших препаратів.

Завдяки використанню ПБ стало можливим селективно змінювати склад мікрофлори кишківника і опосередковано впливати на захисні механізми організму з користю для здоров'я пацієнта.

Сьогодні позитивні ефекти біотерапії ПБ не обмежуються лише корекцією мікрофлори, а також з нею пов'язують очікування імунологічного, десенсибілізуючого, мікрокінетичного, антитоксичного та інших ефектів.

Основні фрагменти цього розділу відображені у таких публікаціях:

1. Чухрай ІЛ. Фармацевтичні аспекти застосування лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія, за наук. ред. Б.П. Громова. Львів: Ліга-прес; 2014. с. 251-67.
2. Чухрай ИЛ, Дацко АЙ. Особенности фармацевтического рынка пробиотиков, применяемых в педиатрии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции Фармация и общественное здоровье; 2015 Дек 21; Екатеринбург. Екатеринбург: Изд. УГМУ; 2015, с. 53-6.
3. Чухрай ІЛ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія (випуск другий), за наук. ред. Б.П. Громова. Львів: Ліга-Прес, 2017. с.118-21.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи, що методологія будь-якого наукового дослідження передбачає його виконання у декілька етапів, ми опрацювали алгоритм дисертаційної роботи, що відображає структурно-логічну послідовність та охоплює основні напрямки дослідження (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Алгоритм проведення дисертаційного дослідження

Перший етап полягав у моніторингу особливостей формування асортименту ПБ в Україні, Республіці Польща (РП) та Республіці Білорусь (РБ), а також аналізі динаміки номенклатури ПБ, внесених в ДР ЛЗ у 2010-2020 рр. Також було проведено аналіз цінових характеристик ринку ПБ з групи ЛЗ та ДД.

Другий етап передбачав аналіз бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed та електронної бібліотеки Кокранівського товариства для встановлення доказової бази використання ПБ та медико-технологічних документів – для ідентифікації патологій, при яких рекомендовано застосовувати ПБ в Україні. Проведено дослідження динаміки номенклатури ПБ у Державному формулярі лікарських засобів (ДФ ЛЗ) першого-дванадцятого випусків та охарактеризовано асортимент ПБ у Республіканському формулярі ЛЗ РБ.

На третьому етапі, з метою встановлення доступності офіційної інформації про ПБ, проведено дослідження інформативності електронних ресурсів про ЛЗ та ДД з ПБ. Проведено аналіз текстів ІМЗ та листків-вкладок ПБ, зареєстрованих у формі ЛЗ і ДД для встановлення дотримання норм законодавства та дослідження повноти наведеної в них інформації.

Четвертий етап полягав у здійсненні експертної оцінки ПБ, де експертами виступили лікарі та фармацевтичні фахівці (ФФ) – провізори, фармацевти.

На п'ятому етапі проведена розробка програмного забезпечення для спрощення системи вибору ПБ з можливістю вибору препарата за заданими параметрами.

Шостий етап полягав у використанні циклу Демінга-Шухарта для створення моделі оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ.

Основними інформаційними джерелами, що впливають на фармацевтичну складову застосування ПБ було обрано адаптовані клінічні настанови; уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги; формуляри ЛЗ; наукові публікації (систематичні огляди, рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, експертна думка); ІМЗ ЛЗ; протоколи фармацевтичної опіки.

При проведенні дисертаційного дослідження були застосовані методи аналізу з різних наукових дисциплін, а саме: організації і економіки фармації, менеджменту і маркетингу у фармації, охорони здоров'я, соціології, статистики та інших.

Для аналізу джерел інформації застосовували бібліографічний, історичний, логічний, аналітичний та ретроспективний методи. Для групування, порівняння, оцінки та інтерпретації даних фармацевтичної мережі використовували економіко-статистичні методи – методи, головними рисами яких є: масове спостереження, групування і зведення результатів, розрахунок і аналіз узагальнюючих показників. Методи маркетингового аналізу – для дослідження сегменту ПБ фармацевтичного ринку; ретроспективний метод – для аналізу динаміки реєстрації ПБ та внесення їх у ДФ ЛЗ; «експертних оцінок», VEN- та частотний аналізи – для оцінки ефективності, безпечності ПБ; статистичний аналіз – для обробки результатів експертного оцінювання; контент-аналіз – для вивчення та узагальнення доказових баз даних [63, 105, 167].

Маркетинговий аналіз охоплює асортимент зареєстрованих ЛЗ та ДД з ПБ. Аналіз асортименту проведено за торговими назвами, складом, АТХ класифікацією, виробниками, ЛФ та порядком відпуску з аптеки. Дослідження процесу формування фармацевтичного ринку здійснено в динаміці за 11 років. Для визначення тенденцій розвитку даного сегменту ринку проведено порівняльний маркетинговий аналіз даних реєстрів та формулярів ЛЗ України, РБ та РП.

При проведенні аналізу даних ДР ЛЗ, ДФ ЛЗ, вивченні ринку пробіотичних препаратів використовували такі показники:

- темп (коефіцієнт) росту (зростання) ціни чи асортименту, який показує у скільки разів ціна (асортимент) поточного року більша (менша) за ціну (асортимент) базового року і розраховується за формулою [11]:

$$K_p = C_1/C_0, \quad (2.1)$$

де Π_1 - ціна чи кількість ЛЗ у поточному періоді;

Π_0 – ціна чи кількість ЛЗ у базовому періоді.

- коефіцієнт новизни (оновлення) асортименту (K_n), який обчислювали за формулою [28]:

$$K_n = N/\Pi, \quad (2.2)$$

де N – кількість нових назв ЛЗ;

Π – ширина асортименту (кількість ЛЗ в базовому періоді).

- коефіцієнт ліквідності ціни (K_l) розраховували за формулою [28]:

$$K_l = (\Pi_{\max} + \Pi_{\min})/\Pi_{\min} \times 100\%, \quad (2.3)$$

де: $\Pi_{\max}$ – максимальна ціна на препарат,

$\Pi_{\min}$ – мінімальна ціна на препарат.

- коефіцієнт адекватності платоспроможності обчислювали за формулою [100]:

$$Cas = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100 \%, \quad (2.4)$$

де: $\bar{P}$ – середня ціна ЛЗ за певний період (місяць, квартал, рік);

$W_{a.w.}$ – середня (мінімальна) заробітна плата за певний період (місяць, квартал, рік).

Оцінку глибини асортименту ПБ у ДФ ЛЗ (K_r) у порівнянні з ДР ЛЗ України здійснювали за формулою [28]:

$$K_r = (\Gamma_\phi / \Gamma_\delta) \times 100, \quad (2.5)$$

де Γ_ϕ і Γ_δ – кількість ТН ПБ, які включені відповідно до ДФ ЛЗ і ДР ЛЗ України.

Одним із чинників, що дозволяє оптимізувати фармацевтичне забезпечення ПБ, є удосконалення системи їх вибору. З цією метою ми провели вивчення споживчих властивостей пробіотичних засобів та особливостей їх використання з лікувальною і профілактичною метою методом експертних оцінок [125] за методикою, опрацьованою О.Р.Левицькою [66, 67]. Цей метод дає можливість врахувати вплив

факторів, які важко піддаються кількісній оцінці та має високу імовірність отримання зважених відповідей.

Для формування підсумкового висновку з урахуванням компетентності спеціалістів процедуру проводили відповідно до наведених нижче етапів:

- формування мети та предмету експертного опитування;
- складання процедурної схеми експертного спостереження, однакової для всіх об'єктів (умови спостереження; тривалість сеансу спостереження; число і періодичність сеансів; кількість спостерігачів, які беруть участь у дослідженні одного об'єкта спостереження тощо);
- опрацювання анкети;
- валідизація питань анкети висококваліфікованими експертами;
- розповсюдження анкети серед експертів (лікарів, провізорів та фармацевтів);
- інтерв'ювання експертів;
- збір експертної інформації;
- первинний відбір анкет (відбраковування анкет, які не чітко та/або неправильно заповнені);
- внесення даних анкет в комп'ютер;
- проведення експертизи ПБ (розрахунок середньозваженої бальної оцінки кожного ЛЗ);
- опрацювання результатів за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel (версія 97-2003) та методів оцінки компетентності експертів;
- інтерпретація отриманих результатів;
- оформлення висновку.

Необхідна кількість учасників опитування нами була розрахована за формулою вибіркового спостереження для безповоротного відбору за методом А.Н. Колмогорова [127]:

$$nP > 4, \quad (2.6)$$

де: n – кількість досліджень;

P – достовірність помилки.

Оскільки допустима похибка в медико-соціологічних дослідженнях є в межах $P < 0,05$ (не більше 5%), кількість спостережень повинно складати більше 80 одиниць.

Матеріалом дослідження була інформація експертної оцінки ПБ, отримана за допомогою анкетування. Анкета (додатки А, Б), яка застосовувалася в дослідженні, складалася з трьох частин: вступної (паспортної), інформаційної та експертної (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Структура анкети експертної оцінки властивостей ПБ

У вступній частині анкети містилися запитання, які стосувалися місця роботи та спеціальності респондента, його стажу роботи, наявності кваліфікаційної категорії та наукового ступеня. Цей розділ дав змогу оцінити компетентність експертів.

Друга частина анкети – інформаційна – містила запитання закритого типу та запитання, в котрих респонденти могли висловити власну думку. Необхідно зазначити, що на деякі запитання анкети експерти могли вибрати декілька варіантів відповідей, тому їх сума може перевищувати 100%.

В інформаційний блок входили запитання, які стосувалися джерел інформації про ПБ та їх доступності, відношення респондентів до нових ПБ, чинників впливу на вибір ПБ, оцінки їх позитивних ефектів на організм та

показання до застосування, безпеки застосування ПБ (можливості побічних реакцій (ПР)).

Експерти також мали можливість висловити своє ставлення до ефективності споживання пробіотичних продуктів неаптечного асортименту (кефір, йогурт тощо) з профілактичною та лікувальною метою.

З метою виявлення пріоритетів у виборі ПБ медичними та ФФ нами були розроблені два типи експертної частини анкети.

Лікарям було запропоновано оцінити ПБ з погляду їх ефективності, безпечності, вказати частоту їх призначення та здійснити VEN-аналіз, який дозволяє визначити пріоритетні ЛЗ відповідно до міжнародної практики їх поділу на життєво важливі (Vital або V), необхідні (Essential або E) і другорядні (Non-essential або N). Нами застосовано класичний (експертний) VEN-аналіз [28, 40, 42]. Вказані параметри оцінювалися за трибальною шкалою, згідно з якою вискооефективний препарат, безпечний у застосуванні і такий, що часто призначається отримувач по 1 балу за кожним з параметрів, а ПБ, що є, на думку експертів, малоефективним, викликає серйозні ПР і призначається зрідка – 3 бали. Критерії оцінювання наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Критерії експертного оцінювання ПБ лікарями

Ефективність		ПР		Частота призначення		Група за VEN-аналізом	
Бал	Характеристика	Бал	Характеристика	Бал	Характеристика	Бал	Характеристика
1	Вискооефективний	1	Безпечний	1	Часто	1	V (Vital) – життєво-важливий
2	Ефективний	2	Незначні ПР	2	Нечасто	2	E (Essential) – необхідний
3	Малоефективний	3	Серйозні ПР	3	Рідко	3	N (Non-essential) – другорядний

ФФ у третьому (експертному) блоці анкети оцінювали попит на ПБ за критеріями, наведеними у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Критерії оцінювання попиту на ПБ ФФ

Бал	Попит
1	Високий
2	Задовільний
3	Низький

В експертну частину анкети було внесено 24 ЛЗ, що вміщують ПБ (сукупність ПБ, зареєстрованих на момент дослідження на українському фармацевтичному ринку) та 24 ДД з ПБ з врахуванням всіх форм випуску. Крім того, експертам було запропоновано додатково внести ПБ, які не були включені в анкету, але призначаються лікарями чи користуються попитом в аптеці.

В анкету були включені препарати-індикатори (препарати, які належать до пребіотиків, які як і ПБ сприяють нормалізації складу кишкової мікрофлори): ЛЗ Дуфалак, Лактулоза, Нормегут, Хілак та ДД Біонорм. Наявність в експертній частині вищенаведених препаратів дає змогу оцінити чи диференціюють експерти різницю між про- та пребіотиками.

Достовірність інформації, отриманої в результаті проведеного анкетного опитування, підтверджена відповідним обсягом досліджень, правильною методикою підбору груп, а також анонімністю виконання.

Для оцінки взаємозв'язку між ранговими ознаками застосовували коефіцієнти рангової кореляції Ч.Е. Спірмена (Charles E. Spearman) та М.Д. Кендалла (Maurice G. Kendall) [19, 20, 72, 138, 166].

У табл. 2.3 наведено значення коефіцієнту рангової кореляції Спірмена, які використовуються для оцінки зв'язку залежності між чинниками.

Оцінювання міри статистичної залежності між факторами

Значення r	Оцінка зв'язку
$0 \leq R_s < 0,1$	Зв'язок відсутній
$0,1 \leq R_s < 0,3$	Слабкий
$0,3 \leq R_s < 0,5$	Помірний
$0,5 \leq R_s < 0,7$	Помітний
$0,7 \leq R_s < 0,9$	Сильний
$0,9 \leq R_s < 1$	Дуже сильний
$ R_s =1$	Повний (функціональний)

Коефіцієнт Кендалла R_k дає більш обережну оцінку взаємозв'язку рангових ознак, ніж коефіцієнт Спірмена R_s . При цьому числові значення R_k завжди менші від відповідних числових значень R_s .

При ранжуванні об'єктів часто трапляються випадки, коли два і більше об'єкти одержують однакові ранги. Такі об'єкти називають пов'язаними. Значення ранга пов'язаних об'єктів дорівнює середньому арифметичному тих рангів, які б вони мали, якби були різними та впорядкованими.

Для спрощення системи вибору ПБ інформаційні характеристики препаратів були систематизовані за допомогою програми Microsoft Excel. Необхідні вихідні дані отримали за допомогою контент-аналізу ДР ЛЗ, ІМЗ, листків-вкладок до ДД та онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати». На наступному етапі був створений сайт, який був написаний на фреймворку Django з використанням мови Python, база даних – PostgreSQL. Спочатку була створена модель зі всіма параметрами, які можуть використовуватися для пошуку ПБ, далі – адмінпанель, в якій адміністратор може додавати ПБ в базу даних. При виборі певних параметрів, відбувається процес фільтрування даних і отримання бажаного результату: висвітлюється препарат чи перелік препаратів, які відповідають заданим вимогам.

Створення моделі оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ проводилося на основі циклу Демінга-Шухарда PDSA (Plan-Do-Check-Act –

планування – виконання – перевірка – реакція), який є широко розповсюдженим методом постійного покращення якості. Цикл, згодом названий Циклом Демінга-Шухарта, вперше був запропонований американським вченим У. Шухартом (Walter A. Shewhart) у 1939 р. Шухарт довів необхідність реалізації триступеневого циклу. Едвардс Демінг (W. Edwards Deming), послідовник Шухарта, на початку 1950-х рр. запропонував традиційній цикл Шухарта розглядати як чотирьохфазну послідовність дій: планування процесу, виконання запланованого, всебічна оцінка результатів, а також дії [65, 68]. Застосування циклу в різних галузях діяльності дозволяє ефективно керувати цією діяльністю на системній основі.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОДУКТОВОЇ ТА ЦІНОВОЇ КОН'ЮНКТУРИ РИНКУ ПРОБІОТИКІВ

З метою встановлення тенденцій у формуванні асортименту ПБ, їх соціально-економічної доступності, а також оптимізації забезпечення населення досліджуваною групою препаратів нами проведено вивчення продуктової та цінової кон'юнктури ринку ПБ. Досліджуваний сегмент ринку охоплює ЛЗ та ДД.

3.1 Аналіз динаміки та структури асортименту пробіотиків з групи лікарських засобів в Україні

Нами вивчено та проаналізовано дані ДР ЛЗ щодо внесення в нього ПБ за період 2010-2020 рр. [35, 136, 142, 147-150, 157, 158, 182]. У таблиці 3.1 представлено щорічні дані про кількість зареєстрованих (перереєстрованих) ЛЗ, а також розраховані коефіцієнти росту (K_p) асортименту ПБ.

Таблиця 3.1

Динаміка асортименту ПБ з групи ЛЗ за 2010-2020 рр. в Україні

№ з/п	Рік	Кількість зареєстрованих ЛЗ		Динаміка асортименту, кількість ЛЗ				К _р
		без врахування форм випуску	всьо- го	перереєст- рованих	не пере- реєст- рованих	нових		
						вперше зареєст- рованих	всьо- го	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	2010	33	38	4	2	2	2	-
2	2011	31	37	11	-	8	8	0,94
3	2012	39	51	5	6	3	3	1,25
4	2013	36	46	6	7	1	2	0,92

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	2014	31	39	4	6	3	3	0,86
6	2015	28	34	3	4	2	2	0,9
7	2016	22	29	3	6	2	3	0,78
8	2017	19	26	5	4	1	1	0,86
9	2018	15	23	2 (3)	1	-	-	0,78
10	2019	14	20	2(3)	3	-	1	0,93
11	2020	12	17	-	-	-	-	0,86
За період 2010-2020 рр.								0,36

Слід зауважити, що найбільша кількість ПБ була зареєстрована у 2012 році – 39 ЛЗ (51 позиція – з урахуванням різних дозувань і фасувань). У цей же рік спостерігається найвищий коефіцієнт росту асортименту ПБ – 1,25. І це єдиний період, коли можна констатувати приріст їх кількості у порівнянні з попереднім роком. Починаючи з 2013 р. спостерігається щорічне зменшення кількості зареєстрованих ПБ. За період 2010-2020 рр. кількість ПБ групи ЛЗ, зареєстрованих на українському фармацевтичному ринку зменшилася більше, ніж на 60% ($K_p=0,36$) (рис. 3.1).

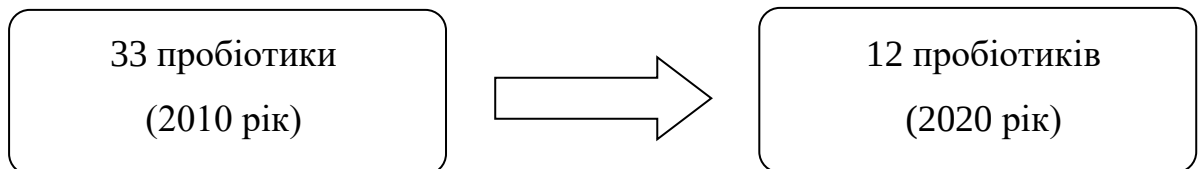


Рис. 3.1. Динаміка кількості зареєстрованих ПБ групи ЛЗ в Україні

Отже, за даними ДР ЛЗ загальна сукупність ПБ, зареєстрованих станом на 01.01.2020 р. становить 12 ЛЗ (17 – з урахуванням різних дозувань і фасувань) (додаток В).

На рис. 3.2. наведено схему, яка дозволяє охарактеризувати асортимент ПБ з урахуванням торгової назви, групи за АТХ класифікацією, складу, ЛФ, країни-виробника та порядку відпуску з аптеки. Вивчення структури асортименту ПБ групи ЛЗ нами проведено на основі даних ДР ЛЗ.

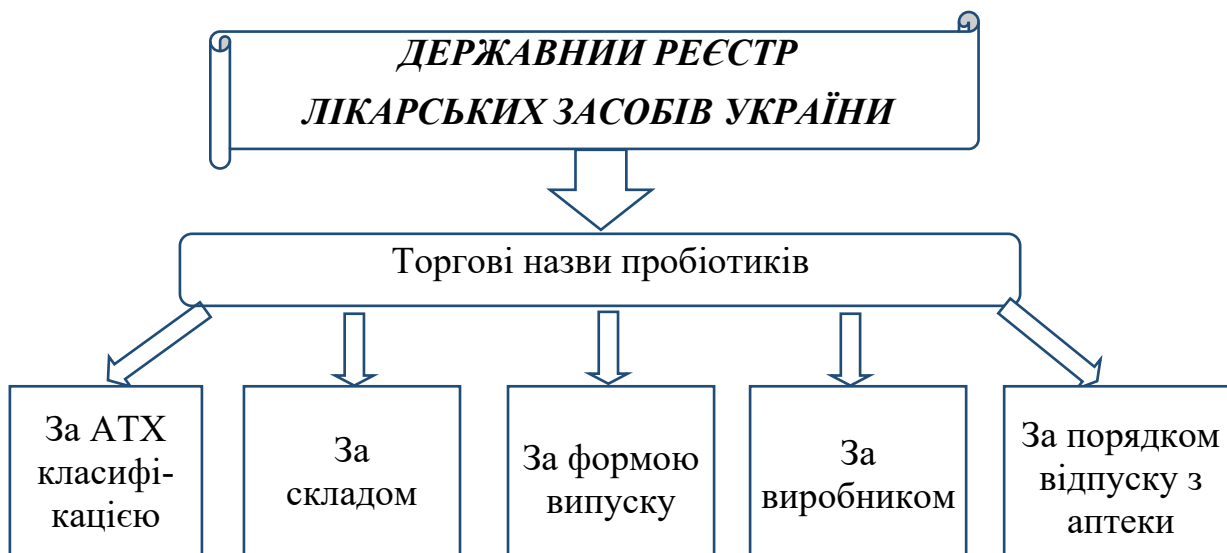


Рис. 3.2. Схема аналізу структури асортименту ПБ з групи ЛЗ (за даними ДР ЛЗ)

Структура зареєстрованих ПБ з групи ЛЗ за АТХ класифікацією представлена на рис. 3.3.

Згідно з АТХ класифікацією всі ПБ належать до основної анатомічної групи А – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм (1 рівень); терапевтичної групи А07 – Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишківника (2 рівень); терапевтичних підгруп А07F – Антидіарейні мікробні препарати та А07Е – Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишківника (3 рівень); та терапевтично-хімічних груп А07FA – Антидіарейні мікробні препарати і А07ЕF – Мікробні протизапальні препарати (4 рівень). В свою чергу терапевтично-хімічна група А07FA містить 5 груп 5-го рівня, а саме: А07FA01 – Лактобактерії, А07FA02 – Сахароміцети буларді, А07FA10** – Інші, А07FA50** – Інші мікроорганізми, комбінації та А07FA51 – Лактобактерії, комбінації. Терапевтично-хімічна група А07ЕF – Мікробні протизапальні препарати містить лише 1 групу 5 рівня – А07ЕF 01** *Escherichia coli*, штам *Nissle 1917*.

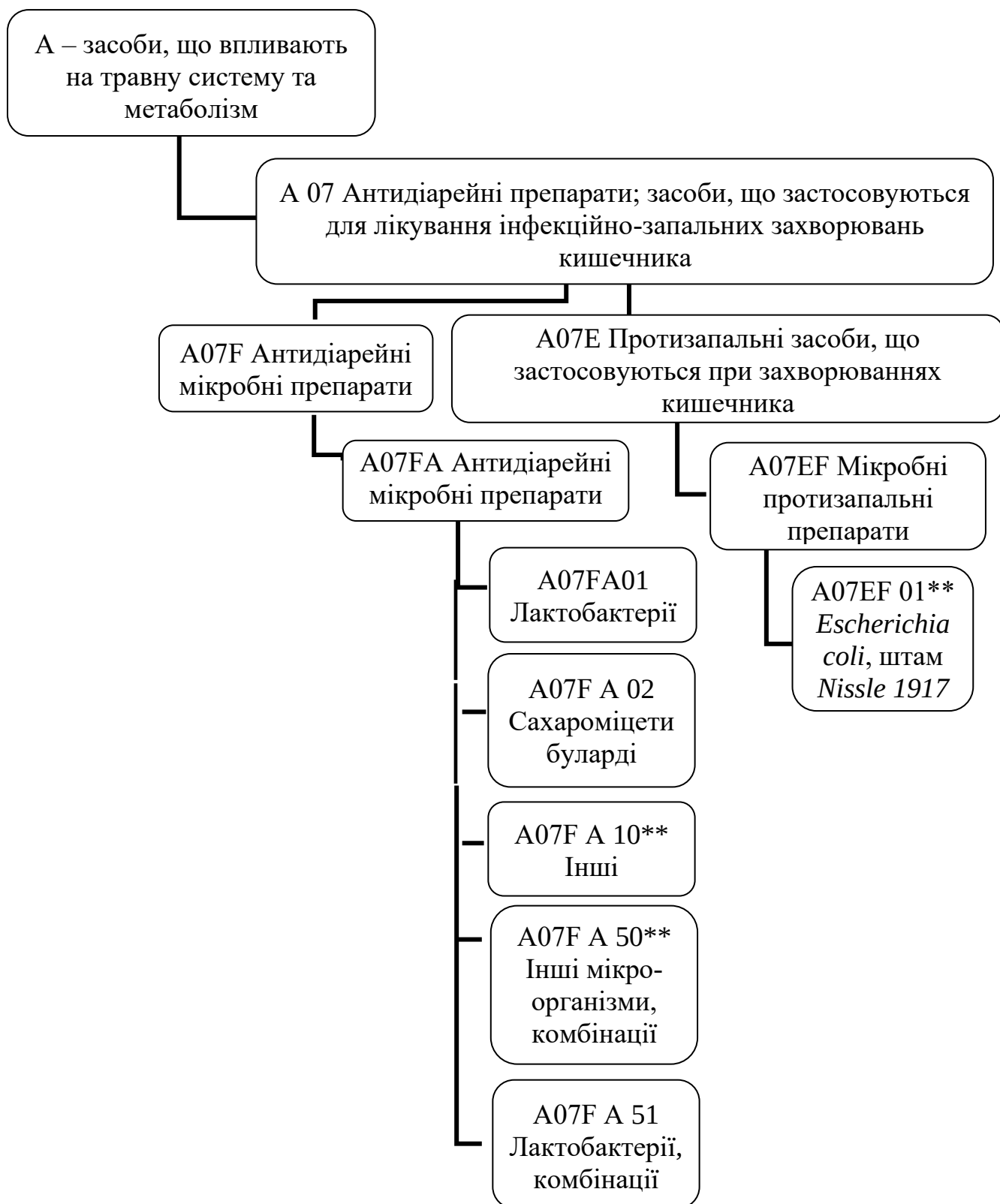


Рис. 3.3. Структура зареєстрованих ПБ з групи ЛЗ за АТХ класифікацією

Нами розраховано питому вагу ПБ у розрізі груп 5-го рівня АТХ класифікації та встановлено, що третина зареєстрованих ПБ належить до групи A07FA01 – лактобактерії та A07FA10** – Інші (рис. 3.4).

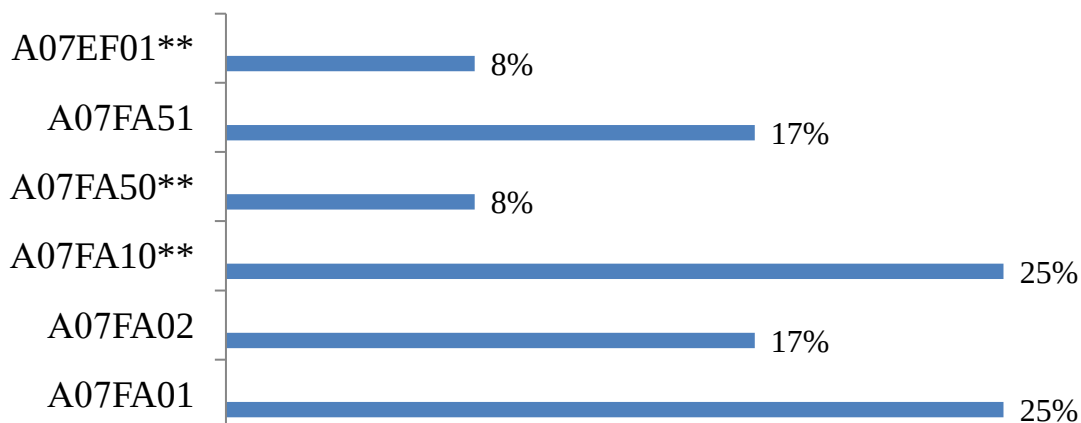


Рис. 3.4. Структура номенклатури ПБ групи ЛЗ відповідно до 5 рівня АТХ класифікації

Критеріями ефективності ПБ є якісний (вид мікроорганізмів, які входять в їх склад, комбінація штамів) та кількісний склад, а також умови зберігання життєздатності мікроорганізмів на шляху до місця їхньої дії, які забезпечуються формою випуску та дотриманням умов зберігання. Тому, відповідно до схеми аналізу структури асортименту ПБ далі нами було проведено вивчення якісного складу ПБ. У табл. 3.2 представлено дані про пробіотичні мікроорганізми, які входять до складу ЛЗ.

Таблиця 3.2

Пробіотичні мікроорганізми, які входять до складу ПБ з групи ЛЗ

Рід	Вид
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. animalis subsp. lactis</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Bacillus</i>	<i>Bacillus clausii</i> , <i>Bacillus coagulans</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophiles</i>

Сучасні дослідження в галузі біології нормофлори людини свідчать, що ПБТ має найбільш високий ефект, коли вона направлена на відновлення і посилення найбільш фізіологічної для організму людини групи анаеробних сахаролітичних бактерій, серед яких особливе місце займають *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* [6, 71]. Ці бактерії є основними групами мікроорганізмів, що використовуються в складі пробіотичних препаратів.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що 25% зареєстрованих в Україні ПБ містять тільки лакто- та/або біфідобактерії. Лінекс бебі містить лише біфідобактерії (*B. animalis subsp. lactis*); Лацидофіл – тільки лактобактерії (*L. acidophilus* та *L. rhamnosus*), Лінекс форте – комплексний ПБ, в склад якого входить суміш біфідо- та лактобактерій (*L. acidophilus* та *B. animalis subsp. lactis*) (рис. 3.5).

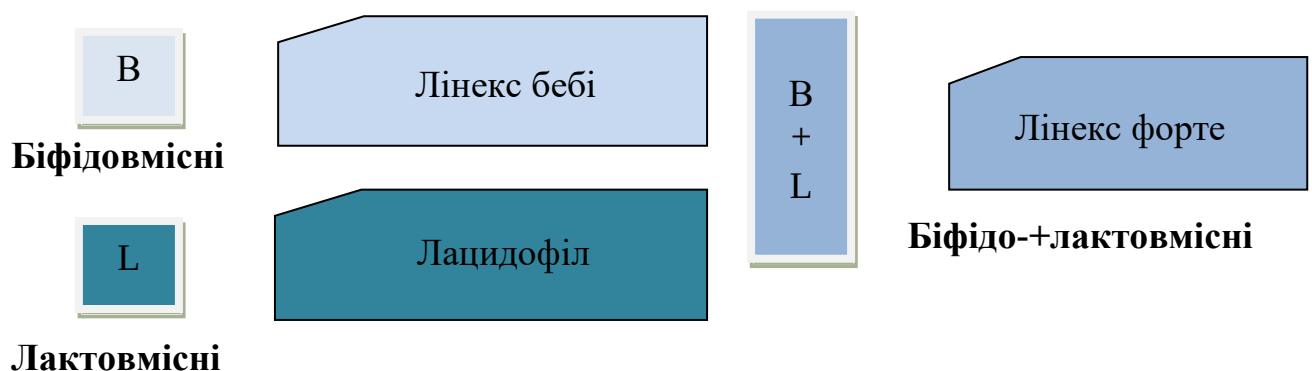


Рис. 3.5. Вміст лакто- та біфідобактерій в ПБ групи ЛЗ

У склад ПБ з групи ЛЗ, крім вищенаведених мікроорганізмів, входять і інші пробіотичні штами.

Нами опрацьована зведена таблиця, в якій наведений склад ПБ з групи ЛЗ (табл. 3.3).

Склад ПБ з групи ЛЗ

№ з/п	ЛЗ	Рід мікроорганізмів						
		<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus</i>	<i>Saccharomyces</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Yogurt culture (S. therm., L. delbrueckii ssp. bulgaricus)</i>
1.	Ентерожерміна				+			
2.	Ентерожерміна форте				+			
3.	Ентерол					+		
4.	Йогурт		++*					+
5.	Лактовіт форте				+			
6.	Лацидофіл		++*					
7.	Лінекс	+	+				+	
8.	Лінекс бебі	+						
9.	Лінекс форте	+	+					
10.	Мутафлор			+				
11.	Нормагут					+		
12.	Про-симбіофлор		+	+			+	

*- комбінація видів мікроорганізмів одного роду

Одним із підходів до класифікації ПБ є їх поділ на монобіотики (містять один вид мікроорганізмів певного роду), полібіотики (два і більше видів одного роду мікроорганізмів) та комбіновані (мікроорганізми різних видів і родів) [149, 153]. Результати проведеного нами аналізу складу ПБ свідчать, що більшість з них належать до монобіотиків (табл. 3.4).

До складу монобіотиків входять наступні бактерії:

- *Bifidobacterium* (Лінекс бебі);
- *Saccharomyces boulardii* (Ентерол, Нормагут);
- *Bacillus clausii* (Ентерожерміна, Ентерожерміна форте) чи *Bacillus coagulans* (Лактовіт форте);
- *Escherichia coli* (Мутафлор).

Класифікація ПБ групи ЛЗ за вмістом мікроорганізмів

Тип ПБ	Назва ЛЗ
Монобіотики (58 %)	Нормагут
	Ентерол
	Ентерожерміна
	Ентерожерміна форте
	Мутафлор
	Лактовіт форте
	Лінекс бебі
Полібіотики (8 %)	Лацидофіл
Комбіновані пробіотики (34 %)	Лінекс форте
	Лінекс
	Йогурт
	Про-симбіофлор

Найменш численною є група полібіотиків (8%). Вона представлена Лацидофілом, який містить комбінацію штамів лактобактерій.

Решта ПБ відносяться до комбінованих. Комбіновані препарати містять оптимальний склад штамів, які доповнюють один одного, забезпечують максимальну біологічну активність препарату, високий ступінь виживання мікроорганізмів та їх антагоністичну активність до патогенної мікрофлори.

Нижче наведені особливості ПБ з групи ЛЗ, зареєстрованих в Україні.

Ентерожерміна та Ентерожерміна форте. Спороутворювальні бактерії роду *Bacillus*, які стабільно виділяються з різноманітних біотопів, в тому числі з організму і тканин теплокровних тварин, комах та рослин, входять до складу ЛЗ Ентерожерміна та Ентерожерміна форте. На відміну від біфідобактерій і лактобацил, які тривало персистують в макроорганізмі з утворенням біоплівки, бактерії роду *Bacillus* не колонізують слизові оболонки. Для штамів цього роду характерні висока стійкість до несприятливих умов зовнішнього середовища, висока ферментативна та антагоністична активність щодо патогенних і умовно-патогенних

мікроорганізмів. При цьому вони є продуцентами біологічно активних речовин і характеризуються тим, що не викликають розвиток патологічного стану у людей [74].

Ентерол та Нормгут. До складу цих ЛЗ входить селекційний штам лікувальних дріжджів *Saccharomyces boulardii*, виділених з тропічної рослини ліхея (Індокитай) входить в склад Ентерол та Нормгут. Ці препарати належать до групи самоелімінуючих антагоністів, вони мають антимікробну дію, обумовлену антагоністичним ефектом відносно багатьох патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів [58].

До складу препарату Йогурт входять такі мікроорганізми, як *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, колонізаційна здатність культури Йогурту посилюється за рахунок комбінації лактобактерій з йогуртовою культурою, що містить *S. thermophilus* і *L. delbruesckii ssp. bulgaricus*, які мають властивість адгезії, забезпечують колонізаційну резистентність кишківника. Крім того, молочнокислі бактерії синтезують ряд речовин (молочна кислота, лізоцим, лактоцини, лактоцидин і ацидолін), які мають антибактеріальний ефект. Завдяки такому складу Йогурт пригнічує розвиток патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, сприяє нормалізації травлення (особливо під час і після проведення АТ) [35].

Лактовіт форте. Цей ЛЗ містить бактерії, що продукують молочну кислоту в поєднанні з вітамінами (фолієва кислота та вітамін В12). Завдяки тому, що бактерії знаходяться у формі спор, вони не руйнуються під дією антибіотиків і високої кислотності шлунку; в дванадцятипалій кишці трансформуються в живі вегетативні форми [51].

Лацидофіл. До складу цього препарату входять штами мікроорганізмів, що мають високу адгезивну здатність щодо епітелію кишківника, а також підвищену резистентність до дії агресивних середовищ організму (шлункового соку і жовчних кислот); крім того, лактобактерії в складі Лацидофілу пригнічують ріст *Clostridium difficile* і інших патогенних мікроорганізмів. *L. rhamnosus* R0011 і *L. acidophilus* R0052 виводяться з

кишківника лише через 7-15 днів після закінчення лікувального або профілактичного курсу: їх перебування в кишківнику сприяє нормалізації мікрофлори, посиленню захисту від патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів шляхом зміцнення слизового бар'єра кишківника і підвищення місцевого імунітету. В геномі штамів бактерій в складі Лацидофілу відсутній ген антибіотикорезистентності. Тому препарат можна приймати під час проведення АТ, не побоюючись розвитку резистентності умовно-патогенної і патогенної флори кишківника до цих антибіотиків. Слід підкреслити, що позитивні ефекти Лацидофілу обумовлені вмістом *L. rhamnosus R0011*, представленої в препараті у вигляді монокультури (95%). При виробництві Лацидофілу використана технологія мікрокапсулювання Probiocap®, а також ентеросолюбильне покриття STARemoji-8482, які забезпечують захист бактерій у складі продуктів від впливу кислотності шлункового соку, тиску і високої температури [75].

Лінекс, Лінекс форте, Лінекс бебі. ПБ Лінекс був вперше розроблений у 1982 році компанією «Lek» (Словенія), яка зараз входить до складу компанії Sandoz. Препарати Лінекс та Лінекс форте містять лакто- та біфідобактерії. Крім вказаних мікроорганізмів до складу ЛЗ Лінекс входить спеціально підібраний штам *Enterococcus faecium SF68*, який має високий рівень антибіотикорезистентності та непатогенності. У геномі цього штаму відсутні відомі для патогенних клінічних ізолятів ентерококів гени вірулентності. Лінекс бебі містить *B. animalis subsp. lactis*. Мікрофлора немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, первинно складається з цих бактерій, та вони вважаються важливими у ранній період розвитку немовляти [35, 133].

Мутафлор. Непатогенний штам *E. coli Nissle 1917* використовується в Європі в якості ліцензованого пробіотичного препарату для лікування хронічних запальних, інфекційних і функціональних захворювань кишківника впродовж майже 90 років. За даними сучасних наукових досліджень *E. coli* штам *Nissle 1917*, який входить в склад препарату

Мутафлор, має виражені колонізуючі властивості, проявляючи ознаки мукотрофного кишкового мікроорганізму з довгим періодом елімінації, що обумовлює його успішне використання в амбулаторній та клінічній практиці [48, 153, 235].

Про-Симбіофлор. Діюча речовина препарату Про-Симбіофлор – це бактеріальний лізат двох видів бактерій – *Enterococcus faecalis* та *E. coli* (які є частиною здорової флори кишківника людини), що отримується шляхом руйнування цих видів бактерій [35].

Як було зазначено вище, одним із критеріїв ефективності ПБ є їх кількісний склад. Дані проведеного аналізу ПБ за кількісним вмістом мікроорганізмів представлений в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Кількісний вміст бактерій в ПБ

Назва ПБ	Кількість мікроорганізмів*	Назва ПБ	Кількість мікроорганізмів
Ентерожерміна	2×10^9 КУО	Лінекс	$1,2 \times 10^7$ КУО
Ентерожерміна форте	4×10^9 КУО	Лінекс форте, Лінекс бебі	1×10^9 КУО
Ентерол	250 мг	Мутафлор	$2,5-25 \times 10^9$ КУО
Йогурт	2×10^9 або 4×10^9 КУО	Нормагут	250 мг
Лактовіт форте	120 млн спор	Про-симбіофлор	$1,5-4,5 \times 10^7$ в 1 мл
Лацидофіл	2×10^9 КУО		

* - кількісний вміст бактерій, вказаний на одну дозу ЛЗ

Для забезпечення функціональних властивостей ПБ рівень життєздатних клітин в препараті повинен складати не менше 10^6 КУО протягом всього терміну придатності. На теперішній час спостерігається тенденція до збільшення цього показника до 10^7 КУО [71]. Висвітлені в таблиці 3.5 дані свідчать, що кількісний вміст бактерій у всіх ПБ перевищує мінімальні граничні показники, необхідні для забезпечення лікувального ефекту.

Хоча, слід відмітити, що у дослідженнях з перевірки якості окремих ПБ, встановлено, що частина не вміщує кількості живих мікроорганізмів, заявлених на упаковці або життєздатність мікроорганізмів не зберігається

при проходженні через ШКТ людини [169]. Проведені дослідження вказують на необхідність запровадження більш обов'язкових суворих процедур контролю якості для пробіотичних продуктів, призначених для конкретних клінічних ситуацій і для використання в уразливих групах, таких як діти [199].

ПБ з групи ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку представлені у формі капсул, суспензії оральної та порошку для оральної суспензії, порошку для оральних розчинів (рис. 3.6).

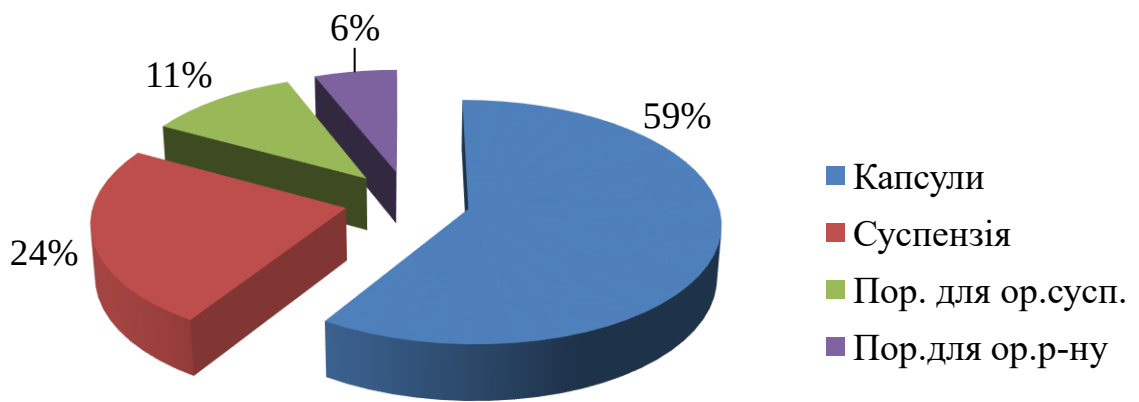


Рис. 3.6. Розподіл асортименту ПБ з групи ЛЗ за формами випуску

За отриманими даними основною формою випуску ПБ є капсули (59%). Безумовною перевагою капсульних форм ПБ є зручність зберігання. Вони можуть зберігатися, в основному, при температурі до $+25^{\circ}\text{C}$. Тому капсульні форми препаратів мають більш широке застосування, наприклад для профілактики та лікування діареї мандрівника. У формі суспензії оральної випускаються 24% ПБ; порошку для приготування оральної суспензії – 11%; порошку для приготування розчину – один ПБ (6%).

При проведенні аналізу ПБ з групи ЛЗ за країнами-виробниками встановлено, що всі вони закордонного виробництва (рис. 3.7).

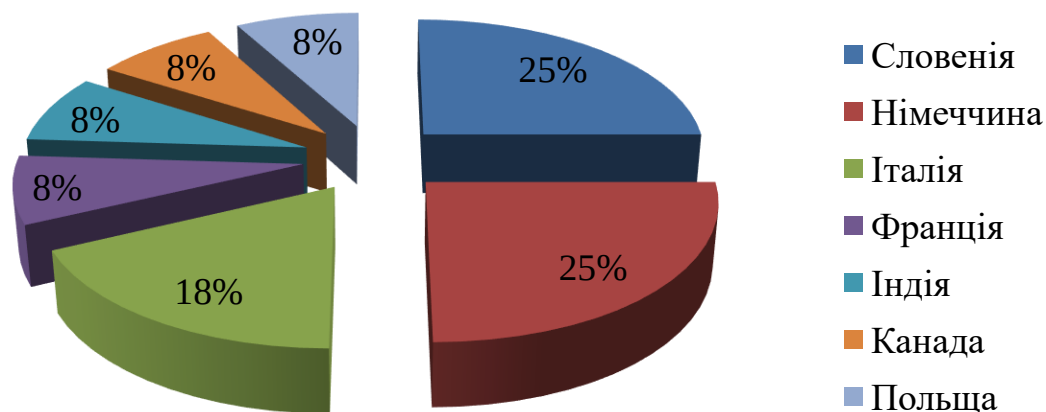


Рис. 3.7. Розподіл ПБ з групи ЛЗ за країнами-виробниками

Український ринок ПБ з групи ЛЗ, представлений сімома іноземними країнами-виробниками, такими як Німеччина (Мутафлор, Нормгут, Просимбіофлор), Словенія (Лінекс, Лінекс бебі, Лінекс форте), Італія (Ентерожерміна, Ентерожерміна форте), Канада (Йогурт), Франція (Ентерол), Польща (Лацидофіл) та Індія (Лактовіт форте).

У 2020 р. українські виробники ПБ повністю зникли з сегменту ринку ЛЗ, хоча, у 2018 р. третина ПБ групи ЛЗ була представлена українськими виробниками [158]. У 2019 р. на вітчизняному ринку ПБ групи ЛЗ були презентовані лише одним українським підприємством – ПрАТ «Біофарма», яке загалом виробляє 12 ПБ, з них 3 були раніше зареєстровані як ЛЗ. Це Біфідумбактерин-Біофарма, Лактобактерин-Біофарма та Біфікол, інші – як ДД [12]. За період 2010-2019 рр. ПБ групи ЛЗ були представлені на фармацевтичному ринку України, окрім ПрАТ «Біофарма» і іншими вітчизняними фірмами-виробниками: ПАТ «Фармстандарт-Біолік», ДП «Ензим», ТзОВ «Астрафарм» та ТзОВ «О.Д. Пролісок» [153]. На теперішній час більшість ПБ, які випускалися цими підприємствами у формі ЛЗ, надалі присутні на фармацевтичному ринку, але у формі ДД. Необхідно відзначити,

що ПБ вітчизняного виробництва розробляються з врахуванням особливостей функціонування ШКТ, умов харчування і стану природної мікрофлори кишківника людини, яка проживає на території України, що впливає на їх споживчі переваги на вітчизняному ринку [27].

ПБ вважаються препаратами, які мають високий профіль безпеки (GRAS статус) [210]. Цей факт дозволив ПБ присвоїти безрецептурний статус. Лише Мутафлор, що вміщує *E. coli* штам Nissle 1917, відпускається за рецептом лікаря [85].

За результатами аналізу ринку ПБ з групи ЛЗ, нами розроблений асортиментний контур цього сегмента фармацевтичного ринку (рис. 3.8).

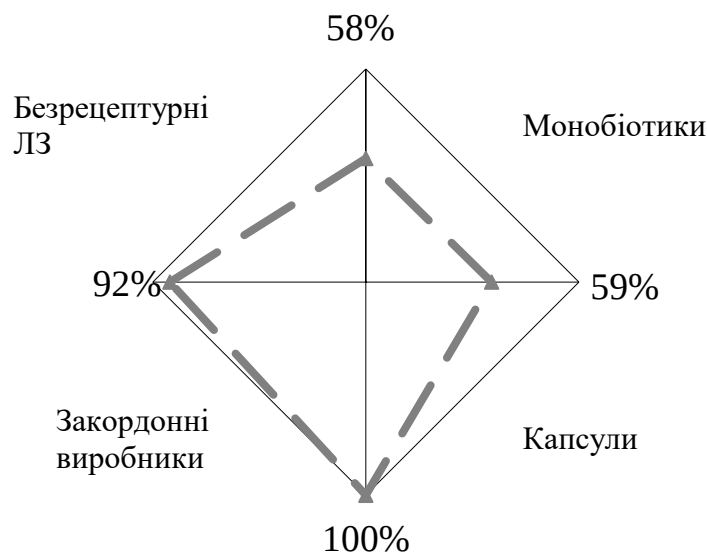


Рис. 3.8. Асортиментний макроконтур ПБ з групи ЛЗ

Макроконтур асортименту ПБ має наступні характеристики:

- – по складу – це, в основному, монокомпонентні ЛЗ – монобіотики – 58% асортименту;
- випускаються, переважно, в капсулах – 59%;

- – виробляються за кордоном – 100%, в основному, в Німеччині (25%) та Словенії (25%);
- – відпускаються з аптечного закладу без рецепту лікаря – 92%.

Отже, станом на 1 січня 2020 року зареєстровано 12 ПБ з групи ЛЗ. За період 2010-2020 роки спостерігається суттєве зменшення кількості ПБ з групи ЛЗ. Аналіз даних ДР ЛЗ дозволив визначити структуру фармацевтичного ринку ПБ з групи ЛЗ.

3.2 Порівняльний аналіз сегментів ринків пробіотиків з групи лікарських засобів в Україні, Республіках Білорусь та Польща

Ми проаналізували асортимент ПБ з групи ЛЗ, які зареєстровані в РБ [120], як одного із представників пострадянського простору та РП [249], як члена Євросоюзу, а також порівняли їх з відповідним сегментом українського фармацевтичного ринку.

Встановлено, що станом на 01.01.2020 р. в Реєстр ЛЗ РБ включено 16 ТН ПБ (18 – з урахуванням різних дозувань і фасувань), з них 6 – білоруського виробництва (додаток Г). Білоруські виробники представлені монобіотиками Бактолакт (пор. д/приг. сусп.), Діалакт (пор. ліоф.) та Лактобацилін (пор. д/приг. сусп.), що вміщують *L. acidophilus*, Біфідумбактерин сухий (пор.д/приг.сусп.) двох виробників (містять *B. bifidum*) та Біофлор (р-н) (містить *E. coli* M 17).

У таблиці 3.6 наведено ПБ з групи ЛЗ, які зареєстровані в Україні та в РБ.

Виявлено, що спільними для українського та білоруського фармацевтичного ринку ПБ є ЛЗ Ентерол, Ентерожерміна та Ентрожерміна форте, Лінекс та Лінекс форте. Ці ЛЗ в Україні і РБ зареєстровані у тих же ЛФ з відмінністю кількостей одиниць доз в 1 упаковці.

Асортимент ПБ групи ЛЗ
(спільні для фармацевтичного ринку України та РБ)

№ з/п	Назва ПБ	ЛФ		Виробник		Заявник	
		Україна	РБ	Україна	РБ	Україна	РБ
1	Лінекс	Капс. № 32, фл.		Lek d.d. (виробництво in bulk, пакув.; випуск серії), Словенія	Lek d.d., Словенія	Сандоз Фарма-сьютікалз д.д., Словенія	Lek d.d., Словенія
		Капс. № 16, або 32					
		Капс. № 48	Капс. № 16, фл.				
2	Лінекс форте	Капс. № 7					
		Капс. № 14, № 28					
3	Ентеро жерміна	Капс. № 12, № 24		Лабораторії Юнітер, Франція Санофі С.п.А., Італія	Sanofi-Aventis S.p.A., Італія	ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", Україна	Sanofi-Aventis S.p.A., Італія
		Сусп.ор. № 10					
		Сусп. ор. № 20	-				
		Пор. для сусп. ор. №10					
4	Ентеро жерміна форте	Сусп. ор. № 10		Санофі С.п.А., Італія			
		Сусп. ор. № 20	-				
5	Ентерол	Капс. 250мг в фл. № 10, 30		Біокодекс, Франція		Біокодекс, Франція	
		Капс. по 250 мг № 20, 50	-				
		Пор. для ор. заст. по 250 мг, № 10	Пор. для приг. сусп. 100мг № 10, 14, 20, 50				

Аналіз реєстру ЛЗ РП дозволив установити, що він містить 7 ТН ПБ (12 – з урахуванням різних дозувань і фасувань). Перелік зареєстрованих в Польщі ПБ з групи ЛЗ наведений у додатку Д.

Встановлено, що на польському фармацевтичному ринку зареєстровані, в основному, монобіотики, в склад яких входять лактобактерії (Lacidofil, Lacteol Fort, Lakcid, Lakcid forte та Lakcid L) і Enterol 250, що вміщує *Saccharomyces boulardii* та лише один комбінований ПБ Trilac, який, крім лактобактерій, містить біфідобактерії.

Польські виробники є власниками реєстраційних посвідчень на 4 ЛЗ: Lakcid, Lakcid forte та Lakcid L, які відрізняються за кількісним вмістом лактобактерій (виробник Biomed-Lublin) та Lacidofil (виробник Takeda Pharma Sp. z o.o.). Інші ЛЗ є імпортного виробництва.

У таблиці 3.7 наведено ПБ з групи ЛЗ, які зареєстровані як в Україні, так і в РП.

Таблиця 3.7

Асортимент ПБ з групи ЛЗ (спільні для України та РП)

№ з/п	Назва ПБ	ЛФ		Виробник		Заявник	
		Україна	РП	Україна	РП	Україна	РП
1.	Ентерол	пор. № 10; капс. № 10	пор. № 10, 20; капс. № 10, 20, 50	Biocodex, Франція			
2.	Лацидофіл	капс. № 20	капс. № 20, 60, 200	Ляльман Хелс Со- люшинз Інк. (ви- робництво in bulk), Канада Такеда Фарма Сп. з о.о. (первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Польща	Takeda Pharma Sp. z.o.o, PL	Ляль- ман Хелс Солю- шинз Інк., Канада	Lalle- mand S.A.S

Спільними для українського та польського ринку ПБ групи ЛЗ, є лише два препарати (Ентерол та Лацидофіл), причому первинна та вторинна упаковка Лацидофілу канадського виробництва, зареєстрованого в Україні, здійснена в Польщі.

При проведенні аналізу динаміки вітчизняного та польського ринку ПБ за 2010 та 2020 роки встановлено, що польський фармацевтичний ринок ПБ є більш стабільним. Нами досліджено, що в РП асортимент цієї групи ЛЗ розширився завдяки лише одному ПБ – Lacteol Fort 340 mg, на відміну від України, де асортимент ПБ з групи ЛЗ зменшився більше, ніж вдвічі [27, 137].

У таблиці 3.8 наведені зведені результати порівняльного аналізу ринку ПБ з групи ЛЗ України, РБ та РП станом на 01.01.2020 р.

Таблиця 3.8

**Порівняльний аналіз асортименту ПБ групи ЛЗ,
зареєстрованих в Україні, РБ та РП за АТХ класифікацією**

Група за 5 рівнем АТХ класифікації	Кількість ПБ		
	Україна	РБ	РП
A07 F A 01 Лактобактерії	3 (3)*	4 (4)	6 (9)
A07 F A 02 Сахароміцети буларді	2 (3)	1 (2)	1 (3)
A07 F A 10 ** Інші	4 (5)	10 (11)	
A07 F A 50 ** Інші мікроорганізми, комбінації	1 (1)	-	-
A07 F A 51 Лактобактерії, комбінації	1 (3)	-	-
A07 E F 01 <i>Escherichia coli</i> , штам Nissle 1917	1(2)	1 (1)	-
Всього	12 (17)	16 (18)	7 (12)

Примітка: в дужках наведена кількість ЛЗ із урахуванням різних дозувань і фасувань

Як свідчать дані, наведені в табл. 3.8, найбільша кількість ПБ з групи ЛЗ, зареєстрована в РБ. В свою чергу, в Україні зареєстровано ПБ з більшої кількості груп за 5 рівнем АТХ класифікації.

Індекс асортиментної залежності від імпорту (відношення кількості заявлених ТН іноземних ЛЗ певної групи чи підгрупи до загальної кількості зареєстрованих ТН цієї групи чи підгрупи в країні на конкретну дату), який

використовується для характеристики політики держави щодо ПБ, для України становить 100%, РБ – 62%, РП – 43%. Слід зазначити, що в РБ 25% становлять ПБ російського виробництва, які донедавна були зареєстровані і в Україні (Лактобактерин і Біфідумбактерин – виробник ФГУП «НПО «Микроген», Біфідумбактерин – ЗАТ «Партнер»)) (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Співвідношення вітчизняних та імпортованих ПБ з групи ЛЗ в Україні, РБ та РП

Таким чином, в РБ, в порівнянні з Україною і РП, більш наповнений ринок ПБ з групи ЛЗ за кількістю ТН. Для України характерна повна імпортозалежність ринку ПБ з групи ЛЗ та більша різноманітність мікроорганізмів, які входять до складу цих препаратів. Ринок ПБ РП є більш стабільним, у порівнянні з відповідним сегментом українського фармацевтичного ринку.

3.3 Дієтичні добавки з пробіотиками в структурі фармацевтичного ринку України

Необхідно зазначити, що ДД – категорія спеціальних харчових продуктів і одна з асортиментних груп товарів, які мають право

реалізовувати аптечні заклади та їх структурні підрозділи [89]. Так звані БАДи (біологічно активні добавки – широковживаний та загальноприйнятий термін, який, проте, не закріплений у законодавчому порядку) з'явилися на вітчизняному ринку приблизно в середині 90-х років минулого століття. Регулювання їх обігу в Україні почалось із прийняттям у 1998 році Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів», у якому вперше окремо було виділено спеціальні харчові продукти та дано визначення їх трьох категорій: ДД, харчовий продукт для спеціального дієтичного споживання та функціональний харчовий продукт [26].

Дослідження фармацевтичного сегмента ринку ДД мікробіологічного походження нами започатковано в 2012 р. [25]. Як свідчать дані проведеного дослідження за період 2002-2012 рр. в Україні, у Реєстр спеціальних харчових продуктів, який вівся на сайті МОЗ, було внесено 127 ДД з ПБ [73]. Відповідно до нової редакції Закону України «Про основні вимоги до безпеки і якості харчових продуктів» державна реєстрація таких засобів не передбачена.

У 2011 р. в онлайн довіднику «Компедіум – лікарські препарати» [55] з'явилась рубрика «Класифікація дієтичних добавок до їжі», яка на той час містила 11 класифікаційних груп. На теперішній час кількість груп збільшилася до 16. Класифікація складається з двох рівнів та схожа з АТХ класифікацією ЛЗ: 1-й рівень – це анатомічна група органів і систем (наприклад, «08 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення»), 2-й рівень розподілу – за складом або механізмом дії (наприклад, «8.5 Дієтичні добавки, які сприяють нормалізації і підтриманню нормальної мікрофлори кишечника»). Всього до цієї рубрики, станом на травень 2012 р., входила лише 61 позиція [26]. На сьогодні кількість ПБ, включених до рубрики ДД, суттєво збільшилася. Сукупність ДД з ПБ в довіднику «Компедіум – лікарські препарати» у січні 2020 р. містила 169 позицій. ДД з ПБ включені до 3-х різних груп, найбільша

кількість продуктів – у групі «8.5. Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації та підтримці нормальної мікрофлори кишківника» (рис. 3.10).

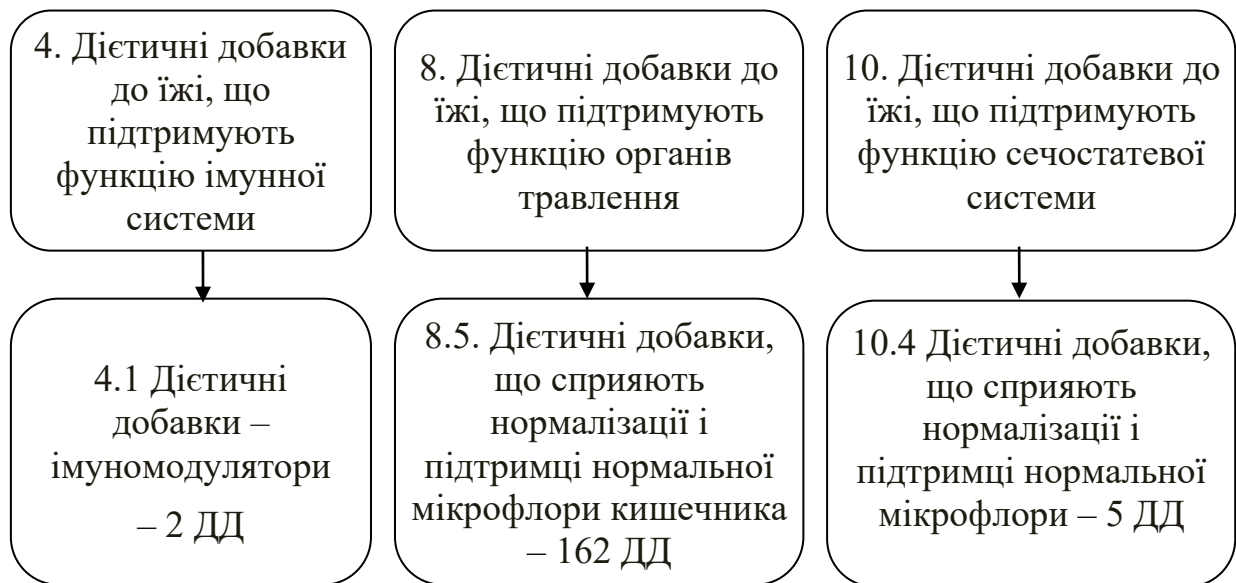


Рис. 3.10. ПБ з групи ДД за довідником «Компендіум – лікарські препарати»

При аналізі асортименту ПБ групи ДД ми виявили, що на відміну від ПБ групи ЛЗ, деякі з них є спеціально розробленими для дітей. Їхніми перевагами є: наявність необхідних видів бактерій, зручна ЛФ (порошок, краплі, жувальні таблетки), смак (відсутній або приємний для використання дітьми). Новонародженим можна приймати ПБ у формі порошку чи суспензії, які є зручними у дозуванні маленьким дітям, а вже з 3-річного віку можна використовувати капсули, попередньо розчинивши їхній вміст у рідині чи ковтати запиваючи водою [140].

Так, Лактіале має чотири форми випуску, які розраховані на різні вікові групи пацієнтів:

- Лактіале GG (розчин оральний) – для дітей з народження і дорослих;
- Лактіале малюк формула (порошок) – для дітей від 6 місяців;
- Лактіале (порошок) – для дітей з 2 років;
- Лактіале (капсули) – для дорослих і дітей з 12-ти років.

Лактіале GG – монобіотик (містить *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103)), Лактіале (пор., капс.) та Лактіале малюк формула – синбіотики, які містять комплекс семи найважливіших корисних бактерій – біфідобактерій, лактобактерій та стафілокока, які в нормі присутні в мікрофлорі кишківника здорової людини та поживне середовище для їх росту – фруктоолігосахариди. Лактіале малюк формула та Лактіале (пор.) містять *B. infantis*, притаманну нормофлорі дітей молодшого віку. Склад цих ПБ сприяє більш ефективному впливу на мікробіоценоз кишківника дитини, кращій адгезії біфідобактерій, властивих нормофлорі дітей молодшого віку, підвищенню пристінкового імунітету і колонізаційної резистентності епітелію [55].

Фармацевтична фірма Ферросан (Данія), яка виробляє Біфіформ (до 25.10.2016 р. був зареєстрований в Україні як ЛЗ), є також виробником адаптованих до дитячого віку ДД Біфіформ бебі, Біфіформ лактоплюс та Біфіформ плюс [55].

Порівняльний склад препаратів під ТН Біфіформ наведений у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Порівняльний склад ПБ

№ з/п	Назва ПБ	Склад	Вікові обмеження до застосування
1.	Біфіформ лактоплюс	1 капсула містить <i>L. acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>B. lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04 – $2,5 \times 10^9$	з 3 років
2.	Біфіформ бебі	<i>B. BB-12</i> – 10^9 КУО; <i>S. thermophilus</i> TH-4 TM – 10^8 КУО	з народження
3.	Біфіформ плюс	1 капсула містить <i>L. acidophilus</i> NCFM [®] , <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi-07, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bl-04 – $2,5 \cdot 10^9$ КУО	з 2-х років

Слід зауважити, що Біфіформ бебі не містить лактози, тому його можна використовувати для нормалізації мікрофлори кишківника дітей з її непереносимістю.

Краплі БіоГая застосовують при відновленні мікрофлори кишківника з перших днів життя. Препарат виготовлений на основі *L. reuteri* – природнього мікроорганізму ШКТ людини та тварин. Цей мікроорганізм вважається одним з аутохтонних видів *Lactobacillus* у людини. Для виробництва БіоГая використовується штам *L. reuteri*, виділений з молока матерів, які годують груддю. Живі *L. reuteri* знаходяться в препараті в активному стані та здатні до росту в ШКТ вже через 2 год після потрапляння до організму [55].

Препарат Према для дітей містить мікроінкапсульовані *L. rhamnosus* LGG, клітини пробіотичних бактерій покриваються мукополісахаридною плівкою. Він рекомендований для вживання з першого місяця життя. В препарат Према для дітей ДУО введена *B. breve* BR03 [55].

Ацидолак Юніор – синбіотик, який містить штами пробіотичних бактерій *B. BB-12*, а також живильне середовище для їх життєдіяльності – фруктоолігосахариди. Унікальність цього продукту полягає в тому, що одне саше містить більшу кількість (4 млрд) пробіотичних бактерій, ніж інші препарати, що використовуються в даній категорії, для корекції дисбіозу в дитячому віці. Штам бактерій *B. BB-12* виробляє компанія «Christian Hansen» (Данія), Виробництво готового продукту здійснюється в Бельгії компанією «Enestia Belgium» відповідно до належної виробничої практики (GMP). Ацидолак Бебі містить штам пробіотичних бактерій *B. BB-12*, який найбільш адаптований до організму дітей і рекомендований до застосування дітям з 1-го року життя. Препарат не містить білок коров'ячого молока та сахарозу, тому може застосовуватися дітьми з підвищеною чутливістю до молока та хворим на цукровий діабет [55].

Становлення кишкової мікрофлори у дітей має свої особливості. У дітей 1-го року життя переважають біфідобактерії з низькою ферментативною активністю стосовно вуглеводів (вони утилізують тільки

лактозу й прості цукри). Це *B. bifidum*, *B. parvulorum*, *B. breve*, *B. infantis*. З появою в харчуванні безмолочних продуктів з'являються *B. adolescents*, *B. longum*, стійкі до кислого середовища шлунка. Спектр біфідобактерій у дітей старшого віку й дорослих представлений видами *B. adolescents*, *B. longum*, *B. bifidum*. Тому призначення таких ПБ, як Біон 3, Сорбекс Малюк, Лактіале (капс.) та інших препаратів, що містять *B. adolescents*, *B. longum*, у дітей 1-го року життя, особливо, першого півріччя і тих, які перебувають на природному вигодовуванні, ймовірно, не є фізіологічним [140].

Застосування ПБ має бути диференційованим в залежності не тільки від віку дітей, а й їх конституційних особливостей, наявності тих чи інших захворювань (табл. 3. 10) [7, 131, 147, 190].

Таблиця 3.10

**Диференційоване застосування ПБ
в залежності від захворювання дитини**

Захворювання	Тип бактерій/Додаткові компоненти	ПБ
Діти з алергічними станами	Лактобацили (<i>L. plantarum</i>) корегують клітинний імунітет, що лежать в основі алергічних імунопатій	Опефера
Діти, які часто хворіють на респіраторні захворювання	<i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. lactis</i> сприяють підвищенню клітинного імунітету, пов'язаного зі зниженням рівня CD4-лімфоцитів	Лацидофіл, Лінекс, Опефера, Ротабіотик, Симбітер, Пробіолог, Лактомун
Діти з анемією	Вітаміни В ₁₂ та фолієву кислоту доцільно призначати дітям, які мають ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпотрофії, з огляду на білковостимулювальну дію вітаміну В ₁₂ , враховуючи, що корисні бактерій покращують всмоктування вітамінів	Лактовіт форте
Діти з легким перебігом ротавірусного ентериту	Існують дані, які свідчать про ефективність штамів <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> для лікування легкого перебігу ротавірусного ентериту в дітей	Йогурт, Йогурт Розель, Біогая, Лактостар, Лацидокап, Опефера, Према для дітей

Деякі з ПБ містять лактозу й/або суху сироватку, вершки (Йогурт, Пробіфор). Це треба врахувати призначаючи ПБ дітям, в яких є непереносимість коров'ячого молока. Вживання таких препаратів може спричинити алергічне ураження кишківника, шкіри і більш важкі системні алергічні реакції в дітей з алергічною аномалією конституції або вже реалізованими алергічними захворюваннями. Такі ускладнення можуть розвиватися також в осіб з вродженою або набутою (після перенесеної гострої кишкової інфекції, у разі дисбактеріозу 2-го, 3-го ступеня) лактазною недостатністю [131].

Окрему нішу в структурі аптечного асортименту продуктів з ПБ займають спеціальні адаптовані суміші з ПБ. Якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, то у складі мікрофлори кишківника переважає захисна флора – біфідо- та лактобактерії [56, 140]. При неможливості чи недостатності грудного вигодовування дитина має бути забезпечена харчуванням, яке максимально наближене до грудного молока. Внаслідок розширення наукових знань у галузі фізіології розвитку дитини й її харчування, а також із появою нових сучасних методів аналізу та технологій харчової промисловості, були створені суміші, максимально наближені, за складом всіх харчових компонентів і властивостями, до грудного молока (рис. 3.11) [101, 111].

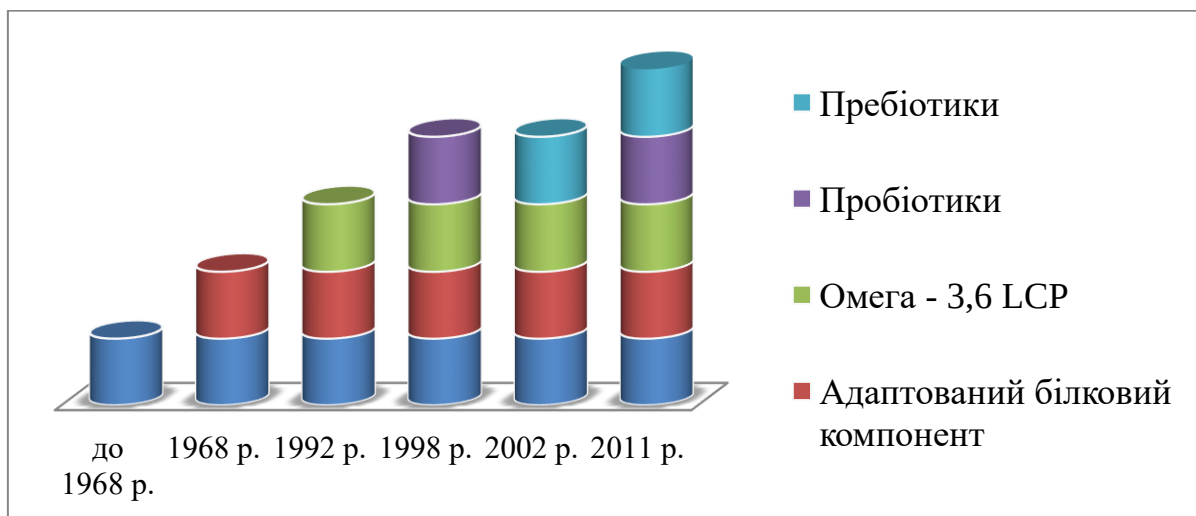


Рис. 3.11. Етапи наближення складу молочних сумішей до грудного молока

В таблиці 3.11 наведені дані про адаптовані молочні суміші з ПБ, призначені для профілактичного та лікувального харчування новонароджених дітей. Ці суміші можна реалізовувати через аптечну мережу [123].

Таблиця 3.11

**Вітчизняний асортимент адаптованих молочних сумішей з ПБ,
дозволених для реалізації через аптечну мережу**

Назва суміші	Фірма - виробник	Вміст ПБ	№ санітарно-епідеміологічного висновку
Продукт молочний сухий «Беллакт»	ВАТ «Беллакт», Республіка Беларусь	<i>B.lactis BB 12</i>	№ 05.03.02-03/22546 від 14.04.2008 р.
Суша молочна суміш «Сімілак Преміум 1»	«Арла фудс амба Арінко», Данія	<i>B.lactis BB 12</i>	№ 05.03.02-03/126942 від 19.12.2012 р.
Сімілак НеоШур	«Ебботт Лебораторіз С.А.», Іспанія	<i>B.lactis BB 12</i>	№ 05.03.02-03/82420 від 16.08.2012 р.
Суміш молочна суха Nutrilon 1	Nutricia Cuijk B.V., Нідерланди	Закваска (молочнокислі бактерії, біфідобактерії)	№ 05.03.02-03/5270 від 05.02.2013 р.
Молочна суміш Nutrilon Кисломолочний 1		Закваска (молочнокислі бактерії, біфідобактерії)	№ 05.03.02-03/112025 від 15.11.2012 р.

Отже, на українському фармацевтичному ринку широко представлені ПБ у формі ДД, в структурі яких окремий сегмент займають ПБ для дітей. При застосуванні ПБ в педіатрії необхідно використовувати підхід з урахуванням віку дитини, її конституційних особливостей та захворювань.

3.4 Дослідження цінової кон'юнктури ринку пробіотиків

Дослідження цінової кон'юнктури дозволяє відтворити стан розвитку конкретного сегменту ринку в динаміці та у конкретний період, а також визначити його тенденції та перспективи розвитку. Нами проведено аналіз цінової кон'юнктури вітчизняного ринку ПБ за період 2012-2019 рр. Об'єктом

дослідження були пропозиції оптових постачальників фармацевтичної продукції, середньозважена роздрібна ціна на ПБ, які були представлені в програмному комплексі «Аптека», а також ціни на ПБ в окремих аптеках [25, 152]. Середньозважена роздрібна вартість ЛЗ – це середня ціна продажу ЛЗ в аптечних установах України з урахуванням обсягу їх реалізації за поточний період [55].

Для аналізу цінових характеристик ЛЗ, що вміщують ПБ ми використовували наступні показники та коефіцієнти, які характеризують соціально-економічну доступність цих препаратів: середня, мінімальна заробітні плати, курс долара щодо гривні, коефіцієнти ліквідності ціни (K_{liq}) та адекватності платоспроможності.

Необхідно зазначити, що ПБ не внесені в Національний перелік основних ЛЗ, отже ціни на ПБ при їх відпуску амбулаторним хворим не підлягають державному регулюванню і встановлюються аптекою самостійно [47].

При відпуску ЛЗ за бюджетні кошти заклади і установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів, закупають ЛЗ за цінами, які не перевищують рівня задекларованих оптово-відпускних цін з урахуванням податків та зборів [46]. У табл. 3.12 наведені ПБ, на які задекларовані оптово-відпускні ціни станом на 01.01.2020 р [122].

Таблиця 3.12

Перелік ПБ, ціни на які внесені в реєстр оптово-відпускних цін

Код за АТХ класифікацією	Назва ПБ, ЛФ	Задекларована оптово-відпускна ціна, грн.
A07F A01	Лацидофіл капс. № 20	166,45
	Лінекс форте, капс. № 7	113,00
	Лінекс форте, капс. № 14	216,00
A07F A02	Нормагут, капс. № 10	124,95
A07F A02	Лінес бебі, пор. д/ор. сусп. № 10	140,00
	Лінес бебі, пор. д/ор.сусп. № 20	238,00
A07F A51	Йогурт, капс. 2 млрд. № 15	46,17
	Йогурт, капс. 2 млрд. № 30	74,79
	Йогурт, кап. 2 млрд. КУО № 75	112,59
	Йогурт, капс.4 млрд. КУО № 30	124,2

У таблиці 3.13 наведені дані про цінову кон'юнктуру ПБ (11 ЛЗ, 20 – з врахуванням ЛФ), оптові пропозиції були презентовані в програмному комплексі «Аптека» станом на 01.01.2017 р. Для детального аналізу цінової кон'юнктури був розрахований K_{liq} .

Кількість оптових пропозицій для кожного ПБ була різною і коливалася в межах від 2 до 10 позицій.

Враховуючи те, що оптимальне значення коефіцієнта ліквідності ціни не повинне перевищувати 0,15, ми поділили присутні на оптовому сегменті ринку ПБ на групи: 1 група – $K_{liq} \geq 0,15$; 2 група – $K_{liq} < 0,15$.

Розраховані в табл. 3.13 значення коефіцієнту ліквідності ціни свідчать про те, що більшість ЛЗ (14 ПБ) належать до групи з високим коефіцієнтом ліквідності ціни (від 0,16 до 0,67). Найвище значення K_{liq} спостерігається у Лінекс форте, капс. № 14 ($K_{liq}=0,67$). Оптимальне значення коефіцієнту ліквідності ціни характерне для шести ПБ – Ентерол (капс. № 10 та пор. 10), Лактобактерин-Біофарма (пор.д/ор.заст. 5 доз № 10), Лактовіт форте (капс. № 14), Мутафлор (капс. № 10 та сусп. № 5).

Для вивчення динаміки цін на ПБ нами були проведений порівняльний аналіз середніх закупівельних та середньозважених роздрібних цін на ПБ у 2012 (додаток Е) та 2017 рр. Для дослідження були використані дані, представлені в програмному комплексі «Аптека» у відповідні періоди.

Слід зауважити, що асортимент оптових та роздрібних цінових пропозицій ПБ у зазначені роки дещо відрізнявся і для аналізу були використані дані тільки для тих ПБ, ціни на які були представлені на фармацевтичному ринку у кожному з аналізованих періодів. Для характеристики динаміки цін був розрахований коефіцієнти росту ціни та адекватності платоспроможності (C_{as}) ЛЗ (табл.3.14).

Цінова кон'юнктура ринку ПБ групи ЛЗ

№ з/п	Назва ПБ, ЛФ	Виробник	Кількість пропозицій	Закупівельна ціна, грн.			K _{ліq}
				Ц _{мін}	Ц _{макс}	Ц _{сер}	
1.	Біфідумбактерин-Біофарма, пор. д/ор.заст.5 доз, фл. № 10	ПрАТ «Біофарма» (Україна)	5	100,21	120,96	117,76	0,21
2.	Ентерожерміна, сусп.ор., фл.5 мл № 10	Sanofi (Франція)	10	153,99	237,78	170,94	0,54
3.	Ентерожерміна, капс. № 12		7	140,51	182,40	153,01	0,3
4.	Ентерожерміна форте, сусп.ор. 5 мл у фл. № 10		2	184,00	213,70	198,50	0,26
5.	Ентерол, пор.д/ор.заст. 250 мг у пак. № 10	Biocodex, (Франція)	5	99,35	111,93	104,50	0,13
6.	Ентерол, капс. 250 мг № 10		7	97,77	107,14	103,16	0,1
7.	Йогурт, капс. 2 млрд № 15	Pharmascience (Канада)	7	47,25	68,51	53,35	0,45
8.	Йогурт, капс. 2 млрд № 30		10	63,96	92,29	68,86	0,44
9.	Йогурт, капс. 2 млрд № 75		7	104,10	149,35	116,27	0,43
10.	Йогурт, капс. 4 млрд № 30		6	121,50	168,24	132,34	0,38
11.	Лактобактерин-Біофарма пор.д/ор.заст. № 10	ПрАТ «Біофарма» (Україна)	2	76,10	78,49	77,30	0,04
12.	Лактовіт форте, капс. № 14	Mili Healthcare (Великобританія)	5	70,56	77,66	73,84	0,1
13.	Лактовіт форте, капс. № 28		7	141,24	208,68	164,02	0,48
14.	Лінекс, капс. № 16	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	9	80,89	119,45	89,68	0,48
15.	Лінекс, капс. № 32		6	157,62	224,7	177,1	0,43
16.	Лінекс форте, капс. № 7		4	92,43	133,75	105,15	0,45
17.	Лінекс форте, капс. № 14		8	188,97	315,65	255,29	0,67
18.	Мутафлор, сусп.оральн.1 мл, №5	Ardeypharm (Німеччина)	3	335,9	366,67	349,83	0,09
19.	Мутафлор, капс. № 20		2	360,86	361,86	361,36	0,003
20.	Нормагут, капс. № 10		6	85,35	119,58	93,49	0,4

Таблиця 3.14

Порівняльний аналіз цін на ПБ групи ЛЗ (2012 р. та 2017 р.)

№ з\п	Назва ПБ, ЛФ	Виробник	К-ть оптових пропозицій		Середня закупівельна ціна, грн.			Середньозважена роздрібна ціна, грн.			C _{as}	
			2012 р.	2017 р.	2012 р.	2017 р.	К _p	2012 р.	2017 р.	К _p	2012 р.	2017 р.
1.	Біфідумбактерин-Біофарма, пор.д/ор. заст., 5 доз, фл. №10	ПрАТ «Біофарма» (Україна)	5	5	39,82	117,76	2,96	44,10	126,08	2,86	1,6	3,9
2.	Ентерожерміна, сусп.ор., фл. 5 мл № 10	Sanofi (Франція)	6	10	73,98	170,94	2,31	77,36	180,41	2,33	7,2	5,6
3.	Ентерожерміна, капс. № 12		4	7	64,98	153,01	2,35	-	172,76	-	-	5,4
4.	Ентерол, пор.д/ор.заст., пак. №10	Biocodex (Франція)	7	5	45,12	104,5	2,32	52,07	121,97	2,34	4,9	3,8
5.	Ентерол, капс. №10		8	7	41,43	103,16	2,49	48,28	119,04	2,47	4,5	3,7
6.	Йогурт Розель, капс. № 30	Institut Rosell (Канада)	3	-	19,80	-	-	24,75	77,09	3,11	2,3	2,4
7.	Йогурт Розель, капс. № 75		4	-	33,62	-	-	39,26	126,15	3,21	3,7	3,9
8.	Йогурт Розель, капс. № 100		4	-	31,60	-	-	37,08	110,92	2,99	3,5	3,5
9.	Лактобактерин-Біофарма, пор.д/ор.заст. 5 доз № 10	ПрАТ «Біофарма» Україна	6	2	33,23	77,3	2,33	39,64	99,14	2,5	3,7	3,1
10	Лацидофіл, капс. № 20	Lallemand Health Solutions (Канада)	5	-	43,34	-	-	52,26	260,19	4,98	4,5	8,1
11	Лінекс, капс. № 32	Sandoz Pharmaceuticals (Словенія)	10	6	40,68	177,1	4,35	45,56	183,94	4,04	4,2	5,7
Середнє значення							2,73 (на імпортні ЛЗ – 2,76)			3,08 (на імпортні ЛЗ – 3,18)	4,01	4,46

За даними таблиці 3.14 можна стверджувати, що за досліджуваний період ціни (закупівельні та роздрібні) на постійні ринкові позиції ПБ зросли, орієнтовно, втричі, причому як на ЛЗ вітчизняного, так і закордонного виробництва. Найбільший ріст середньої закупівельної ціни спостерігається на Лінекс (капс. № 32) ($K_p=4,35$), середньозваженої роздрібної ціни – на Лінекс (капс. № 32) ($K_p=4,04$) та Лацидофіл ($K_p=4,98$).

Лінекс – один із ПБ, ціни на які зросли найбільш суттєво, неодноразово займав топові місця в рейтингах ЛЗ за об'ємом інвестицій в рекламу, за сумарною кількістю згадувань лікарів та фармацевтів про промоцію медичних представників та рекламних брендів ЛЗ за об'ємом аптечних продаж в грошовому вираженні згідно з даними досліджень Helicopter view, при підготовці матеріалів яких були використані дані аналітичної системи досліджень ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research», дані дослідження телевізійної аудиторії, надані Індустріальним телевізійним комітетом, а також дослідження Всеукраїнської рекламної коаліції і комунікаційної групи Dentsu Aegis Network Ukraine (табл. 3.15) [2, 115-118, 124].

Таблиця 3.15

Рейтинг Лінексу

Характеристика рейтингу	Місце в рейтингу за роками			
	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
№ з/п за об'ємом інвестицій в рекламу	11	18	5	4
№ з/п за кількістю згадувань лікарів та фармацевтів про промоцію медичних представників	-	6	9	15
№ з/п за об'ємом аптечних продаж в грошовому вираженні	11	16	12	12

Ми проаналізували тенденцію росту цін на ПБ за 2012-2017 рр. в залежності від росту середньої та мінімальної заробітних плат, а також курсу долара США щодо гривні [98, 99] (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Соціально-економічні показники України в 2012 р. та 2017 р.

Показник	2012 р.	2017 р.	K_p
Середня заробітна плата, грн.	2752,95	6273,45	2,28
Мінімальна заробітна плата, грн.	1073	3200	2,9
Курс гривні до долара	7,9898	27,190858	3,4

Середнє значення K_p роздрібних цін на ПБ (3,08) є вище за K_p мінімальної (2,9) та середньої (2,28) заробітної плати, а K_p закупівельних цін (2,73) – за K_p середньої заробітної плати, що свідчить про зменшення економічної доступності цієї групи препаратів для населення. Водночас K_p курсу долара (3,4) є вищим за K_p цін (закупівельних і роздрібних), в т.ч. на імпорتنі ПБ.

Одними із відносних показників соціально-економічної доступності ЛЗ є коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$). Вважається, що чим нижче значення $C_{a.s.}$, тим доступніша ціна на зазначений ЛЗ для населення.

У таблиці 3.14 наведені розраховані значення коефіцієнта платоспроможності ($C_{a.s.}$). $C_{a.s.}$ для Ентерожерміни (сусп.), яка характеризується найменшим зростанням ціни за аналізований період, зріс і становив 7,2 у 2012 р. та 5,6 у 2017 р, отже він став доступніший для населення. $C_{a.s.}$ для Лацидофілу (капс.), ціна на який за досліджуваний період зросла найбільш суттєво, становив у 2012 р. – 4,9, а у 2017 р. – 8,1. Ці дані свідчать про це, що Лацидофіл став значно менш доступним (в 1,65 рази).

За середнім значенням $C_{a.s.}$ для досліджуваної сукупності ПБ можна стверджувати тенденцію зменшення їх доступності для населення за досліджуваний період.

Для порівняння економічної доступності ПБ в Україні та РП станом на 31.12.2019 р. було встановлено роздрібні ціни [55, 97, 174, 222] та

проведений розрахунок $C_{a.s.}$ для ПБ, які зареєстровані в обох країнах в аналогічному дозуванні – Ентерол 250 та Лацидофіл (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Доступність ПБ в Україні та в Польщі

Назва ПБ, ЛФ	Середня роздрібна вартість		Мінімальна заробітна плата		$C_{a.s.}$	
	Україна, грн	Польща, злоті	Україна, грн	Польща, злоті	Україна	Польща
Ентерол 250, пор. д/орал. заст. № 10	136,88	18,49	4173	2250	3,28	0,82
Лацидофіл капс. № 20	184,34	11,45			4,42	0,5

Як свідчать дані табл. 3.17, Ентерол 250 та Лацидофіл є набагато доступнішими для населення в РП, ніж в Україні. C_{as} для Ентеролу 250 в 3,4 рази більший в Україні, а для Лацидофілу – більший в 8,84 разів.

На наступному етапі нами здійснено порівняння асортименту, роздрібних цін та коефіцієнтів ліквідності (K_{liq}) на ДД і ЛЗ з ПБ в аптеках м. Львова у 2012 та 2019 роках [25, 152]. В досліджуваних аптеках одночасно в аналізованих періодах були наявні 7 позицій ДД та 4 позиції ПБ групи ЛЗ. Результати аналізу наведено в табл. 3.18.

Як свідчать дані таблиці 3.18, для аналізованих позицій ДД (окрім Лацидофілу) значення коефіцієнта ліквідності за аналізовані періоди було нижчим за 0,15. Для ПБ групи ЛЗ значення коефіцієнта ліквідності у 2012 р. було меншим за 0,15 для Ентерожерміни та Лактовіт форте. У 2019 р. для всіх ПБ групи ЛЗ $K_{liq} \geq 0,15$. Таким чином, розмах варіації роздрібних цін на аналізовані ДД з ПБ незначний, для ЛЗ з ПБ ця ситуація не є характерною.

Аналізовані ДД випускались у формі таблеток № 20, капсул № 30, саше № 14, пакетів № 10, а також крапель 5 мл, тоді як ЛЗ були представлені у формі капсул № 16, 30, 32 та флаконів № 10. Тому буквальне співставлення роздрібної вартості ДД та ЛЗ не зовсім коректне.

Порівняння роздрібних цін на ЛЗ та ДД з ПБ в аптеках м. Львова

№ з/П	Назва ПБ, ЛФ	Роздрібна ціна (грн)								K _{liq}	
		Аптека № 1		Аптека № 2		Аптека № 3		Аптека № 4			
		2012 р.	2019 р.	2012 р.	2019 р.	2012 р.	2019 р.	2012 р.	2019 р.	2012 р.	2019 р.
ДД											
1.	Біон-3 Кід, капс. № 30	116,00	312,20	117,20	314,5	118,25	320,00	109,45	312,00	0,08	0,03
2.	Біо Гая, табл. № 20	85,70	295,65	82,17	280,3	83,45	290,00	82,95	292,5	0,04	0,05
3.	Лактіалє, пак. № 10	38,60	123,00	39,15	131,95	36,45	124,8	36,80	131,5	0,07	0,07
4.	Біон-3, капс. № 30	141,95	308,8	140,85	318,25	142,10	311,5	138,75	312,00	0,02	0,02
5.	Біо Гая, краплі 5 мл	123,10	395,4	117,00	384,00	119,10	360,99	109,15	363,00	0,13	0,09
6.	Лаціум, саше № 14	193,15	352,7	187,65	353	190,10	348,99	162,45	323,00	0,19	0,1
7.	Лактомун, саше № 14	212,00	336,00	198,45	352,90	189,55	337,99	189,30	345,00	0,12	0,05
ЛЗ											
8.	Ентерожерміна, фл. № 10	75,90	182,84	76,10	181,00	75,20	158,99	74,80	179,89	0,02	0,15
9.	Лактовіт форте, капс. № 30 (28)*	39,90	160,00	38,70	159,86	37,20	169,99	36,80	186,00	0,08	0,17
10.	Лінекс, капс. № 16	37,20	129,63	30,25	108,4	29,70	126,99	27,58	112,00	0,34	0,2
11.	Лінекс, капс. № 32	62,10	231,66	51,20	210,4	44,30	249,99	39,25	250,00	0,58	0,19

* У 2012 р. – форма випуску Лактовіт форте – капсули № 30, у 2019 р. – капсули № 28

Отже, ПБ з групи ЛЗ були дешевші і тому доступніші, ніж аналогічні препарати з групи ДД, при цьому розмах роздрібних цін на ПБ з групи ЛЗ був більший [25].

Результати аналізу фармацевтичного ринку ПБ України впроваджені у навчальний процес кафедр фармацевтичного спрямування закладів вищої освіти (додаток 3).

Висновки до розділу 3

1. За результатами аналізу фармацевтичного сегменту ринку ПБ (групи А07F – Антидіарейні мікробні препарати та А07Е – Протизапальні засоби, що застосовуються при захворюваннях кишечника) встановлено, що станом на 1.01.2020 р. в Україні зареєстровано 12 ПБ групи ЛЗ (17 – з урахуванням різних дозувань і фасувань), одна третя яких належить до групи А07FA01 – Лактобактерії. 58% ЛЗ досліджуваної групи належать до монобіотиків (містять один вид мікроорганізмів певного штаму). Найбільшу питому вагу за ЛФ займають капсули (59%). Встановлено, що ринок ЛЗ, що вміщують ПБ, забезпечують іноземні фармацевтичні компанії-виробники, що свідчить про перспективу впровадження вітчизняних ЛЗ у даний сегмент ринку. Усі препарати аналізованої групи, за винятком Мутафлору, належать до Переліку ЛЗ, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів.

2. Структура фармацевтичного ринку ПБ з групи ЛЗ в Україні відрізняється від структури ринку цих препаратів в РБ і РП. В РБ зареєстровано 16 ПБ з групи ЛЗ. В РП на фармацевтичному ринку представлено лише 7 ПБ з групи ЛЗ, основна частина яких (як і в Україні та РБ) є монобіотиками. Показник імпортозалежності ПБ в РБ становить 62%, в РП – 43%.

3. Сегмент ПБ з групи ДД в Україні є набагато ширший, ніж аналогічний сегмент ЛЗ, та в ньому можна виокремити ПБ, розроблені спеціально для дітей.

4. За результатами аналізу цінових характеристик ПБ встановлено, що, в середньому, закупівельні ціни за період 2012-2017 рр. зросли у 2,73 рази (на імпорتنі ЛЗ – у 2,76 рази), роздрібні ціни – у 3,08 рази (на імпорتنі ЛЗ – у 3,18 разів). Визначено, що коефіцієнт росту роздрібних цін на ПБ передував росту мінімальної та середньої заробітних плат.

5. Показники ліквідності ціни для більшості ЛЗ, які містять ПБ є більшими за 0,15, що не є прийнятним по відношенню до споживачів. У РП ПБ значно доступніші для населення, ніж в Україні. За аналізом величини роздрібною ціни 1 упаковки встановлено, що ПБ з групи ЛЗ значно дешевші і тому доступніші, ніж аналогічні ДД.

Основні фрагменти цього розділу відображені у таких публікаціях:

1. Холевка Д, Чухрай І. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування для профілактики кишкових дисбіозів. Матеріали 80-ї ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів Працюємо, творимо, презентуємо; 2011 Квіт 7-8; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2011, с. 256.

2. Холевка ДП, Чухрай ІЛ. Порівняльний аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів України та Польщі. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2011 Квіт 27-29; Тернопіль. Тернопіль; 2011, с. 373.

3. Гром ОЛ, Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для фармакотерапії кишкових дисбіозів в Україні та Польщі. Фармацевтичний часопис. 2011;(4):82-5.

4. Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Аналіз товарної та цінової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів. Матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і

оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів; 2011 Бер 29-30; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2011, с. 177-8.

5. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Проблемні питання позиціонування дієтичних добавок з пробіотиками на вітчизняному фармацевтичному ринку. Український медичний альманах. 2012;15(5):63-5.

6. Марків ІМ, Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Особливості позиціонування спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації; 2012 жовт. 25-26; Луганськ. Луганськ: Український медичний альманах. 2012; (5), с. 337.

7. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ, Марків ІМ. Дослідження фармацевтичного сегменту ринку спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Український медичний альманах. 2012;(6):36-8.

8. Чухрай ІЛ, Ключак АІ. Фармацевтичні аспекти пробіотичної корекції в педіатрії. Матеріали міжнародної наук.-практ. Internet-конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2013 Бер 28-29; Харків. Харків; 2013, с. 306-8.

9. Чухрай ІЛ, Ярчук ОО. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів-пробіотиків. Матеріали Міжнародної наук.-практ. Інтернет-конф. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи; 2014 Бер 17-20; Харків. Харків; 2014, с. 318-9.

10. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Особенности фармацевтического рынка пробиотиков, применяемых в педиатрии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции Фармация и общественное здоровье; 2015 Дек 21; Екатеринбург. Екатеринбург: Изд. УГМУ; 2015, с. 53-6.

11. Чухрай ІЛ. Особливості фармацевтичного ринку пробіотиків України. Збірник наукових робіт IV Міжнародної наук.-практ. Internet конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики;

2016 Бер 24-25; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 460-2.

12. Чухрай ІЛ. Пробиотики в аптечному асортименті засобів для корекції складу кишкової мікрофлори. Матеріали ІІІ наук.-практ. Internet-конф. з міжнародною участю Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту; 2016 Квіт 15; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 23-4.

13. Чухрай ИЛ. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка пробиотиков Украины. Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» 2016 дек. 9-10; Шымкент, Республика Казахстан. Шымкент: Хабаршысы: Вестник 2016;4(77):46.

14. Чухрай ІЛ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія (випуск другий), за наук. ред. Б.П. Громовика. м. Львів: Ліга-Прес, 2017. с.118-21.

15. Чухрай ІЛ. Аналіз асортименту лікарських засобів, що вміщують пробиотики. Матеріали ІІ наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2018 Квіт 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 286.

16. Чухрай ІЛ. Аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку пробіотиків. Матеріали VІІІ міжнародної наук.-практ. дистанційної конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2020 Бер 19; Харків. Харків; 2020, с. 273-4.

17. Chukhray I, Bobko M. Characteristics of the assortment of probiotic agents in the pharmaceutical market of Ukraine. Abstractbook International e-conference contemporary pharmacy Issues, challenges and expectations. 2020 Oct. 23rd; Kaunas, Lithuania, p. 87.

РОЗДІЛ 4

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИКІВ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ ТА НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЇ БАЗ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

Найважливішим підходом до вибору препаратів, зокрема і ПБ, для профілактики чи лікування певних захворювань є орієнтованість на дані доказової медицини та застосування їх, зважаючи на наявність в нормативно-правових документах.

4.1 Систематизація та узагальнення доказових даних про застосування пробіотиків

Однією з найбільш поширених баз доказової медицини є міжнародна електронна база даних медичних і біологічних публікацій PubMed, яку створено на основі розділу «Біотехнологія» Національної медичної бібліотеки США (NLM). Нами встановлено, що в цій базі наявно 26358 повідомлень, що стосуються ПБ (1954-2019 рр.) [161]. Проведено вивчення динаміки публікацій про ПБ в базі PubMed за цей період, результати якого наведені на рис. 4.1 [225].

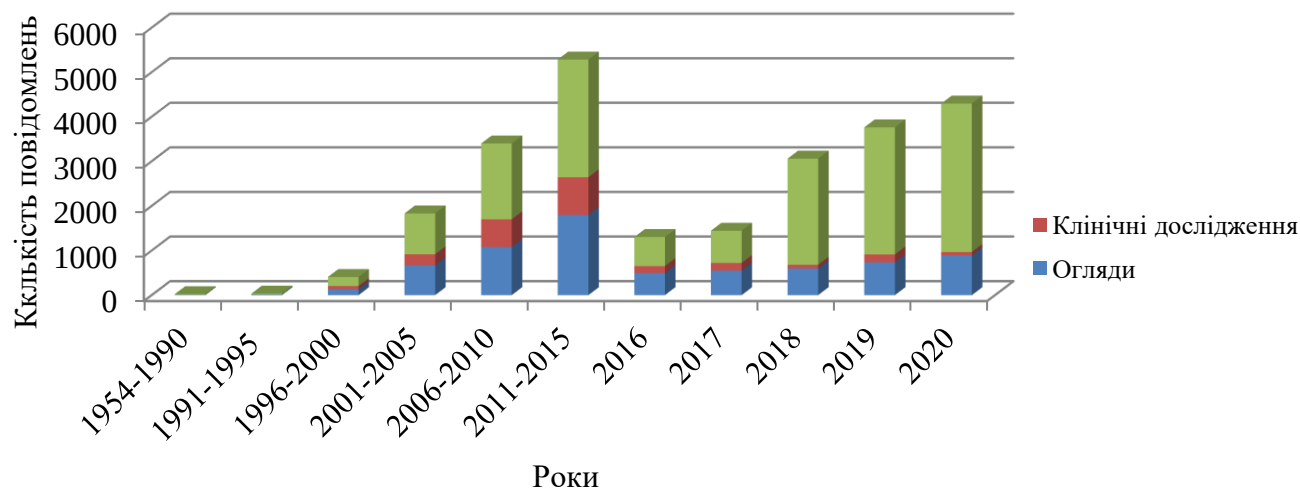


Рис. 4.1. Розподіл публікацій про ПБ в базі PubMed за роками

Дані, наведені на рис. 4.1 свідчать про значне зростання інтенсивності проведення досліджень, які стосуються використання ПБ, в т.ч. клінічних досліджень. Якщо до початку XXI століття були лише поодинокі публікації в цій галузі, то за 2020 р. їх кількість становить більше 4000, з них 72 клінічні дослідження. Зокрема, в 2020 р. у базі Pubmed наявно 75 публікацій, присвячених актуальній проблематиці сьогодення – застосування ПБ при інфекції Covid-19 [225].

Нами був проведений інформаційний пошук в електронній бібліотеці Кокранівського товариства (Cochrane) – міжнародної організації, яка вивчає ефективність медичних технологій шляхом критичної оцінки, аналізу і синтезу результатів наукових досліджень за суворо систематизованою методологією [180].

Для детального аналізу були обрані систематичні огляди (СО), наведені в розділі «Cochrane Evidence» (Кокранівські докази) Кокранівської бібліотеки за період 2006-2018 рр., що отримані шляхом введення пошукового слова «Probiotic» (пробіотик). Виявлено 40 СО про ПБ, до подальшого дослідження відібрано 32 СО, з них один мав статус «нового» та два – подкасти. Критеріями відбору був пошук усіх рандомізованих клінічних досліджень (РКД) щодо ефективності та безпеки використання ПБ незалежно від методу маскуванню, статусу публікації і мови. При цьому вилучали СО, які дублювалися, та ті, у висновках яких відсутня конкретизація застосування.

З метою оцінки актуальності проблеми та встановлення пріоритетних напрямків досліджень про застосування ПБ СО були нами ранжовані за датою (функція «Sort by Date») (рис. 4.2) та темою («Health topics») (рис. 4.3).

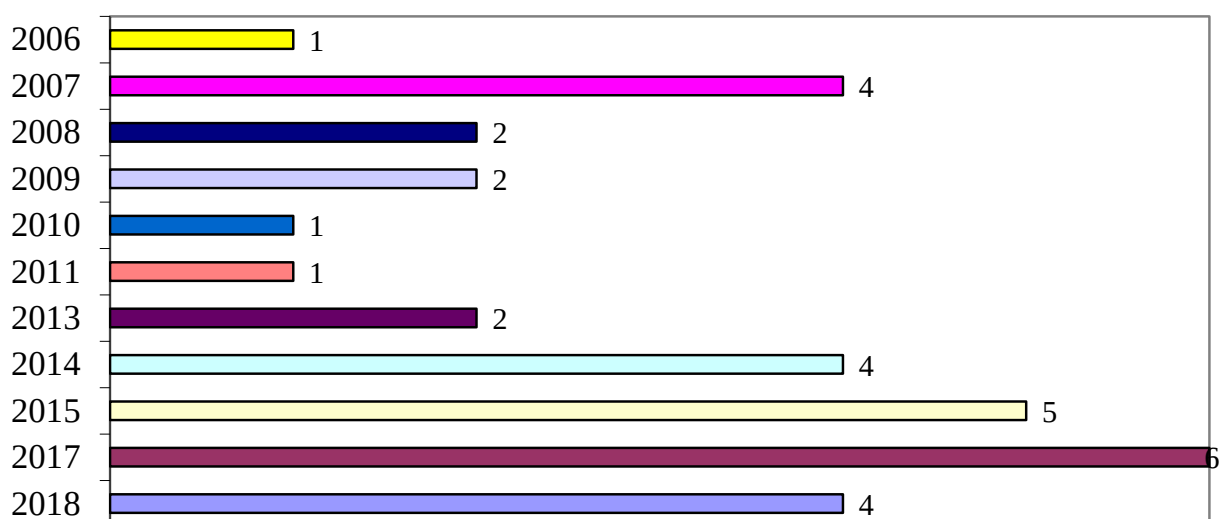


Рис. 4.2. Розподіл СО стосовно ПБ за роками («Cochrane Evidence»)

З'ясовано, що актуальність вивчення ефективності застосування ПБ зростає, зокрема, в останні роки в базі Кокрана представлено по 4-6 СО на рік.

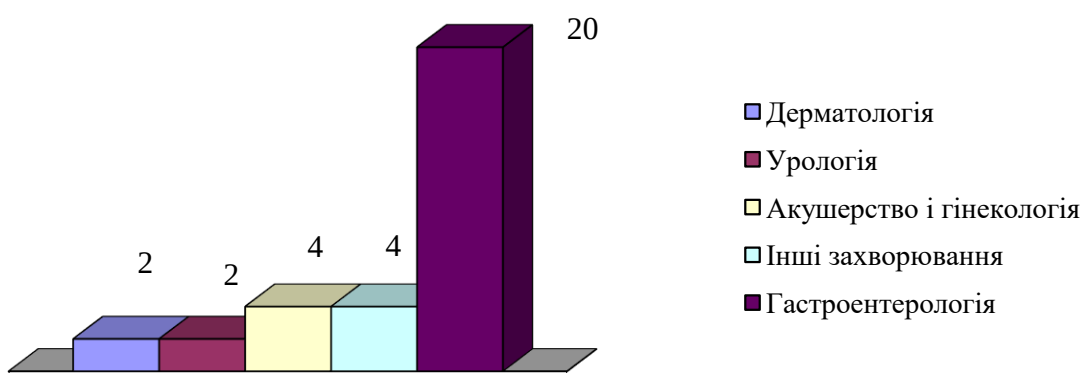


Рис. 4.3. Розподіл СО про використання ПБ за захворюваннями («Cochrane Evidence»)

Як свідчать результати аналізу СО, наведені на рис. 4.3, найбільша їх частка присвячена застосуванню ПБ в гастроентерології.

Нами систематизовано доказові дані та структуровано їх в чотири групи. До першої віднесено СО, в яких була підтверджена ефективність застосування ПБ (табл. 4.1) [159].

Таблиця 4.1

**Систематизація доказових даних,
в яких підтверджена ефективність застосування ПБ**

Показання	Пробіотичні штами, які використовувалися в РКД	Кількість РКД та учасників (n)
Профілактика виникнення ААД у дітей	<i>Bacillus spp.</i> , <i>B. spp.</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>L. spp.</i> , <i>Lactococcus spp.</i> , <i>Leuconostoc cremori</i> , <i>Saccharomyces spp.</i> , <i>S. spp.</i> окремо або в комбінації	33 РКД; n=6352
<i>Результати:</i> доведена ефективність <i>Lactobacillus</i> та <i>Saccharomyces boulardii</i> (5-40 млрд КУО/день) для профілактики ААД у дітей, які отримували антибіотики (відносний ризик (ВР) 0,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,35...0,61) [187]		
Лікування гострої інфекційної діареї	<i>Lactobacillus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	63 РКД; n=8014
<i>Результати:</i> ПБ скорочують середню тривалість діареї приблизно на 25 годин (35 РКД; n=4555; 95% ДІ 15,9...33,6), а діарею тривалістю чотири або більше днів на 59% (29 РКД; n=2853; ВР 0,41; 95% ДІ 0,32...0,53) та частоту випорожнень до двох на день (20 РКД; n=2751; ВР 0,80; 95% ДІ 0,45...1,14) Необхідні додаткові РКД для уточнення використання конкретних пробіотичних схем у конкретних групах пацієнтів [171]		
Профілактика виникнення <i>Clostridium difficile</i> -асоційованої діареї	<i>Saccharomyces boulardii</i> або <i>L. acidophilus</i> і <i>L. casei</i>	39 РКД; n=9955
<i>Результати:</i> ПБ (у дозі від 10 до 50 млрд КУО/день) зменшують ризик розвитку цього типу діареї на 60 % (n=8672; ВР 0,40; 95% ДІ 0,3...0,52). У 26 РКД були оцінені ПР та встановлено, що ПБ знижують ризик розвитку ПР вживання антибіотиків (спастичний біль у животі, нудоту, лихоманку, м'який стілець, метеоризм і порушення смаку) (ВР 0,80; 95% ДІ 0,68...0,95) [188]		

До наступної групи включені СО, які підтверджують ефективність використання ПБ, але встановлена необхідність проведення додаткових РКД для визначення найбільш ефективних ПБ чи їх оптимального дозування або встановлення тривалості терапії тощо:

1. Попередження некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей. Було проведено 24 РКД. Підтверджено, що ентеральні ПБ значно знижують частоту важкого некротичного ентероколіту (стадія II або більша) (20 РКД, $n=5529$; ВР 0,43; 95% ДІ 0,33...0,56) і смертності (17 РКД, $n=5112$; ВР 0,65, 95% ДІ 0,52...0,81). Для того, щоб оцінити найбільш ефективні ПБ, тривалість терапії, необхідні подальші порівняльні РКД [170].

2. При гінекологічних захворюваннях. Спостерігалось зниження ризику генітальної інфекції на 81% у групі жінок, що використовували ПБ (2 РКД, $n=88$; ВР 0,19; 95% ДІ 0,08...0,48) [219]. РКД показали успішний результат лікування бактеріального вагінозу ПБ та оральним метронідазолом (ВР 0,09; 95% ДІ 0,03...0,26) і ПБ та естріолом (ВР 0,02; 95% ДІ 0,00...0,47). Рекомендовано провести РКД більшого розміру з цього питання [230].

3. Лікування та попередження кандидозного вульвовагініту у невагітних жінок. У порівнянні з традиційним лікуванням, ПБ можуть збільшити швидкість короткотермінового клінічного (5 РКД; $n=695$; ВР 1,14, 95% ДІ 1,05...1,24) та мікологічного лікування (7 РКД; $n=969$; ВР 1,06, 95% ДІ 1,02...1,10) та зменшити частоту рецидивів на один місяць (3 РКД; $n=388$; ВР 0,34; 95% ДІ 0,17...0,68). Рекомендовано провести РКД зі стандартизованими методологіями, більш тривалим періодом спостереження та більшим розміром вибірки [250].

4. Рецидивні болі в животі у дітей. Встановлено, що у дітей, які отримували ПБ, спостерігається більше зниження частоти болю від нуля до трьох місяців після початку лікування ПБ, ніж у тих, які отримували плацебо (6

РКД; $n=523$; середня різниця – 0,55; 95% ДІ -0,98...-0,12). Спостерігалось зменшення інтенсивності болю (7 РКД; $n=575$; 95% ДІ -0,85...-0,15). Необхідні подальші випробування для вивчення довгострокових результатів, а також для встановлення оптимального штаму та його дозування [216].

До третьої групи включено СО, в яких РКД були низької якості чи встановлено недостатність доказів, але визначено необхідність проведення наступних РКД для підтвердження ефективності використання ПБ.

1. Для профілактики:

– інфекцій верхніх дихальних шляхів [193]. Проаналізовано 12 РКД (випробування включали різні штами *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*) і встановлено, що використання ПБ сприяє зменшенню кількості осіб, які хворіють на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів приблизно на 47%, або тривалість гострого епізоду цього захворювання зменшується приблизно на 45 годин ($n=3720$; 95% ДІ 1,75...2,03; $P < 0,001$). Використання ПБ також зменшує використання антибіотиків при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів. Однак, якість доказів була низькою або дуже низькою;

– інфекцій сечової системи у дорослих і дітей [228]. Було виявлене незначне зниження ризику рецидиву симптоматичної бактеріальної інфекції сечовивідних шляхів у пацієнтів, які отримували ПБ в порівнянні з тими, що приймали плацебо (6 РКД, $n=352$; ВР 0,82; 95% ДІ 0,60...1,12);

– гестаційного діабету [173]. Отримані первинні результати зниження частоти виникнення гестаційного цукрового діабету (ВР 0,38; 95% ДІ 0,20...0,70). Встановлено перспективність таких РКД;

– виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії [177]. Дані РКД свідчать про те, що використання ПБ (*L. casei rhamnosus*, *L. plantarum*, Synbiotic 2000 Forte, комбінація *B. longum*+*L. bulgaricus*+*S. thermophilus*) знижує частоту виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії (8 РКД, $n = 1083$; 95% ДІ 0,52...0,95).

2. Попередження та лікування діареї у хворих на рак, які отримують хіміо- чи променеву терапію (9 РКД; $n=735$) [243]. Виявлено сприятливий вплив ПБ на запобігання виникнення та вираженості вищенаведеного виду діареї. Позаяк, в РКД були представлені обмежені дані з низькою чи дуже низькою ймовірністю, була встановлено, що перспективним є проведення методологічно розроблених випробувань стосовно цієї сфери застосування ПБ.

3. Лікування:

- стійкої діареї в дітей [176]. Отримані дані свідчать, що ПБ зменшують тривалість персистуючої діареї (2 РКД; $n=324$; середня різниця – 4,02 дні, 95% ДІ 4,61...3,43). Спостерігалось зниження частоти випорожнення при вживанні ПБ у двох РКД. В одному РКД повідомлялося про значне скорочення перебування в лікарні, але чисельність учасників РКД була невеликою;

- активного виразкового коліту [209]. Встановлено, що традиційна терапія в поєднанні з ПБ може забезпечити зниження активності захворювання у пацієнтів з виразковим колітом легкої та середньої важкості. Лікування проводили з використанням ПБ VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* або *S. thermophilus*) (в кількості 300 млрд життєздатних ліофілізованих бактерій/г). Рекомендовано провести додаткові РКД;

- екземи [208]. Було проведено 20 РКД за участю 781 учасників з питань ефективності ПБ при лікуванні екземи. Всі учасники випробувань були дітьми. Не було виявлено істотних відмінностей у оцінці важкості екземи між групами, що отримували ПБ та плацеболікування (7 РКД, 588 учасників). За шкалою від 0 до 102 дослідники оцінили ступінь важкості екземи на 2,46 пункти нижче після лікування ПБ (*L. rhamnosus* і *B. lactis* 2×10^{10} КУО/день або *L. fermentum* VR1-003PCC 2×10^9 КУО/день), ніж після лікування плацебо (ВР 0,33; 95% ДІ 2,53...7,45). Значна гетерогенність була відзначена між результатами окремих

РКД, які можуть бути пояснені використанням різних пробіотичних штамів. На даний час проводяться інші РКД з цієї проблеми;

- при печінковій енцефалопатії [183]. Було проведено РКД, в яких порівнювали ефект від застосування ПБ VSL#3 з ефектом від застосування плацебо або відсутністю лікування. Встановлено, що ПБ покращують відновлення, та можуть привести до покращення перебігу печінкової енцефалопатії (10 РКД; n=585; ВР 0,29; 95% ДІ 0,16...0,5), якості життя (3 РКД; n=115), і концентрації в плазмі аміаку (10 РКД; n=705; 95% ДІ 13,17...3,41). Отримані результати були низької якості.

4. Підтримання ремісії при:

- виразковому коліті [215]. Встановлено ефективність вживання ПБ: 75% хворих, що приймали ПБ захворіли на рецидив виразкового коліту впродовж року, в порівнянні з 92% пацієнтів, які отримували плацебо (ВР 0,27; 95% ДІ 0,03...2,68). З огляду на відносно невелике число пацієнтів у аналізі визнано необхідність проведення подальших РКД;

- хронічному паучиті [231]. 85% (34/40) пацієнтів, які приймали VLS#3, підтримували ремісію через 9-12 місяців в порівнянні з 3% (1/36) пацієнтів з плацебо (ВР 20,24, 95% ДІ 4,28...95,81). Встановлено, що VSL#3 також може бути більш ефективним, ніж плацебо, для профілактики паучиту. Необхідні додаткові РКД, оскільки проведені дослідження були низької якості.

5. Проведені дослідження свідчать, що доповнення ентерального харчування ПБ при гострому панкреатиті знижує ризик смертності (ВР 0,30, 95% ДІ 0,10...0,84), органну недостатність (ВР 0,74, 95% ДІ 0,59...0,92) і місцеві септичні ускладнення (ВР 0,40, 95% ДІ 0,22...0,72). Проведені РКД були низької чи дуже низької якості [223].

Перспективність проведення наступних РКД встановлена також стосовно використання ПБ для профілактики алергічних захворювань, колагенозного

коліту, попередження ремісії та лікування індукованої ремісії при хворобі Крона, зменшення побічних ефектів при хіміо- та променевій терапії, попередження передчасних пологів, бактеріального сепсису та раневих ускладнень після трансплантації печінки [179, 191, 194, 198, 201, 218, 219, 227].

До четвертої групи віднесені СО, в яких не підтверджена ефективність використання ПБ: лікування *Clostridium difficile*-асоційованого коліту, неалкогольної жирової хвороби печінки та/або стеатогепатиту, профілактика захворюваності та смертності у недоношених дітей, захворювань сечової системи в осіб з нейрогенним сечовим міхуром, післяопераційного рецидиву хвороби Крона [184, 189, 207, 221, 241].

У процесі опрацювання СО:

- з'ясовано, що для досягнення ефекту, аналогічного до отриманих у РКД, необхідно використовувати ту ж саму форму і дозу ПБ, як у РКД. Позитивний ефект ПБ, що спостерігається у пацієнтів одного віку, не екстраполюється на пацієнтів іншого віку, а також ефект певного ПБ не переноситься на інші види та штами пробіотичних мікроорганізмів [170];

- встановлено, що в СО, які підтверджують ефективність ПБТ, внаслідок гетерогенності аналізованих даних, не завжди наявні дані про рекомендований пробіотичний штам та його дозування;

- підтверджено безпечність проведення ПБТ, позаяк повідомлення про ПР застосування ПБ були поодинокими. Серед них найбільш розповсюджені – метеоризм і помірний дискомфорт у ділянці живота; важкі (рідко) – сепсис;

- виявлено, що протипоказаннями для застосування ПБ є синдром укороченого кишківника чи центральний венозний катетер (у цих випадках рекомендується використовувати ПБ з обережністю), важкі імуносупресорні стани [187].

4.2 Аналіз медико-технологічних документів, що регламентують застосування пробіотиків в Україні

З метою забезпечення єдиних, сучасних, науково обґрунтованих підходів до використання ЛЗ при лікуванні різних захворювань в Україні затверджено чотири типи медико-технологічних документів: адаптовані клінічні настанови, стандарти медичної допомоги, уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги (УКПМД), нові клінічні протоколи медичної допомоги. Необхідно відзначити, що нові клінічні протоколи розробляються та затверджуються з метою пришвидшеного впровадження принципів доказової медицини в сучасну медичну практику та врахування світового досвіду у сфері охорони здоров'я. Настави, що обираються для затвердження як нові клінічні протоколи, розробляються національними та/або фаховими медичними асоціаціями країн-членів Європейського Союзу (членство визначається станом на 01 січня 2017 року), Сполучених Штатів Америки, Канади та Австралійського Союзу за існуючими методиками, базуються на доказовій медицині та викладені англійською та/або українською мовами [95].

Документи, що розроблялися до 2012 року (в основному експертним методом, тобто, не на засадах доказової медицини) представлені на сайті Державного експертного центру МОЗ України в розділі «Бази стандартів медичної допомоги», а сучасні документи останніх років, розроблені на засадах доказової медицини – в розділі «Галузеві стандарти та клінічні настанови». База стандартів медичної допомоги містить чинні документи, затверджені наказами МОЗ України, які регламентують клінічні аспекти надання медичної допомоги [121].

Ми провели аналіз медико-технологічних документів на предмет включення в них ПБ (табл.4.2) [33, 34, 90, 96, 134].

Таблиця 4.2

**Регламентация застосування ПБ при різних захворюваннях
за медико-технологічними документами**

№ з/п	Медико-технологічний документ	Специфіка пробіотикотерапії
1	2	3
1	Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки	Приймання ПБ паралельно зі зменшенням колоній <i>H. pylori</i> зменшує відсоток побічних ефектів ерадикаційної терапії. Можливе підвищення ефекту ерадикаційної терапії. Зокрема, у пацієнтів з невдалим проведенням попередньої терапії ПБ можуть поліпшити ефективність нового лікування
2	Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Неспецифічний виразковий коліт.	Використання <i>E.coli Nissle</i> є ефективною альтернативою препаратом 5-аміносаліцилової кислоти при підтриманні ремісії при виразковому коліті. Терапія із застосуванням ПБ VSL#3 18×10^{11} (9 чи 12 місяців) підтвердила свою ефективність у підтриманні ремісії хронічного паучиту, індукованого антибіотиками. Пробіотичний препарат VSL#3 продемонстрував здатність попереджати розвиток паучиту впродовж першого року після оперативного втручання у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні
3	УКПМД дітям із виразковим колітом	При лікуванні виразкового коліту різного ступеню важкості призначають ПБ. Симптоматична медикаментозна терапія біопрепаратами показана при стиханні запального процесу з використанням сахароміцетів буларді, мультипробіотиків та інших (рівень доказовості D*)
4	УКПМД дітям із хронічним неспецифічним невиразковим колітом	Відновлення нормофлори проводять або препаратами із групи пребіотиків (лактолоза) або препаратами із групи ПБ (мультипробіотики) та іншими (рівень доказовості D)

Продовження таблиці 4.2

1	2	3
5	УКПМД дітям із функціональними гастроінтестинальними розладами	Досить ефективним при функціональній діарей є застосування ПБ (рівень доказовості В). При розвитку кишкових колік на фоні дисбіотичних порушень рекомендовано виявлення причини, а в подальшому – застосування пробіотичних препаратів (Рівень доказовості С)
6	УКПМД дітям із синдромом подразненого кишечника	Відновлення нормофлори проводять або препаратами із групи пребіотиків (лактолоза), або препаратами із групи ПБ (мультипробіотики) та іншими (Рівень доказовості D)
7	УКПМД. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих	Доцільне призначення ПБ в період антихелікобактерної терапії впродовж 14 днів, оскільки вони підвищують ефективність ерадикації та запобігають розвитку дисбіотичних порушень кишківника

* – шкала рівнів доказовості наведена в додатку Ж

В результаті проведеного нами дослідження встановлено, що застосування ПБ для профілактики та лікування окремих гастроентерологічних захворювань в Україні регламентоване двома адаптованими клінічними настановами та п'ятьма УКПМД.

Згідно з даними медико-технологічних документів застосування препаратів з групи ПБ рекомендоване дітям при лікуванні виразкового коліту, функціональних гастроінтестинальних розладів; дорослим – при пептичній виразці шлунку та дванадцятипалої кишки під час проведення антихелікобактерної терапії та для підтримання ремісії при виразковому коліті та хронічному паучиті. Також застосовувати ПБ пропонується при відновленні складу кишкової мікрофлори при хронічному неспецифічному невиразковому коліті та синдромі подразненого кишечника.

4.3. Вивчення раціональних аспектів використання пробіотиків на основі випусків Державного формуляру лікарських засобів та протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів

ДФ ЛЗ містить перелік якісних, ефективних, безпечних, економічно доцільних ЛЗ, що доведено доказовою медициною та практикою медичного застосування. ДФ ЛЗ України відноситься до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я [88].

ДФ ЛЗ співвідноситься з медичними стандартами, УКПМД, що затверджені наказами МОЗ України, в частині фармакотерапії.

Вивчення динаміки номенклатури ПБ, включених до ДФ ЛЗ різних випусків, дозволяє проаналізувати розвиток медичної думки щодо фармакотерапії цими засобами.

Ми провели ретроспективний огляд включення ПБ в перший-дванадцятий випуски ДФ ЛЗ, результати якого наведені в таблиці 4.3 [78-81, 83, 84, 86, 87, 92-94, 97, 143, 155].

Таблиця 4.3

**Динаміка номенклатури ПБ, внесених у ДФ ЛЗ
(2009-2020 рр.)**

№ випуску ДФ ЛЗ	Рік вида-ння	Номер та найменування розділу, підрозділу та параграфу	Кіль-кість ПБ	Примітки
1	2	3	4	5
Перший	2009	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.6. Антидіарейні препарати 3.6.6. Антидіарейні мікробні препарати	8	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробіотики	10	(3 ПБ дублюються в 3.6.6, 6 – в 18.1.6)

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.6. Препарати бактеріального походження. Комбіновані препарати 18.1.7. Препарати грибкового походження	10 1	(6 ПБ дублюються в 14.18,1 ПБ – в 3.6.6)
Загалом			13	
Другий	2010	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.15. Пробиотики, пребіотики 3.15.1. Пробиотики	12	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробиотики	6	(1 ПБ дублюється в 3.15.1)
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.6. Препарати бактеріального походження 18.1.7. Препарати грибкового походження	7 1	(усі ПБ дублюються в 3.15.1) (1 ПБ дублюється в 3.15.1)
Загалом			17	
Третій	2011	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.15. Пробиотики, пребіотики 3.15.1. Пробиотики	11	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробиотики	5	(2 ПБ дублюються в 3.15.1)
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.6. Препарати бактеріального походження	6	(усі ПБ дублюються в 3.15.1)
Загалом			14	
Четвертий	2012	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.15. Пробиотики, пребіотики 3.15.1. Пробиотики	14 (21*)	-

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробиотики	8 (13)	(5 (9) ПБ дублюються в 3.15.1)
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.6. Препарати бактеріального походження	14	(усі ПБ Дублюються в 3.15.1)
Загалом			17 (25)	
П'ятий	2013	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.15. Пробиотики, пребіотики 3.15.1. Пробиотики	12 (16)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробиотики	6 (11)	(4 (5) ПБ дублюються в 3.15.1)
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.6. Препарати бактеріального походження	9	(усі ПБ дублюються в 3.15.1)
Загалом			14 (22)	
Шостий	2014	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.15. Пробиотики, пребіотики 3.15.1. Пробиотики	3 (4)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.18. Пробиотики	4	-
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.5. Препарати бактеріального походження	1	(дублюється в 3.15.1)
Загалом			7 (8)	
Сьомий	2015	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	3 (4)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.17. Пробиотики	3	-
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.5. Препарати бактеріального походження	1	(дублюється в 3.14.1)
Загалом			6 (7)	

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
Восьмий	2016	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	3 (4)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.17. Пробиотики	2	-
		18. ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ 18.1. Імуномодулятори 18.1.5. Препарати бактеріального походження	1	(дуб- лю- ється в 3.14.1)
Загалом			5 (6)	
Дев'ятий	2017	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	2 (3)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.17. Пробиотики	2	-
Загалом			4 (5)	
Десятий	2018	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	2 (3)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.16. Пробиотики	1	-
Загалом			3 (4)	
Одинад- цятий	2019	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	2 (3)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.16. Пробиотики	-	-
Загалом			2 (3)	
Дванад- цятий	2020	3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики 3.14.1. Пробиотики	2 (3)	-
		14. НЕОНАТОЛОГІЯ 14.16. Пробиотики	1	-
Загалом			3 (4)	

* – з врахуванням ЛФ

У першому випуску (2009 р.) ДФ ЛЗ ПБ були внесені до розділів 3. «Гастроентерологія» (3.6.6. «Антидіарейні мікробні препарати»), 14. «Неонатологія» (14.18. «Пробіотики») та 18. «Імуномодулятори та протиалергічні засоби» (18.1.6. «Препарати бактеріального походження» та 18.1.7. «Препарати грибкового походження»). У 2010 році була змінена структура 3 розділу і ПБ були виділені в окремий підрозділ 3.15. «Пробіотики, пребіотики».

ПБ Міцерол у першому (2009 р.) та другому (2010 р.) випусках ДФ ЛЗ був внесений в підрозділ 18.1.7. «Препарати грибкового походження» і дублювався в підрозділі 3.15.1. «Пробіотики». Цей ЛЗ був виключений, як і підрозділ 18.1.7. «Препарати грибкового походження» з наступних випусків ДФ ЛЗ.

Підхід до внесення ПБ у розділи ДФ ЛЗ наступних випусків не підлягав суттєвим змінам. Лише в дев'ятому випуску (2017 р.), у зв'язку із вилученням із ДФ ЛЗ Біфіформу, загалом ПБ були вилучені із розділу 18. Імуномодулятори та протиалергічні засоби та було усунене дублювання ПБ у різних розділах ДФ ЛЗ. В одинадцятому випуску (2019 р.) у розділ 14. «Неонатологія» (14.16. «Пробіотики») не було внесено жодного ЛЗ.

За результатами аналізу першого-дванадцятого випусків ДФ ЛЗ можна стверджувати, що загальна кількість включених до них ПБ суттєво відрізнялася – від 2 (3 – з врахуванням ЛФ) у одинадцятому випуску, (2019 р.) до 17 (25 – з врахуванням ЛФ) у четвертому випуску (2012 р.).

Для визначення динаміки асортименту ПБ, включених/виключених до/з ДФ ЛЗ, було використано коефіцієнт новизни (оновлення) асортименту (K_n) (табл. 4.4) [155].

Таблиця 4.4

**Динаміка коефіцієнту новизни ПБ,
внесених в ДФ ЛЗ**

Випуск ДФ ЛЗ, рік											
пер- ший, 2009 р.	другий, 2010 р.	третій, 2011 р.	четвер- тий, 2012 р.	п'ятий, 2013 р.	шос- тий, 2014 р.	сьомий, 2015 р.	вось- мий, 2016 р.	дев'я- тий, 2017 р.	деся- тий, 2018 р.	одинад- цятий, 2019 р.	дванад- цятий, 2020 р.
К _н , %											
-	31	- 18	21	- 18	- 50	- 14	- 17	- 20	- 25	- 33	50
К _н за 2009-2020 рр. = - 77 %											

Отже, збільшення номенклатури ЛЗ досліджуваної групи спостерігається у другому (2010 р.) (К_н = 31 %), четвертому (2012 р.) (К_н = 21%) та дванадцятому (2020 р.) (К_н = 50%) випусках ДФ ЛЗ. У інші роки можна констатувати зменшення асортименту ПБ, особливо виражений цей процес у шостому випуску (2014 р.) (К_н = - 50 %).

Основною причиною зменшення асортименту ПБ, включених у ДФ ЛЗ є закінчення терміну дії реєстраційних посвідчень на наступні ЛЗ:

– Лактобактерин сухий (ЗАТ «Біолік», Україна), ліоф. біомаса; термін реєстрації до 09.02.2012 р.;

– Біфідумбактерин сухий (ЗАТ «Біолік», Україна), ліоф. маса; термін реєстрації до 19.03.2013 р.;

– Лактобактерин сухий («Мікроген», Росія), ліоф. для приг. сусп. для вн. і місц. заст.; термін реєстрації до 19.03.2013 р.;

– Лактобактерин-Біофарма (ПрАТ «Біофарма», Україна), капс.; термін реєстрації до 12.03.2014 р.;

– Біфідумбактерин-Біофарма (ПрАТ «Біофарма», Україна), капс.; термін реєстрації до 12.03.2014 р.;

– Біфідумбактерин сухий («Мікроген», Росія), ліоф. д/виг. сусп. д/перор. і місц. заст.; термін реєстрації до 10.06.2014 р.;

– Біфідумбактерин (ЗАТ «Партнер», Росія), пор. д/вн. і місц. заст.;
термін реєстрації до 06.07.2015 р.;

– Біфіформ («Ферросан А/С», Данія), капс.; термін реєстрації до
25.10.2016 р.;

– Біфідумбактерин (ДП «Ензим», Україна), ліоф. порошок; термін
реєстрації до 05.10.2017 р.;

– Біфідумбактерин-Біофарма (ПрАТ «Біофарма», Україна), пор.; термін
реєстрації до 19.05.2019 р.

У дванадцятий випуск ДФ ЛЗ (2020 р.) включено лише 3 (4 – з
врахуванням ЛФ) ЛЗ, що вміщують ПБ. Це Ентерол 250 (пор. та капс.) та
Нормагут (капс.), що містять Сахароміцети буларді та Лінекс бебі, що
містить біфідобактерії (табл. 4.5) [79]. Лінекс бебі вперше внесений в ДФ ЛЗ
у 2020 р (дванадцятий випуск ДФ ЛЗ).

Таблиця 4.5

Номенклатура ПБ, внесених в ДФ ЛЗ
(дванадцятий випуск, 2020 р.)

Номер та найменування розділу, підрозділу та параграфу ДФ ЛЗ	Найменування ПБ, виробник, ЛФ
3. ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ 3.14. Пробиотики, пребіотики <i>3.14.1. Пробиотики</i> <i>Сахароміцети буларді</i>	Ентерол 250 (Біокодекс, Франція), пор. д/орал. застос.
	Ентерол 250 (Біокодекс, Франція), капс.
	Нормагут (Ардейфарм ГмбХ, Німеччина), капс.
14. НЕОНАТОЛОГІЯ <i>14.16. Пробиотики</i>	Лінекс бебі (Лек фармацевтична компанія дд, Словенія), пор. д/ор. сусп.

У таблиці 4.6 наведені дані порівняльного аналізу ДР ЛЗ [35] та ДФ ЛЗ
[79] України на предмет включення в них ПБ (станом на 1.01.2020 р.).

Таблиця 4.6

Наявність ПБ в ДР ЛЗ та ДФ ЛЗ

Група за 5 рівнем АТХ класифікації	Кількість ЛЗ	
	Зареєстрованих в Україні станом на 1.01.2020 р. (з урахуванням ЛФ)	Включених в ДФ ЛЗ (дванадцятий випуск)
A07FA01 Лактобактерії	3 (3)	-
A07F A 02 Сахароміцети буларді	2 (3)	2 (3)
A07F A 10** Інші	4 (5)	1 (1)
A07F A 50** Інші мікроорганізми, комбінації	1 (1)	-
A07F A 51 Лактобактерії, комбінації	1 (3)	-
A07EF 01** <i>Escherichia coli</i> , штам <i>Nissle 1917</i>	1 (2)	-
Всього	12 (17)	3 (4)

Отже, глибина асортименту ДФ ЛЗ дванадцятого випуску у порівнянні з ДР ЛЗ України становить 25 %.

Далі нами проаналізовано асортимент ПБ, внесених в Республіканський формуляр ЛЗ РБ [77]. Результати представлені в таб. 4.7.

Республіканський формуляр ЛЗ РБ структурований за АТХ класифікацією. ПБ включені в розділ «Протидіарейні засоби біологічного походження, що регулюють рівновагу кишкової мікрофлори» без виділення окремих ТН.

Таблиця 4.7

Республіканський формуляр ЛЗ РБ

(витяг)

№ з/п	Фармакологічна підгрупа анатомо-терапевтично-хімічної класифікаційної системи ЛЗ	ЛЗ	ЛФ, дозування
1	А Травний тракт і обмін речовин		
1.6	А07F Протидіарейні засоби, протизапальні, антиінфекційні засоби для кишечника:		
1.6.6	Протидіарейні засоби біологічного походження, що регулюють рівновагу кишкової мікрофлори (ПБ)	Бактерійні препарати для лікування дисфункцій кишечника	Ліофілізований порошок для приготування суспензії 5 доз

При аналізі Базового переліку основних ЛЗ ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) [246], Базового переліку основних ЛЗ ВООЗ для дітей (WHO Model List of Essential Medicines for Children) [247] та Британського національного формуляру (British National Formulary) [178] встановлено відсутність в них ПБ.

ПБ включені в протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів (1.1.3. Симптоматичне лікування діареї) [82].

В п. 5.1 Переліку безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування діареї вищезгаданого протоколу внесені:

- лактобактерії;
- біфідобактерії;
- біфідобактерії (*B. longum*) + ентерококки (*Enterococcus faecium*);
- сахароміцети буларді;
- *L. acidophilus* + *B. infantis* + *Enterococcus faecium*;
- фолієва кислота + ціанокобаламін + бактерії молочної кислоти.

У застереженні при застосуванні (особливості прийому, ПР, вплив режиму харчування) протоколу провізора (фармацевта) зазначено, що ПБ можливо застосовувати на фоні антимікробної терапії, оскільки до їх складу входять антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. ЛЗ, що містять лактобактерії, рекомендується запивати молоком або молочними напоями. Неприпустимо одночасно приймати ПБ з ферментними препаратами і антацидами. ПБ не можна запивати гарячими напоями та вживати одночасно з алкоголем [82].

Отже, до чинного випуску ДФ ЛЗ внесено виключно ПБ, що містять сахароміцети буларді (Ентерол 250 та Нормегут) та біфідобактерії (Лінекс бебі), що є підтвердженням не лише показників їх ефективності та допустимої безпеки, а, насамперед, економічно виправданого широкого медичного застосування саме цих ПБ. Спостерігається негативна динаміка кількості ПБ, включених у видання ДФ ЛЗ різних років. У перший випуск (2009 р.) ДФ ЛЗ було внесено 13 ПБ, а в дванадцятий випуск (2020 р.) – лише 3 ПБ.

4.4 Зміст та повнота інформації про застосування пробіотиків як важливий фактор ефективності пробіотикотерапії

При призначенні чи рекомендації ПБ лікарі та ФФ зустрічаються з проблемою вибору препарату через:

- різний мікробний склад ПБ;
- неоднозначність дозування;
- різноманітність ЛФ тощо.

Одним із важливих чинників раціональної ПБТ є зміст, повнота та чіткість інформації, наведеної в інформаційно-інструктивних матеріалах.

Метою цього фрагменту нашої роботи було дослідити зміст та здійснити порівняльний аналіз повноти і доступності інформації про ЛЗ та ДД з ПБ.

4.4.1 Дослідження інформативності електронних ресурсів про лікарські засоби та дієтичні добавки з пробіотиками

Нами здійснено порівняння інформативності електронного варіанту ДР ЛЗ та інформаційних ресурсів про ДД з ПБ.

Інформаційно-пошукова система ДР ЛЗ має зручну структуру [35]. Пошук можна здійснювати за наступними параметрами: назвою, номером та початком терміну дії реєстраційного посвідчення, міжнародною непатентованою назвою (МНН), кодом АТХ, складом діючих речовин.

Інформація про ЛЗ містить: торговельне найменування, назву виробника, форму випуску, номери реєстраційного посвідчення та наказу МОЗ України про реєстрацію, термін дії реєстраційного посвідчення, назву заявника, МНН, синонімічне найменування, склад діючих речовин, код АТХ класифікації, умови відпуску, термін придатності, дозвіл до рекламування та належність до ЛЗ, які закупаються відповідно до абзацу сімнадцятого частини третьої статті 2 Закону України «Про публічні закупівлі» (редакція від 23.01.2021 р.). Додатково можна відкрити ІМЗ ЛЗ.

Необхідно зазначити, що у різні періоди способи систематизації даних про ДД, дозволені до обігу в Україні були різними. До 2015 р. на сайті МОЗ України вівся Державний реєстр харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та ДД у вигляді таблиць у форматі Word, в накопичувальному порядку за роками реєстрації (2002-2006 рр., 2006-2008 рр., 2009 р., 2010, 2011 р., 2012 р.). До реєстру вносилися наступні дані: номер державної реєстрації, найменування, категорія продукту, виробник, заявник, дата реєстрації. Пошук за будь-якими параметрами був відсутній [26, 73]. Таким чином, інформативність Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та ДД була недостатньою.

Інформацію про деякі ДД з ПБ, дозволені до реалізації в аптечних закладах, можна отримати в реєстрі санітарно-епідеміологічних висновків, дані в який вносилися до 2014 р. [123]. Пошук можна здійснити за наступними параметрами: номер висновку, дата прийняття та об'єкт експертизи. В інформації про висновок можна взяти інформацію щодо назви об'єкта експертизи; реквізитів виробника продукції; сфери застосування об'єкта експертизи (наприклад, реалізація через аптеки) та терміну дії висновку.

Додатковим джерелом інформації про ДД є онлайн довідкове видання «Компендіум – лікарські препарати» [55]. В 2011 р. у цьому довіднику з'явилась рубрика «Класифікація дієтичних добавок до їжі», яка містила 11 класифікаційних груп. У 2019 р. кількість груп збільшилася до 16. Класифікація складається з двох рівнів та імітує АТХ класифікацію ЛЗ: 1-й рівень – це анатомічна група органів і систем (наприклад, «08 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення»), 2-й рівень розподілу – за складом або механізмом дії. До цієї рубрики у 2011 р. входила 61 позиція ДД [26]. На даний час кількість препаратів, включених до рубрики ДД онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати» суттєво збільшилася.

Інформація в онлайн довіднику «Компендіум – лікарські препарати» про ДД у 2011 р. містила наступні розділи: назва продукту, назва виробника, склад із зазначенням кількості КУО, форма випуску, номер свідоцтва про державну реєстрацію, характеристика, рекомендації із застосування, протипоказання, умови зберігання [26]. Інформативність довідника на сьогодні зменшилася. Наведена вище інформація вказана лише для частини ПБ, для інших є дані тільки про назву продукту, назву виробника та номер санітарно-епідеміологічного висновку (для окремих ПБ).

Ми провели аналіз інформації про ДД у довіднику «Компендіум – лікарські препарати» [55]. Відповідно до вимог законодавства України, інформація та маркування ДД не повинні містити тверджень про їх лікувальні

властивості [22]. У довіднику «Компендіум – лікарські препарати» інформація про ДД відповідає цим вимогам.

4.4.2 Аналіз інструкцій для застосування лікарських засобів та дієтичних добавок, що вміщують пробіотики

Оскільки ІМЗ є важливим джерелом інформації про безрецептурний ЛЗ, на наступному етапі дослідження ми провели детальний аналіз ІМЗ ЛЗ, що вміщують ПБ. У результаті проведеного дослідження встановлено, що структура ІМЗ ПБ відповідає вимогам Наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. [91].

Далі ми провели розширений аналіз змісту ІМЗ ЛЗ, що вміщують ПБ за наступними критеріями:

- наявність вказівок про рекомендований курс лікування;
- дані про залежність прийому ПБ від часу вживання їжі;
- можливість прийому під час курсу АТ;
- безпечність прийому ПБ під час вагітності;
- можливість застосовувати в дітей;
- умови зберігання.

Результати аналізу змісту ІМЗ за перерахованими вище критеріями представлені в табл. 4.8 [151].

Однією із важливих частин ІМЗ є наявність повної та доступної інформації про тривалість курсу лікування та час прийому ЛЗ (до під час, після їди, не залежить від часу прийому їжі). В ІМЗ Ентерожерміна (всі форми випуску) вказано, що тривалість застосування визначає лікар індивідуально. Лінекс, Лінекс бебі та Лінекс форте рекомендовано приймати до зникнення симптомів чи покращення стану. Інші ІМЗ містять чітко сформульовані дані щодо тривалості курсів лікування при різних станах та захворюваннях.

Таблиця 4.8

Результати аналізу ІМЗ ЛЗ, що вміщують ПБ

№ з/п	ЛЗ		Наявність даних в ІМЗ					температура зберігання
			курс лікування	залежність прийому від часу вживання їжі	можливість прийому під час АТ	безпечність прийому при вагітності	можливість застосування у дітей	
1	2		3	4	5	6	7	8
1.	Ентеро жерміна	капс.	не вказано	не вказано	Дозволено	безпечно	з 5-ти років	не вище 30 °С
		пор.д/ор. сусп.	не вказано	не вказано	Дозволено	безпечно	не застосовується	
		сусп.	не вказано	не вказано	Дозволено	безпечно	з 28 днів	
2.	Ентерожерміна форте		вказано	не вказано	Дозволено	безпечно	з 28 днів	
3.	Ентерол		вказано	вказано	Дозволено	не рекомендується	з народження	не вище 25 °С
4.	Йогурт		вказано	вказано	Дозволено	безпечно	з 3-х місяців	2-8 °С
5.	Лактовіт форте		вказано	вказано	Дозволено	безпечно	з 6-ти місяців	не вище 25 °С
6.	Лацидофіл		вказано	не вказано	Дозволено	необхідна консультація з лікарем	з 1 місяця	2-8 °С
7.	Лінекс		не вказано	не вказано	Дозволено	не рекомендується	з народження	не вище 25 °С

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5	6	7	8
8.	Лінекс бебі	не вказано	вказано	дозволено (так само, як інші бактерії, біфідобактерії є чутливими до антибіотиків. Таким чином, рекомендовано приймати Лінекс бебі® не менше ніж через 3 год. після прийому антибіотиків)	під наглядом лікаря	з народження	не вище 25 °C
9.	Лінекс форте	не вказано	вказано	дозволено (взаємодіє з деякими антибіотиками)	не рекомендується	з народження	
10.	Мутафлор	вказано	вказано	зниження ефективності	безпечно	з народження	2-8 °C
11.	Нормагут	вказано	вказано	дозволено	не рекомендується	з 2-х років	не вище 25°C
12.	Про-симбіофлор	вказано	вказано	не вказано	після оцінки лікарем співвідношення користі/ризиків	з 3-х років	не вище 25 °C, після розкриття флакону – 2-8 °C

Більша частина ІМЗ містить інформацію, що для забезпечення максимального ефекту від прийому ПБ, їх рекомендовано приймати до або під час прийому їжі.

Суттєвим недоліком бактерійних препаратів, що значно обмежує їх використання, є інактивація бактерійних штамів при їх прийманні на фоні АТ. Тому наявність в ІМЗ інформації про можливість застосування ПБ спільно з антибактерійними препаратами є одним із чинників раціональної ПБТ. Як свідчать дані проведеного аналізу, в ІМЗ Лінекс-бебі та Лінекс форте немає чіткої вказівки стосовно наведеного вище аналізованого чинника. Наприклад, вказано, що Лінекс-форте «взаємодіє з деякими антибіотиками». При прийманні Мутафлору разом з антибіотиками знижується ефективність ПБТ. Інші ПБ рекомендовано приймати під час АТ [156, 160].

Прийом ПБ, зазвичай, не викликає серйозних ПР і вони вважаються групою препаратів, що мають високий профіль безпеки [210]. Проте, застосування ЛЗ певними категоріями населення, зокрема, вагітними жінками та дітьми повинно бути контрольованим.

Розділ «Особливості застосування у період вагітності або годування груддю» є обов'язковим в ІМЗ ЛЗ [91]. Результати аналізу цього розділу показали, що більшість ПБ дозволено приймати під час вагітності. Винятком є Ентерол, Нормгут, Лінекс та Лінекс форте. Прийом Лацидофілу вагітними можливий лише після консультації з лікарем.

Майже всі ПБ дозволено застосовувати дітям, за винятком Ентерожерміни у вигляді порошку для оральної суспензії. Слід відмітити, що капсули Йогурт та Лінекс для дітей дозволено відкривати, однак це може призвести до інактивації чи до зменшення ефективності даних ПБ [156].

Вживання бактерій залежить від технології виробництва та умов зберігання препарату. Оптимальна температура зберігання ПБ, які потребують особливих умов зберігання, становить 4-8 °С. При підвищеній

температурі у бактерій значно збільшується активність і термін їх існування стає коротшим, вони не встигають здійснити корисного впливу, проходячи шлях ШКТ. Вивчення даних щодо умов зберігання ПБ показав, що майже половина з них потребують особливих умов зберігання.

На наступному етапі ми провели порівняльний аналіз інформації в листках-вкладках ДД з ПБ щодо наявності в них обов'язкової (не повинні містити тверджень про лікувальні властивості [22]) та додаткової інформації. Період дослідження – 2012 та 2019 рр. [26, 152]. Результати наведені в табл. 4.9.

Як видно з даних, наведених у табл. 4.9, частина виробників повністю дотримується вимог законодавства – це закордонні виробники Dr.Reddy's, Ferrosan та вітчизняний ПАТ «Фармак». Ці виробники виготовляють окрім ДД, ЛЗ.

В деяких аналізованих листках-вкладках є додаткова вказівка, що продукт не є ЛЗ. Рекомендації до застосування ДД Лаціум, Біогая та Лактомун містять детальний опис лікувальних властивостей продукту та перелік хворіб та симптомів, при яких необхідно його застосовувати, що суперечить чинному законодавству України.

У листок-вкладку до Симбітер ацидофільний в порівнянні з 2012 р. внесені зміни і усунений перелік лікувальних властивостей та додано вказівку «не є лікарським засобом».

Таким чином, встановлено, що частина ІМЗ ПБ не містить достатніх даних щодо їх прийому. Доцільним є також випуск спеціально адаптованих (з врахуванням дози чи/або форми випуску) для застосування у дітей ЛФ деяких ПБ.

Понад третина проаналізованих листків-вкладок до ПБ з групи ДД не відповідає вимогам законодавства України, позаяк містить інформацію про лікувальні властивості ПБ. Отже необхідною є оптимізація інформаційних матеріалів про ПБ [145, 146].

Таблиця 4.9

Аналіз інформації, наведеної на листках-вкладках ПБ з групи ДД

№ з/п	Назва ПБ	Виробник	Склад	Рекомендації із застосування	Застереження при споживанні	Наявність вказівки «Не є лікарським засобом»	Наведення лікувальних властивостей
1.	Біогая, краплі	БіоГая АБ	+	+	+	—	+
2.	Біон 3	Dr.Reddy's	+	+	+	+	-
3.	Біон 3 Кід	Dr.Reddy's	+	+	+	+	-
4.	Біфіформ бебі	Ferrosan	+	+	+	2012 р. – 2019 р. +	-
5.	Лактіале	Фармак	+	+	+	+	-
6.	Лактомун	Про-Фарма	+	+	-	-	+
7.	Лаціум	Про-Фарма	+	+	-	2012 р. – 2019 р. +	+
8.	Мультипробіотик Симбітер ацидофільний	Пролісок	+	+	+	2012 р. – 2019 р. +	2012 р + 2019 р.-

Висновки до розділу 4

1. На підставі аналізу даних Кокранівської бібліотеки виділено 32 СО стосовно ефективності та безпеки використання ПБ, які розподілено на чотири групи: з підтвердженою ефективністю; з підтвердженою ефективністю, яка потребує додаткових РКД; з недостатніми доказами ефективності, але з перспективністю подальших РКД; з не підтвердженою ефективністю. За даними СО першої групи встановлено, що клінічно обґрунтованим напрямком застосування ПБ є профілактика ААД та лікування гострої інфекційної діареї. Більшість СО не мають достатньої кількості доказів стосовно ефективності застосування ПБ, але визнана перспективність проведення подальших РКД.

2. Досліджено та проаналізовано основні медико-технологічні та нормативні документи, які регламентують застосування ПБ в Україні. Встановлено, що застосування ПБ регламентується адаптованими клінічними настановами, уніфікованими клінічними протоколами, ДФ ЛЗ та протоколом провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ.

3. В результаті проведеного вивчення медико-технологічних документів виділено патології, при яких рекомендовано застосовувати ПБ (функціональна діарея, пептична виразка, кишкові коліки, підтримання ремісії при виразковому коліті та хронічному паучиті та профілактика паучиту у дорослих; виразковий та неспецифічний виразковий коліт та СПК у дітей). Встановлено, що в медико-технологічних документах, які регламентують застосування ПБ в Україні, у більшості випадків, не наведено назву конкретного пробіотичного препарату, а вказано пробіотичний мікроорганізм.

4. Шляхом ретроспективного вивчення включення ПБ в перший-дванадцятий випуски ДФ ЛЗ встановлено, що кількість ПБ зменшилася за ці роки на 77%. Кількість асортиментних позицій ПБ, включених у ДФ ЛЗ різних випусків сильно коливається. На підставі обчислення коефіцієнту

новизни встановлена відносна стабілізація асортименту ПБ у ДФ ЛЗ шостого-дванадцятого випусків.

У дванадцятий випуск (2020 р.) ДФ ЛЗ включено два ПБ, що містять пробіотичний мікроорганізм Сахароміцети буларді та один ПБ, що містить біфідобактерії.

5. Пошук даних про реєстрацію ПБ з групи ДД є утрудненим. На сьогоднішній день відсутня цілісна інформаційна база для ДД, яка могла б забезпечити повноту та достовірність інформації про них.

6. Встановлена відповідність структури ІМЗ ЛЗ, що вміщують ПБ вимогам законодавства України, при цьому деякі з них не містять достатньої інформації для проведення раціональної ПБТ.

7. В результаті проведеного аналізу змісту листків-вкладок, що супроводжують ДД з ПБ, в окремих випадках встановлено невідповідність їх оформлення вимогам законодавства України.

Основні фрагменти цього розділу відображені у таких публікаціях:

1. Чухрай ІЛ, Грушковська ДТ. Аналіз динаміки арсеналу препаратів для лікування кишкових дисбіозів, включених в Державний формуляр лікарських засобів України. Український медичний альманах. 2011;14(6):220-1.

2. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Проблемні питання позиціонування дієтичних добавок з пробіотиками на вітчизняному фармацевтичному ринку. Український медичний альманах. 2012;15(5):63-5.

3. Чухрай ІЛ. Раціональні аспекти споживання пробіотиків. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2017 Квіт 20-21; Харків. Харків: вид-во НФаУ; 2017, с. 432-5.

4. Чухрай ІЛ. Застосування пробіотиків для профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї. Матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю Підготовка спеціалістів

фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life long learning)»: наука, освіта, практика: 2017 трав. 16-17; Харків. Харків: НФаУ; с.246-7.

5. Чухрай ІЛ. Сучасні підходи до використання пробіотиків з погляду доказовості. Збірник праць наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р.М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О.Л. Грома Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою; 2018 Вер 28-29; Львів. Львів: Ліга-Прес; 2018, с. 154-6.

6. Чухрай ІЛ. Динаміка асортименту пробіотиків у державному формулярі лікарських засобів першого-одинадцятого випусків. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку; 2019 Вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ, 2019, с. 176-7.

7. Чухрай ІЛ. Пробіотики з позиції доказової медицини. Фармацевтичний часопис. 2019;51(3):102-10.

8. Чухрай ІЛ. Аналіз змісту офіційно затвердженої інформації про медичне застосування лікарських засобів з пробіотичними властивостями. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 Вер 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ «Укрмедкнига»; 2020, с. 261-2.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРТНЕ ОЦІНЮВАННЯ ТА МОДЕЛЮВАННЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ЯКОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОБІОТИКАМИ

Сукупність ПБ, присутніх на фармацевтичному сегменті ринку України характеризується широкою видовою різноманітністю мікроорганізмів, різними дозуваннями, формами випуску, порядком реєстрації тощо. Отже, важливим питанням сьогодення є вибір оптимального ПБ для проведення ПБТ. Тому метою даного фрагменту нашої роботи було проведення експертного оцінювання ПБ лікарями і ФФ, опрацювання інформаційно-комп'ютерного забезпечення для спрощення вибору ПБ та створення моделі оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ.

5.1 Вивчення рівня інформованості лікарів, провізорів та фармацевтів з питань обігу пробіотиків

У ролі експертів-лікарів виступили 90 лікарів різних лікувально-профілактичних закладів м. Львова та Львівської області, а також співробітники кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дві анкети були відбраковані, оскільки були не чітко чи неправильно заповнені. Отже, для подальшого дослідження було відібрано 88 анкет [181].

В опитуванні взяли участь, в основному, педіатри (48%) та сімейні лікарі (25%). Крім того, експертами були терапевти (11%), гастроентерологи (7%) та лікарі інших спеціальностей (дитячі пульмонологи, неонатологи, нефрологи) (рис. 5.1).

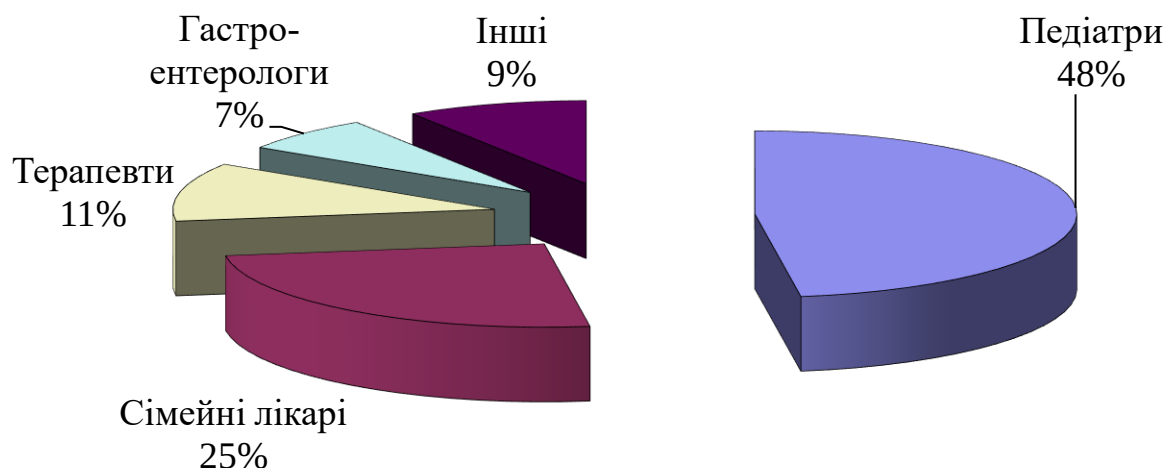


Рис. 5.1. Розподіл респондентів-лікарів за спеціальністю

Розподіл лікарів за стажом роботи показав, що найбільшу питому вагу складають експерти, які мають стаж роботи понад 20 років (43%) та від 10 до 20 років (36%). Невелика частина опитаних лікарів мають стаж роботи за спеціальністю від 5 до 10 років (14%) та до 5 років (7%) (рис. 5.2).

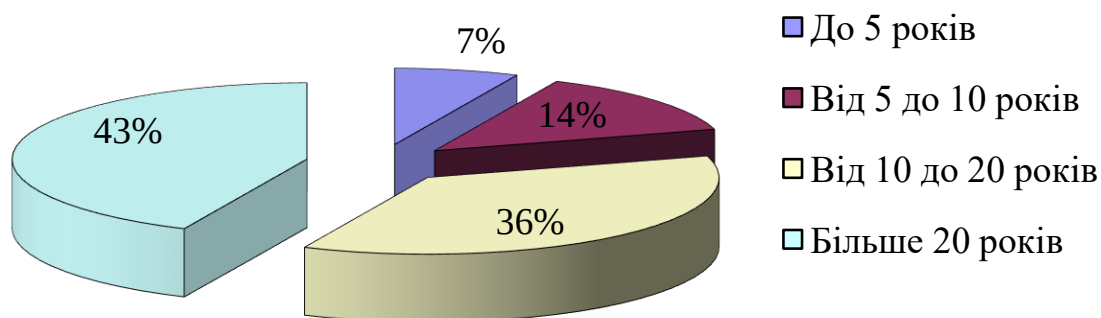


Рис. 5.2. Розподіл респондентів-лікарів за стажом роботи за спеціальністю

У понад 90% опитаних лікарів наявна кваліфікаційна категорія. Зокрема, у 64% – вища, 23 % – перша та 4 % – друга (рис. 5.3).

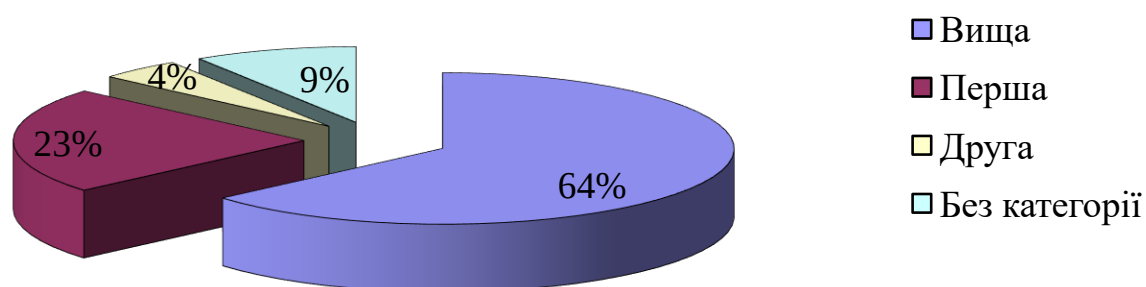


Рис. 5.3. Розподіл експертів-лікарів за наявністю кваліфікаційної категорії

Четверо опитаних лікарів (5%) мають науковий ступінь: один – доктора медичних наук та три – кандидата медичних наук, що вказує на їх високий професійний рівень.

Оцінку компетентності експертів-лікарів здійснювали за системою ранжування показників анкети в балах, наведених у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Характеристики компетентності експертів-лікарів у балах

Стаж роботи	Бали	Кваліфікаційна категорія	Бали	Наявність наукового ступеня	Бали
Понад 20 років	4	Вища	3	Доктор наук	2
11-20 років	3	Перша	2	Кандидат наук	1
5 -10 років	2	Друга	1	Без ступеня	0
Менше 5 років	1	Немає	0	-	-
Мінімальна кількість балів – 1					
Максимальна кількість балів – 9					

У результаті підрахунку балів встановлено, що серед лікарів 64% експертів були з високим рівнем компетентності (кількість балів: 7-9), 16% – із середнім (кількість балів: 4-6), та 20% респондентів мали низький рівень компетентності (кількість балів: 1-3).

Серед експертів з фармацевтичною освітою було розповсюджено 105 анкет (додаток Б). П'ять анкет було вилучено, оскільки вони були неправильно та/чи нечітко оформлені.

Отже, остаточна характеристика вибірки фармацевтичних працівників наступна: загальне число опитаних – 100 осіб, з них понад 70% – провізори, решта – фармацевти (рис. 5.4).

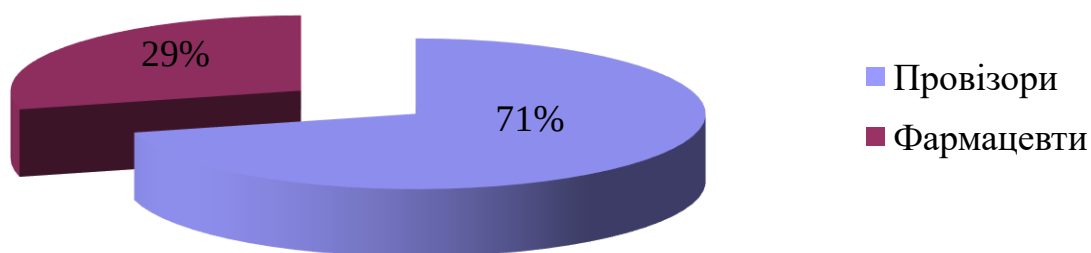


Рис. 5.4. Розподіл опитаних ФФ за спеціальністю

За стажом роботи за спеціальністю переважна більшість опитаних ФФ мають стаж роботи понад 10 років (76%) та лише 24% – до 10 років (рис. 5.5).

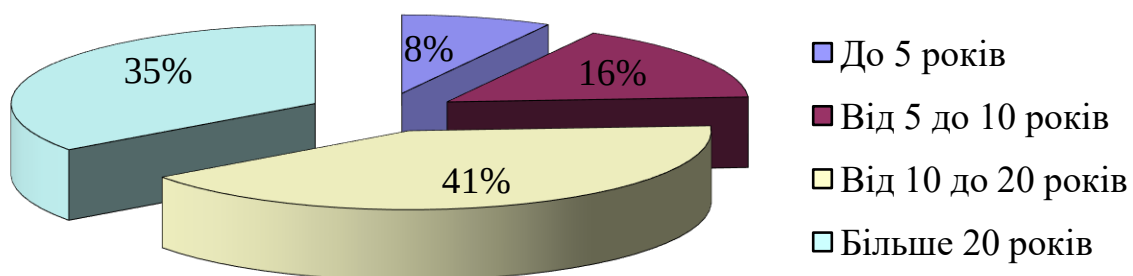


Рис. 5.5. Розподіл респондентів-ФФ за стажом роботи за спеціальністю

У 83% опитаних ФФ наявна кваліфікаційна категорія (рис. 5.6).

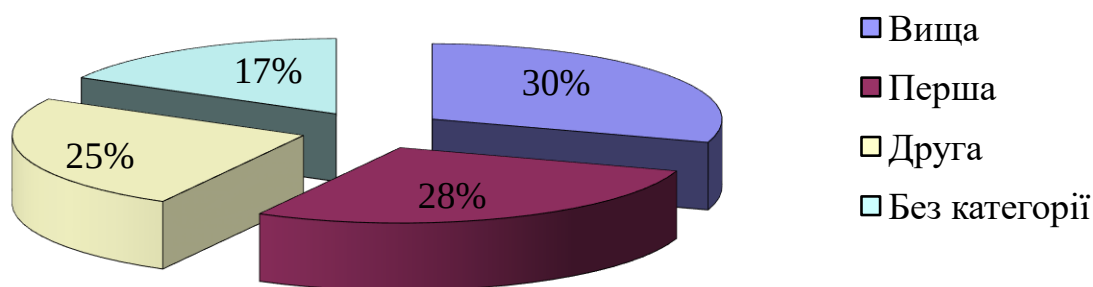


Рис. 5.6. Розподіл респондентів-фармацевтичних фахівців за наявністю кваліфікаційної категорії

Оцінку компетентності експертів ФФ здійснювали за системою ранжування показників анкети в балах, наведених у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Характеристики компетентності експертів у балах
(провізори і фармацевти)**

Спеціальність	Бали	Стаж роботи	Бали	Кваліфікаційна категорія	Бали
Провізор	2	Понад 20 років	4	Вища	3
		11-20 років	3	Перша	2
Фармацевт	1	5-10 років	2	Друга	1
		Менше 5 років	1	Немає	0
Мінімальна кількість балів – 2					
Максимальна кількість балів – 9					

Встановлено, що серед провізорів та фармацевтів 20% експертів були з високим рівнем компетентності (кількість балів: 7-9), 62% – із середнім (кількість балів: 4-6) та 18% респондентів мали низький рівень компетентності (кількість балів: 2-3).

З наведених вище даних можна зробити висновок, що опитані лікарі мають більший рівень компетентності, ніж ФФ.

Наступним етапом нашого дослідження був аналіз інформаційної

частини анкети. Для оцінки узгодженості відповідей експертів на запитання цієї частини ми використали коефіцієнт конкордації Кендалла (R_k). Цей коефіцієнт є мірою лінійного зв'язку між випадковими величинами. Кореляція Кендалла є ранговою, тобто для оцінки сили зв'язку використовуються не числові значення, а відповідні ранги.

Встановлено, що відповіді лікарів на всі запитання інформаційної частини анкети мають високу узгодженість ($R_k = 0,74674$, $p < 0,00000$), в тому числі і лікарів, які мають високий рівень компетентності ($R_k = 0,74654$, $p < 0,00000$).

Переважає більшість експертів-лікарів (90%) вважають інформацію про ПБ доступною та призначають нові ПБ після аналізу результатів їх клінічного застосування (80%).

Для статистичної оцінки впливу особистих даних респондентів на вибір відповідей на питання інформаційної частини анкети нами використано коефіцієнт кореляції рангу Спірмена (R_s) – непараметричну міру статистичної залежності між двома змінними. Він оцінює наскільки добре можна описати відношення між двома змінними.

Встановлено, що місце роботи лікарів має помірний вплив на вибір відповіді на запитання «Наскільки доступною є інформація про ПБ?» ($R_s = 0,3$; $p < 0,05$).

Як свідчать дані рис. 5.7, для лікарів основними джерелами інформації про ПБ є науково-практичні конференції (89%) та медичні представники фармацевтичних компаній-виробників (86%). Понад половина опитаних отримує інформацію з рекламних проспектів (59%) та в мережі Інтернет (54%). Фахові видання використовує третина опитаних (29%). Незначна частина лікарів, як джерела інформації про ПБ, використовує довідники ЛЗ і спеціалізовані виставки (по 11%), а також ДФ ЛЗ (7%). Отже, представники компаній-виробників відіграють велику роль в інформуванні лікарів про ПБ.

Слід зауважити, що респонденти користуються не одним джерелом інформації про ПБ. Найбільш поширена комбінація відповідей: отримання

інформації у медичних представників, на науково-практичних конференціях та з проспектів, каталогів, буклетів.

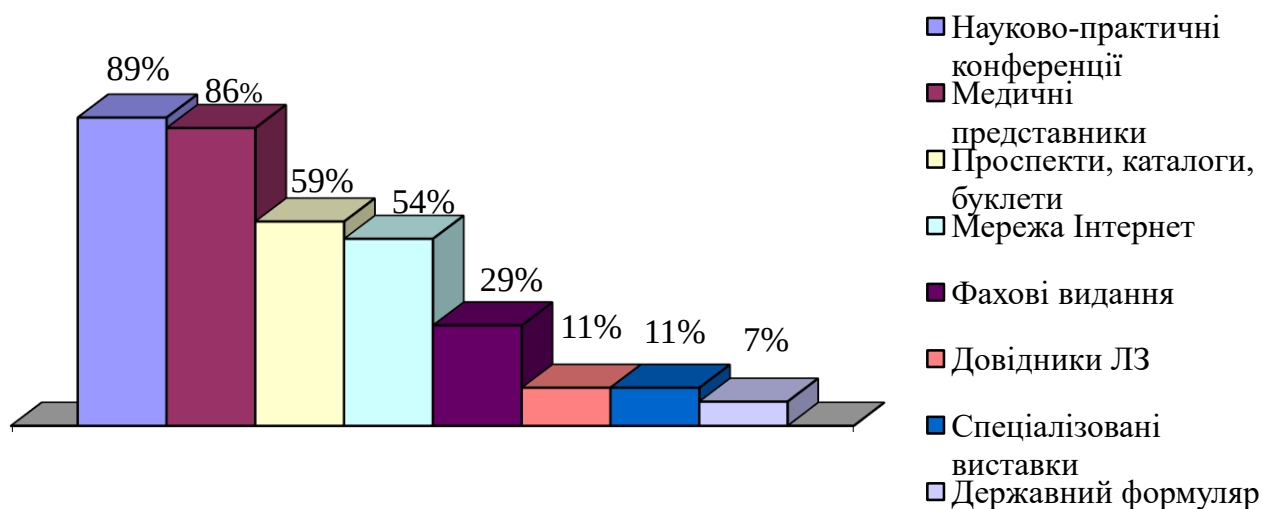


Рис. 5.7. Рейтинг джерел отримання інформації лікарями про ПБ

Результати проведеного анкетного опитування показали, що при призначенні ПБ лікарі керуються, в основному, стандартами медичної допомоги (80%) та власним практичним досвідом (77%). Літературні дані використовує третина респондентів (32%), менш важливими для лікарів є поради колег щодо призначення ПБ (11%) (рис. 5.8).

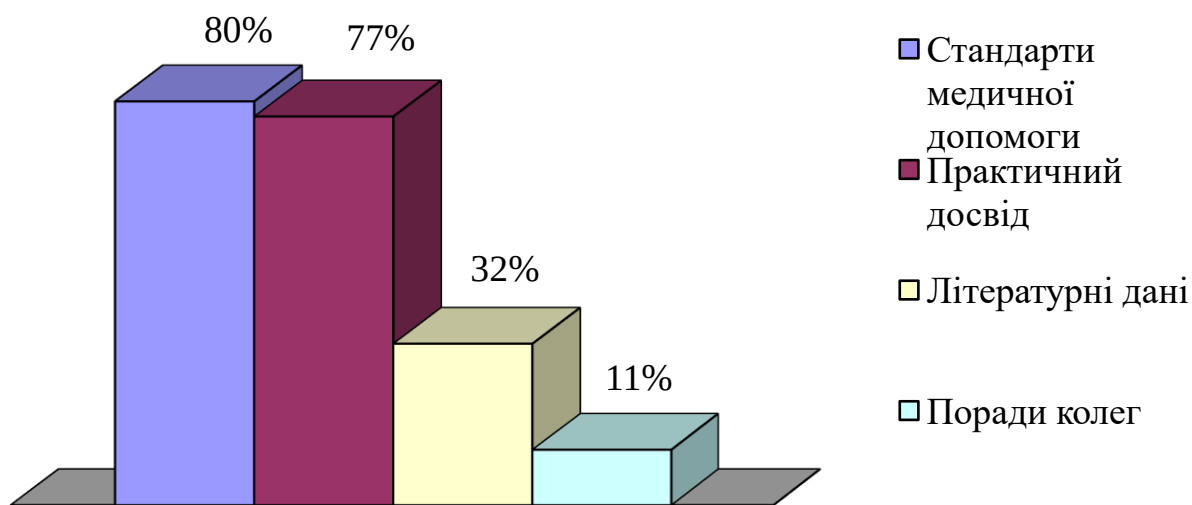


Рис. 5.8. Рейтинг чинників впливу на вибір лікарями ПБ

Основними позитивними ефектами ПБ на організм, на думку лікарів, є нормалізація складу кишкової мікрофлори та функції ШКТ людини, протиалергійна та імуномодуюча дія.

Встановлено, що місце роботи лікарів має дуже сильний вплив на вибір відповідей на запитання «Які, на Вашу думку, позитивні ефекти ПБ на організм людини?» ($R_s = 0,95$; $p < 0,00000$).

Опитані лікарі призначають ПБ, переважно, при синдромі подразненого кишківника (66%) і для профілактики та лікування ААД (47%). Чверть опитаних (24%) вважає ефективним вживання ПБ для профілактики діареї мандрівників, 20% – для профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів, 19% – при лікуванні *Helicobacter pylori*-позитивної виразки, а 16% – при виразковому коліті, що відповідає сучасним доказовим даним. Серед інших сфер застосування ПБ лікарями зазначені алергічні захворювання та кишкові інфекції.

Лише 5% експертів-лікарів відмітили, що спостерігали ПР під час прийому ПБ (серед названих – закрепи), тим самим підтвердивши високий профіль безпеки пробіотичних препаратів.

Переважає більшість опитаних лікарів (68%) вважає ефективним прийом продуктів неаптечного асортименту, в склад яких входять ПБ (йогурти, закваски та ін.) з профілактичною метою, хоча з лікувальною метою їх прийом ефективним вважає лише невелика частка опитаних (14%).

Встановлено, що спеціальність лікаря статистично слабо впливає на вибір відповідей на запитання «Чи вважаєте Ви, що споживання продуктів неаптечного асортименту (йогурти, закваски та ін.) ефективне при їх застосуванні з профілактичною метою?» ($R_k = 0,1740$, $p < 0,1$).

Наступним етапом нашого дослідження було опрацювання даних анкетного опитування ФФ.

Аналіз анкет ФФ показав високу узгодженість відносно відповідей на питання стосовно доступності інформації про ПБ, відношення до нових ПБ, джерела отримання інформації про ПБ та їх позитивних ефектів на організм

людини. При цьому слід відзначити, що серед ФФ з високим рівнем компетентності спостерігається помітний статистичний зв'язок при відповіді на всі запитання інформаційної частини анкети ($R_k = 0,6842$, $p < 0,00000$).

Встановлено, що переважна більшість опитаних ФФ (78%) вважає доступність інформації про ПБ високою (рис. 5.9).

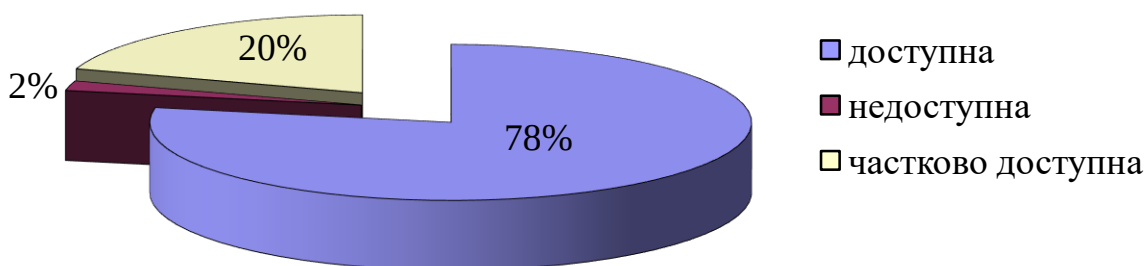


Рис. 5.9. Доступність інформації про ПБ (на думку ФФ)

Необхідно зазначити, що професійні та кваліфікаційні характеристики ФФ не мають статистично сильного впливу на вибір відповіді на запитання «Наскільки доступною є інформація про ПБ?».

За результатами аналізу відповідей усіх респондентів (лікарів та ФФ) на вищенаведене запитання анкети можна стверджувати, що 85% усієї вибірки опитаних вважають інформацію про ПБ доступною (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Доступність інформації про ПБ

Респонденти	Доступна, %	Недоступна, %	Частково доступна, %	Загалом, %
Лікарі	41,94	1,08	3,23	46,24
Фармацевти	31,18	1,07	7,53	39,78
Провізори	11,83	0	2,15	13,98
Разом фармацевтичні фахівці	43,01	1,07	9,68	53,76
Загалом опитані	84,95	2,15	12,9	100 %

За часом сприйняття нових ПБ понад половина опитаних провізорів та фармацевтів відносяться до прагматиків (59%), тобто рекомендують препарат після ретельного аналізу результатів його клінічного застосування. Майже третина опитаних експертів належать до консерваторів (29%), вони рекомендують препарат після багаторічного його використання колегами та лише 4% можна віднести до новаторів, оскільки вони рекомендують ПБ зразу ж після їх появи на ринку (рис. 5.10).

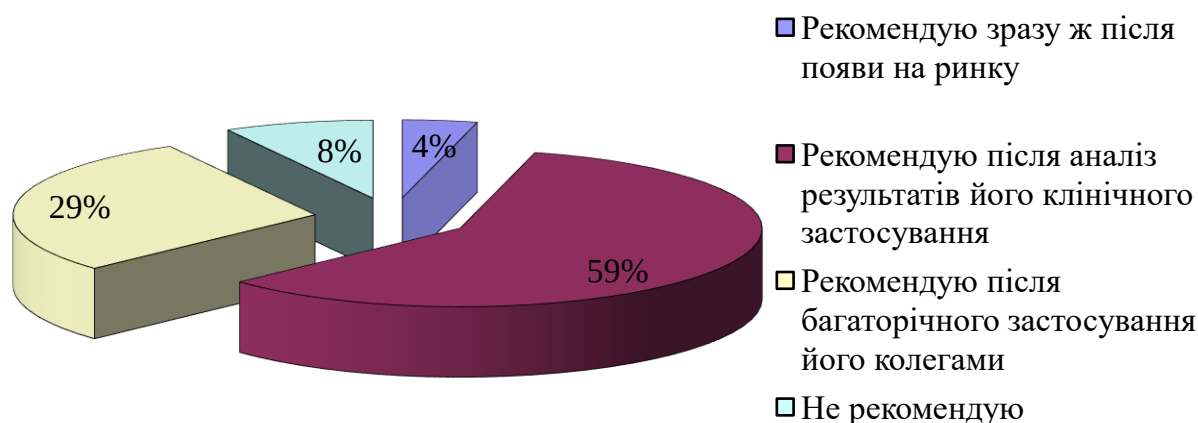


Рис. 5.10. Ставлення ФФ до нових ПБ

Помірний статистичний вплив на ставлення фармацевтів до нових ПБ має стаж роботи за спеціальністю ($R_s = 0,333635$ $p < 0,05$).

Розподіл думок усіх респондентів стосовно їх ставлення до нових ПБ (табл. 5.4) свідчить, що 68% опитаних вважають, що призначення чи рекомендація ПБ можливі після аналізу результатів його клінічного випробування, а 19% – після багаторічного використання його колегами на практиці.

Абсолютна більшість ФФ отримує інформацію про ПБ від медичних представників фармацевтичних фірм-виробників (68%) та з мережі Інтернет (66%). Дещо менше третини опитаних (30%) користується інформацією, наведеною в проспектах, каталогах, буклетах. Меншою популярністю, як джерел інформації про ПБ, користуються фахові фармацевтичні видання

(22%), НПК та ДФ ЛЗ (по 14%), довідники ЛЗ, в т.ч. Компендіум (10%), спеціалізовані виставки (8%). Серед інших джерел отримання інформації фармацевтичними працівниками зазначено відвідувачів аптеки [181].

Таблиця 5.4

Ставлення респондентів до нових пробіотиків

Респонденти	Рекомендація зразу ж після появи на ринку, %	Рекомендація після аналізу результатів його клінічного випробування, %	Рекомендація після багаторічного використання його колегами, %	Не рекомендують, %	Загалом, %
Лікарі	6,67	36,67	3,33	-	46,67
Фармацевти	1,11	21,11	14,44	2,22	38,89
Провізори	1,11	10	1,11	2,22	14,44
Разом фармацевтичні фахівці	2,22	31,11	15,55	4,44	53,33
Загалом опитані	8,89	67,78	18,89	4,44	100 %

Отже, важливим джерелом інформації про ПБ як для лікарів так і для ФФ є медичні представники фармацевтичних фірм-виробників.

Помітний статистичний вплив на вибір провізорами відповідей на запитання, яке стосувалося джерел отримання інформації про ПБ мав їх стаж роботи ($R_s = 0,560346$; $p < 0,05$).

Опитані провізори та фармацевти при рекомендації ПБ опираються, насамперед, на власний практичний досвід (70%) та дещо менше (44%) – на стандарти медичної допомоги. Третина опитаних (28%) керуються літературними даними, а 18% – порадами колег.

Вибір відповіді на питання “Чим Ви керуєтесь при рекомендації ПБ?” статистично незначно ($R_s = 0,296$; $p < 0,05$) залежить від спеціальності та стажу роботи експерта.

При відповіді на вищенаведене запитання анкети експерти могли вибрати декілька варіантів відповідей. Найбільш поширена комбінація відповідей для провізорів та фармацевтів: медичні представники та мережа Інтернет. Для загальної сукупності опитаних (лікарів та ФФ) – медичні представники, мережа Інтернет та фахові видання або медичні представники, НПК та проспекти, каталоги, буклети.

ФФ зазначають ті ж позитивні ефекти ПБ, що і лікарі: нормалізація складу кишкової мікрофлори та функції ШКТ людини, покращення імунітету, хоча не виділяють протиалергійної дії.

Основними показаннями до застосування ПБ провізори і фармацевти вважають ААД (82%) та синдром подразненого кишечника (56%). Майже половина опитаних (48%) вважає доцільним прийом ПБ з метою попередження діареї мандрівників.

Слід зазначити, що узгодженість відповідей на запитання анкети стосовно показів до застосування ПБ для провізорів та фармацевтів є помірною ($R_s = 0,414567$ та $R_s = 0,488668$ відповідно при $p < 0,05$).

При відповіді на запитання анкети, яке стосувалося показань до застосування ПБ респонденти мали можливість вибрати декілька відповідей. Найбільш поширеною серед усіх респондентів були комбінації відповідей синдром подразненого кишечника та ААД, або наведені вище покази і профілактика діареї мандрівників.

Лише 2% ФФ зазначають, що відвідувачі аптеки зверталися до них щодо ПР ПБ.

Дві третіх опитаних ФФ (66%) вважає, що споживання продуктів неаптечного асортименту (йогурт, кефір та ін.) ефективно при їх застосуванні з профілактичною метою. При цьому застосування їх з лікувальною метою 58% опитаних вважає недоцільним.

Професійні та кваліфікаційні характеристики ФФ мають статистично важливий вплив на вибір відповідей на питання, яке стосувалося профілактичного застосування продуктів з пробіотичними властивостями.

Зокрема, стаж роботи за спеціальністю має помірний статистичний вплив (R_s – 0,432958; $p < 0,05$, зокрема для провізорів R_s – 0,550384; для фармацевтів R_s – 0,439010 при $p < 0,05$).

Кваліфікаційна категорія провізора статистично помітно впливає на вибір відповідей на питання, що стосувалося застосування ПБ з лікувальною метою (R_s – 0,523493; $p < 0,05$).

Таким чином, шляхом експертного опитування лікарів та ФФ вивчено доступність для них інформації про сучасні ПБ, особливості сприйняття ними нових ПБ та рівень впливу окремих чинників на призначення чи рекомендацію ПБ.

5.2 Експертне ранжування пробіотичних препаратів

Наступний етап дослідження передбачав проведення експертизи ПБ. При розподілі ПБ за кількістю отриманих оцінок, встановлено, що з 48 запропонованих ПБ лікарі дали оцінку, в середньому, 14 ПБ (мінімально – 4, максимально – 40 препаратів), тобто близько третині препаратів.

Деякі ПБ (Лакто G, Пробіокід, Опефера) не оцінив жоден експерт, експертне оцінювання інших ПБ здійснили від 1 до 56 лікарів. Причому, 14 ЛЗ, що вміщують ПБ та 8 ДД з ПБ оцінили 30% і більше експертів.

Троє лікарів додатково включили в експертну частину анкети ДД Ацидолак та оцінили його.

Препарати-індикатори оцінила незначна частка опитаних лікарів (Хілак – 10%, Дуфалак – 8%, Лактулоза – 5%, Нормегут та Біонорм – по 4%). Отже, лікарі досить чітко диференціюють поняття «ПБ» та «пребіотики».

Серед ПБ, які найчастіше призначають лікарі (від 38 до 56, тобто третина згадувань) і вважають їх ефективними чи високоефективними є 6 препаратів: Лінекс (56 згадувань), Ентерожерміна (56), Біфідумбактерин-Біофарма (48), Лактовіт форте в капсулах (48), Біогая в краплях (48) та Ентерол в капсулах (44). Всі вищенаведені ПБ, за винятком Біогаї є ЛЗ.

В групу препаратів, які оцінили від 18 до 37 експертів входять 19 ПБ. Це ЛЗ Біфіформ (34 згадування), Біоспорин-Біофарма, Ентерол в порошку (по 30), Йогурт (28), Лактомун та Лінекс форте (по 26), Лінекс бебі (24), Біфідумбактерин, Субалін та Лактовіт форте в порошку (по 20). В цю вибірку також входять ПБ, зареєстровані як ДД: Біогая ОРС, Према в саше, Буларді в саше (по 28), Біфіформ плюс та Према для дітей (по 20), Хілак лакто, Према для дітей дуо, Према в капсулах та Біфіформ бейбі (по 18). Вищеперераховані ПБ оцінені практично всіма експертами як високоефективні чи ефективні.

Спостерігається висока узгодженість думок лікарів ($R_k = 0,62632$; $p < 0,00000$) стосовно ПБ Біфідумбактерин-Біофарма, Біфідумбактерин, Біфіформ, Йогурт, Йогурт Розель, Лакто G, Лінекс Бебі, Лінекс форте, Мутафлор та Спазмолак.

За частотою виникнення ПР усі ПБ охарактеризовані як безпечні препарати. Спостерігалися лише поодинокі випадки зазначення незначних ПР.

З метою ранжування ПБ ми розраховували середньозважену бальну оцінку ПБ. Середньозважену бальну оцінку ($\bar{\sigma}_s$) визначали окремо на думку лікарів та на думку ФФ.

Встановлено, що, згідно з думкою лікарів, середньозважену бальну оцінку, вищу за середню ($\bar{\sigma}_s = 1,69$ бала), отримали 12 ПБ (6 ЛЗ та 6 ДД).

ФФ також оцінили усі запропоновані ПБ. Вони оцінили, в середньому, по 36 ПБ – від 29 до 48, тобто значно більше, ніж лікарі. Додатково провізорами була оцінена ДД Лактімак форте (капс.), яка не була включена в анкету, але користується попитом серед відвідувачів аптеки.

Слід зазначити, що препарати-індикатори оцінила велика частина провізорів (Хілак – 98%, Біонорм – 94%, Дуфалак – 88%, Лактулоза – 64%, Нормегут – 58%). Отже, експерти з-поміж числа ФФ не достатньо чітко диференціюють поняття ПБ та пребіотики, на відміну від опитаних лікарів.

У таблиці 5.5 наведені дані щодо узгодженості думок респондентів стосовно ПБ у розрізі АТХ класифікації. У фармацевтів спостерігається помірна узгодженість думок стосовно оцінювання попиту на ПБ ($R_k = 0,45052$; $p < 0,0000$). Найбільша узгодженість думок усіх респондентів спостерігається стосовно ПБ, які належать до групи А07FA10 (Ентерол та Нормагут), а найменша – стосовно ПБ групи А07FA51 (Йогурт, Йогурт Розель та Лактовіт форте).

Спостерігається помірна узгодженість думок усіх респондентів стосовно споживчих властивостей ПБ вітчизняного ($R_k = 0,36482$; $p < 0,00000$, зокрема ФФ: $R_k = 0,38966$; $p < 0,00000$) та закордонного виробництва ($R_k = 0,37230$; $p < 0,00000$, зокрема ФФ: $R_k = 0,51974$, $p < 0,00000$).

Загалом, помірна узгодженість думок усіх респондентів спостерігається при оцінюванні ПБ, які зареєстровані як ЛЗ ($R_k = 0,43651$; $p < 0,00000$), а при оцінюванні ними ДД з ПБ зафіксовано слабку узгодженість ($R_k = 0,28528$; $p < 0,00000$). Зокрема, у ФФ сильніший статистичний зв'язок, який можна класифікувати як помітний, спостерігається при оцінюванні імпортованих ПБ, що зареєстровані як ЛЗ ($R_k = 0,5197$; $p < 0,00000$), нижчий (слабкий) – у ПБ, що зареєстровані як ДД ($R_k = 0,29192$; $p < 0,00000$).

При оцінюванні комбінованих ПБ (препаратів, що містять мікроорганізми різних видів та штамів) зафіксовано помірну узгодженість думок ФФ ($R_k = 0,40594$; $p < 0,0000$). Такий же тип узгодженості думок спостерігається при оцінюванні монобіотиків (препаратів, які містять один вид мікроорганізмів) усіма респондентами ($0,40574$; $p < 0,0000$) та провізорами та фармацевтами зокрема ($R_k = 0,45810$; $p < 0,0000$).

На рис. 5.11 наведено дані зі статистично значущими результатами щодо впливу професійно-кваліфікаційних характеристик фармацевтів на вибір ними ПБ для оцінювання. Для інших ПБ, що оцінювали фармацевти, розрахований коефіцієнт кореляції рангу Спірмена не є статистично значущим, оскільки $p > 0,05$.

Таблиця 5.5

**Оцінка узгодженості думок респондентів стосовно ПБ,
які належать до різних груп за АТХ класифікацією**

Код групи за АТХ класифікацією	Назва групи	Значення R_k для всієї групи респондентів	Оцінка зв'язку	Значення R_k для ФФ	Оцінка зв'язку	Значення R_k для лікарів	Оцінка зв'язку
A07FA 01	Лактобактерин	0,30030; $p < 0,0001$	Помірний	0,34306; $p < 0,0000$	Помірний	0,20000; $p < 0,0000$	Слабкий
A07FA 02	Сахароміцети буларді	0,57455; $p < 0,0000$	Помітний	0,66307; $p < 0,0000$	Помітний	Статистично не значимий	
A07FA 10	Інші	0,47773; $p < 0,0000$	Помірний	0,53941; $p < 0,0000$	Помітний	0,10323; $p < 0,0000$	Слабкий
A07FA 50	Інші мікроорганізми, комбінації	0,46021; $p < 0,0000$	Помірний	0,39705; $p < 0,0000$	Помірний	Статистично не значимий	
A07FA 51	Лактобактерії, комбінації	0,12451; $p < 0,00326$	Слабкий	0,13272; $p < 0,10794$	Слабкий	Статистично не значимий	
A07E F01	<i>Escherichia coli</i> , штам Nissle 1917	0,30776; $p < 0,0001$	Помірний	0,32900 $p < 0,0001$	Помірний	Статистично не значимий	

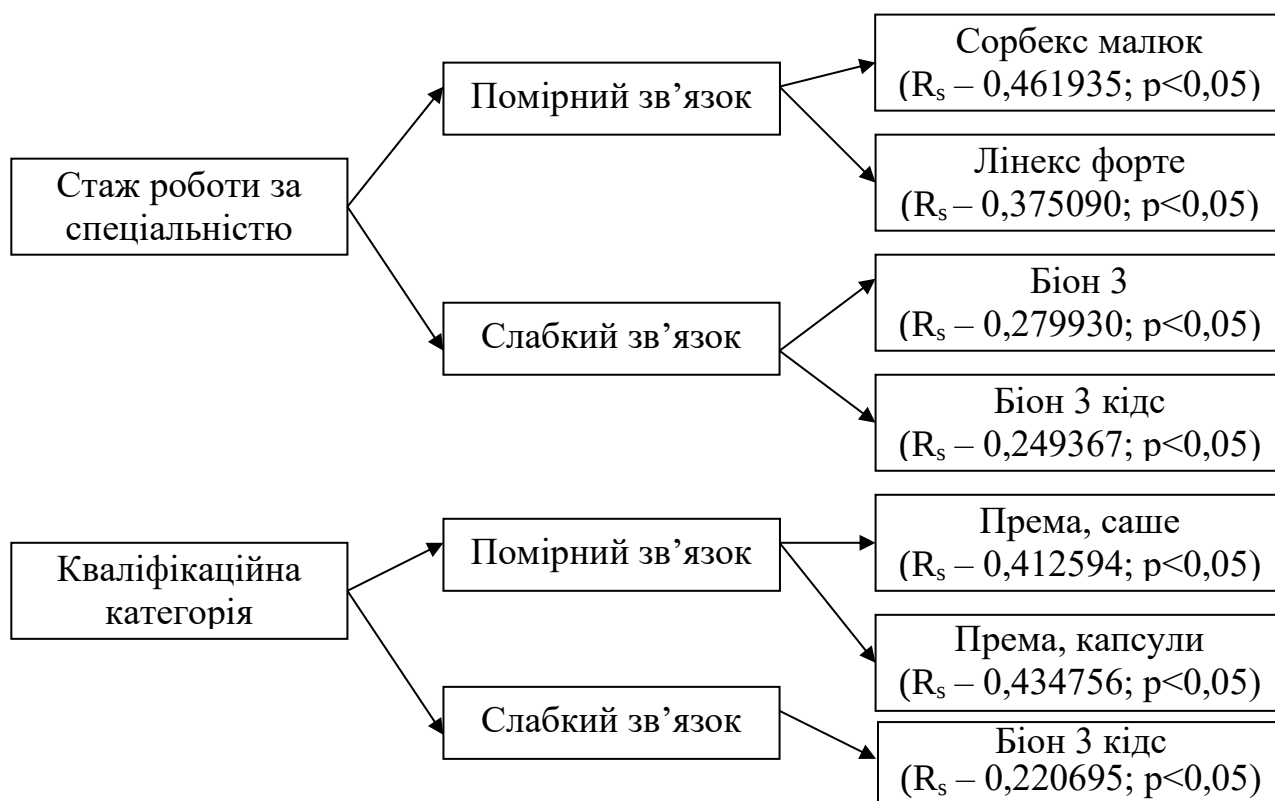


Рис. 5.11. Вплив професійно-кваліфікаційних характеристик фармацевтів на вибір ними ПБ

Вплив професійно-кваліфікаційних характеристик провізорів на вибір сукупності оцінюваних ПБ є незначним.

Кожен окремо взятий ПБ оцінили від 48% до 100% експертів. Слід зауважити, що ЛЗ Лінекс дали оцінку всі опитані ФФ.

Середньозважену оцінку, вищу за середню ($\overline{O_s} = 2$), на думку ФФ, отримали 24 ПБ, причому третина з них (33,3%) на час дослідження були зареєстровані як ЛЗ, решта (66,7%) – ДД. Отже, можна стверджувати, що форма реєстрації ПБ не є визначальним фактором для рекомендації його ФФ.

На ПБ, що зареєстровані як ЛЗ, на думку ФФ, спостерігається дещо вищий попит, хоча високу оцінку отримав і ДД Біогая (Швеція) Цей препарат містить пробіотичний штам *L. reuteri* DSM 17938, ефективність якого підтверджена клінічними дослідженнями [192].

Зведені результати експертного оцінювання ПБ лікарями та ФФ та їх ранжування наведені у таблиці 5.6 [144].

Таблиця 5.6

Результати експертного оцінювання ПБ

№ з/п	ПБ, ЛФ	Середньозважена оцінка		Рейтинг		К-ть згадувань, %	
		Лікарі	ФФ	Лікарі	ФФ	Лікарі	ФФ
1.	Біогая ОРС (порошок)	1,33	1,74	1	12	49	83
2.	Біогая (краплі)	1,41	1,39	2	4	76	98
3.	Буларді (саше)	1,42	2,00	3	23	38	63
4.	Біогая (таблетки)	1,47	1,63	4	9	38	93
5.	Лінекс бебі (порошок)	1,48	1,53	5	7	43	93
6.	Ентерожерміна (суспензія)	1,5	1,37	6	2	76	100
7.	Према (саше)	1,57	1,91	7	20	38	76
8.	Лінекс (капсули)	1,61	1,41	8	5	68	100
9.	Према для дітей (краплі)	1,6	1,80	9	14	32	73
10.	Ентерол (порошок)	1,62	1,30	10	1	49	93
11.	Ентерол (капсули)	1,65	1,38	11	3	62	98
12.	Біфіформ (капсули)	1,66	-	12	-	54	-
13.	Лінекс форте (капсули)	-	1,49	-	6	-	95
14.	Лактовіт форте (капсули)	-	1,55	-	8	-	98
15.	Йогурт (капсули)	-	1,71	-	10	-	93
16.	Біфідумбактерин – Біофарма (порошок)	-	1,73	-	11	-	93
17.	Лактомун (саше)	-	1,8	-	13	-	88
18.	Ротабіотик (капсули)	-	1,82	-	15	-	83
19.	Ротабіотик бейбі (порошок)	-	1,83	-	16	-	85
20.	Біогая Протектіс з ДЗ (краплі)	-	1,87	-	17	-	73
21.	Према для дітей дуо (краплі)	-	1,89	-	18	-	68
22.	Лаціум (порошок)	-	1,90	-	19	-	81
23.	Буларді (капсули)	-	1,92	-	21	-	63
24.	Субалін (порошок)	-	1,94	-	22	-	88

За даними проведеного експертного оцінювання можна стверджувати, що високу оцінку лікарів отримали всі ПБ, які мають значний попит в аптеці, за винятком Біфіформу. Деякі ПБ, які користуються попитом в аптеках, при оцінюванні їх лікарями отримали середньозважену бальну оцінку не набагато нижчу від середнього значення. Наприклад, при значенні $\bar{O}_s = 2$ Лінекс форте отримав $O_s = 1,7$, Лактовіт форте (у капсулах) – $O_s = 1,71$, Біфідумбактерин-Біофарма – $O_s = 1,73$. Решта ПБ, які відзначені ФФ як такі, що мають високий попит не часто призначаються лікарями. Отже, при формуванні попиту на ці ПБ, окрім думки лікарів, важливу роль відіграють інші чинники, очевидно, такі як реклама та інформація, отримана від медичних представників.

Також нами, з метою вивчення обізнаності студентів фармацевтичного факультету про ПБ, було проведено опитування студентів IV-V курсів фармацевтичного факультету очної та заочної форми навчання (загалом 92 студенти, з них 29 заочної форми навчання) [141].

Середній вік респондентів очної форми навчання – 21,6 років (від 21 до 23 років); заочної форми навчання – 22,5 роки (від 21 до 32 років). 41% опитаних студентів не працюють, 51% – працює в аптеці, інші – працюють в інших галузях. Стаж роботи в аптеці – від 1 до 4 років.

Більшість опитаних вважають, що ПБ – це живі мікроорганізми, які відновлюють мікрофлору кишечника.

Основна частина опитаних вважає, що ПБ містяться, в основному, в кисломолочних продуктах, за думкою меншої частини опитаних ПБ можуть бути у формі ЛЗ і ДД.

90% опитаних студентів очної форми навчання отримують інформацію про ПБ із програм навчальних дисциплін та 45% – із спеціалізованих видань. Інші джерела інформації є менш важливими для цієї групи респондентів. Для студентів заочної форми навчання менш важливим джерелом отримання інформації про ПБ, ніж для студентів денної форми навчання, є програма навчальних дисциплін (67%) та більш важливими є довідники ЛЗ (25 % проти 10%).

Практично аналогічні результати було отримано при дослідженні думки студентів різних форм навчання стосовно сфер застосування ПБ. Основним показом до застосування ПБ респонденти вважають ААД (80% та 76% відповідно очної та заочної форми навчання) та СПК (52% та 48%). Майже половина опитаних (47% та 49%) вважає доцільним прийом ПБ з метою попередження діареї мандрівників та лише десята частина опитаних (9% та 10%) – з метою профілактики інфекцій дихальних шляхів. Такі показання до застосування ПБ, як виразковий коліт та *Helicobacter-pylori* позитивна виразка, які передбачені відповідними протоколами лікування не зазначив ніхто. Серед інших показань до застосування ПБ були зазначені дисбактеріоз та діарея.

Оптимальний курс лікування ПБ, на думку опитаних студентів – 5-7 днів. Хоча, згідно з ІМЗ ПБ такий курс повинен становити, як мінімум, 14 днів.

15% та 17% респондентів відповідно очної та заочної форми навчання вважають, що ПБ включені у протоколи лікування хворіб, а 18% та 20% – у протокол провізора (фармацевта). Лише 10% студентів очної форми навчання та 14% заочної форми навчання зазначає, що ПБ включені в ДФ ЛЗ. Отже, більшість опитаних не проінформовані про аспекти нормативного застосування ПБ.

Опитаним студентам було запропоновано назвати відомі їм ПБ. Лідером згадувань є ЛЗ Лінекс (76% та 72%) і це єдиний ПБ, який вказала більшість опитаних (75%). Ентерожерміну, Лактіале, Лактовіт форте, Симбітер та Біфіформ вказали більше п'ятої частини опитаних. Інші ПБ мали поодинокі згадування (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Рейтинг згадувань ПБ респондентами

№ з/п в рейтингу	Найменування ПБ	Кількість згадувань, загалом у студентів очної та заочної форми навчання, %
1	2	3
1	Лінекс	75
2	Ентерожерміна	48
3	Лактіале	45

Продовження таблиці 5.7

1	2	3
4	Лактовіт форте	28
5	Симбітер	24
6	Біфіформ	21
7	Йогурт	17
8	Хілак форте	17
9	Ентерол	10
10	Біоспорин	7
11	Біфідумбактерин	7
12	Лактімак	7
13	Лаціум	7
14	Ацидолак	3
15	Біон 3	3
16	Біонорм	3
17	Гінофлор	3
18	Лактобактерин	3
19	Лактомун	3
20	Наріне	3
21	Пробіс	3
22	Ротабіотик	3
23	Субалін	3
24	Флоріум	3

Такий ЛЗ, які Хілак форте, не є ПБ, він належить до пребіотиків, як і ДД Біонорм. Ці препарати респонденти помилково класифікували як ПБ [141].

Отже, вивчення думки експертів-лікарів та ФФ дозволили сформувати групу ПБ з найвищим рейтингом. Студенти фармацевтичного факультету показали невисокий рівень знань з питань, які стосуються особливостей використання ПБ.

На основі даних, які отримані при проведенні даного етапу дослідження, опрацьовано інформаційний лист, який знайшов застосування у практичній діяльності фармацевтичних організацій та науково-освітньому процесі кафедр фармацевтичного спрямування вищих навчальних закладів (додаток 3).

5.3 Опрацювання інформаційно-програмного забезпечення для спрощення системи вибору пробіотиків

Результати проведеного нами дослідження ринку, доказової та нормативно-правової баз, проведеного раніше опитування лікарів [52, 147] та експертне вивчення споживчих властивостей ПБ свідчать про складність та мультикритеріальність процесу вибору оптимального препарату для раціональної ПБТ. Встановлено відсутність єдиної, уніфікованої бази ПБ. Постає необхідність створення бази даних (програмного продукту), який дозволить швидко обрати ЛЗ в залежності від віку, захворювання, складу і т.д., що, у свою чергу, дасть змогу індивідуально підійти до ПБТ кожного хворого.

Тому, на наступному етапі нашого дослідження ми опрацювали комп'ютерну програму для спрощення системи вибору оптимального препарату для ПБТ.

Інформаційним масивом для створення програми слугували дані ДР ЛЗ, онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати», ІМЗ та листків-вкладок до ПБ. Отримані дані було систематизовано за допомогою програми Microsoft Excel (версія 97-2003) (рис. 5.12).

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Найменування	Форма випуску	Термін придатності	Температурні умови зберігання	Виробник	Умови випуску	Форма реєстру	дорослі	діти (вік)	Bacillus clausii	Bacillus coagulans	Bacillus subtilis	Bacillus licheniformis	Bifidobacterium bifidum	
Ентерожерміна	суспензія оральна	2 роки	Не вище 30°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 28 днів	+					
Ентерожерміна	капсули	3 роки	Не вище 30°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 5 років	+					
Ентерожерміна	суспензія оральна	2 роки	Не вище 30°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 28 днів	+					
Ентерожерміна	порошок для орального вживання	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	-	+					
Лінекс бебі	порошок для орального вживання	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	-	з народження						
Лінекс форте	капсули	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 1 року						
Лінекс	капсули	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з народження						
Ентерол 250	капсули	3 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 6 років						
Ентерол 250	порошок для орального вживання	3 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з народження						
Йогурт	капсули	3 роки	Від 2 до 8 °C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 6 місяців						
Лактовіт форте	капсули	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 6 років		+				
Лацидофлор	капсули	3 роки	Від 2 до 8 °C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 1 місяця						
Мутафлор	капсули	12 місяців	Від 2 до 8 °C	імпортований	за рецептом	Лікарський	+	від 15 років						
Мутафлор	суспензія оральна	10 місяців	Від 2 до 8 °C	імпортований	за рецептом	Лікарський	+	з народження						
Нормаліт	капсули	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Лікарський	+	з 6 років						
Ацидолак	порошок для орального вживання	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 1 року					+	
Ацидолак бебі	ліофілізований порошок	Не вказано	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 1 місяця						
Ацидолак юніор	таблетки	Не вказано	Від 15°C до 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 3 років					+	
Актив флора бебі	капсули	2 роки	Від 2 до 15 °C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з народження						
Альфлорекс	капсули	30 місяців	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	-						
БіоГая Протектіс	капсули	Не вказано	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з народження						
БіоГая Протектіс	таблетки	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 3 років						
БіоГая Протектіс	порошок	21 місяць	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 4 місяців						
Біолакт	порошок	2 роки	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 3 років						
Біон 3	таблетки	30 місяців	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 14 років					+	
Біон 3 Кіс	таблетки	30 місяців	Не вище 25°C	імпортований	без рецепту	Дієтичний	+	з 4 років					+	
Біосевен Лакто	капсули	Не вказано	Від 2°C до 10°C	виготовлений	без рецепту	Дієтичний	+	з 12 років					+	
Біоспорин	порошок для орального вживання	2 роки	Не вище 25°C	виготовлений	без рецепту	Дієтичний	+	з народження			+	+		
Біфідобактерин ек	капсули	2 роки	Від 2°C до 8°C	виготовлений	без рецепту	Дієтичний	+	з 3 років					+	
Біфідобактерин-Біофілізований	капсули	2 роки	Від 2°C до 8°C	виготовлений	без рецепту	Дієтичний	+	з народження						

Рис. 5.12. Систематизація інформаційних характеристик ПБ за допомогою програми Microsoft Excel

У базу даних була внесена інформація про 12 ПБ з групи ЛЗ та 61 ПБ з групи ДД з врахуванням усіх ЛФ.

Інформація була систематизована за 7 параметрами:

- ✓ форма випуску;
- ✓ виробник (вітчизняний, імпортований);
- ✓ умови відпуску з аптеки (без рецепта, за рецептом);
- ✓ форма реєстрації (ЛЗ, ДД);
- ✓ можливість застосування дітям (з уточненням віку дитини);
- ✓ склад;
- ✓ показання до застосування.

Розроблена комп'ютерна програма для вебсередовища була написана на фреймворку Django з використанням мови Python, бази даних – PostgreSQL. Спочатку була створена сторінка адміністрування з усіма потрібними параметрами (рис. 5.13).

Site administration

AUTHENTICATION AND AUTHORIZATION		
Groups	+ Add	Change
Users	+ Add	Change
MAIN		
Pharmacies	+ Add	Change

Рис. 5.13. Сторінка адміністрування комп'ютерної програми

Наступним кроком було створення адмінпанелі, де адміністратор може додавати ПБ в базу даних (рис. 5.14).

Home > Main > Farmacys > Add pharmacy

AUTHENTICATION AND AUTHORIZATION

Groups + Add

Users + Add

MAIN

Farmacys + Add

Add pharmacy

Image: Вибрати файл Файл не вибрано

Найменування:

Термін придатності:

Форма випуску:

Температура зберігання від:

Температура зберігання до:

Виробник:

Умови відпуску:

Форма реєстрації:

Рис. 5.14. Інтерфейс адмінпанелі

На вебсторінці з лівого боку знаходиться панель фільтрування для користувача. Після того, як застосовано всі фільтри і запущено пошук, запит піде поступає до бази даних, де відбувається фільтрування даних і на сторінці відображаються препарати, які відповідають заданим параметрам (рис. 5.15).

Форма випуску:

Виробник:

Умови відпуску:

Форма реєстрації:

Для дорослих: ☒

Для дітей: ☐

Вік дитини:

Оприділення віку:

Bacillus clausii: ☐

Bacillus coagulans: ☐

Bacillus subtilis: ☐

Bacillus licheniformis: ☐

Актив флора бебі

Термін придатності: 2 роки

Форма відпуску: краплі

Умови відпуску: без рецепту

Форма реєстрації: Дієтична добавка

Для дорослих

Для дітей з 1 днів

Зберігання: від 2°C до 15°C

Виробник: імпортер

Біогія Протектіс

Термін придатності: не вказано

Форма відпуску: краплі

Умови відпуску: без рецепту

Форма реєстрації: Дієтична добавка

Для дорослих

Для дітей з 1 днів

Зберігання: до 25°C

Виробник: імпортер

Біоформ Бебі

Термін придатності: 2 роки

Форма відпуску: краплі

Умови відпуску: без рецепту

Форма реєстрації: Дієтична добавка

Для дорослих

Для дітей з 1 днів

Зберігання: до 25°C

Виробник: імпортер

Лацидокап

Термін придатності: 2 роки

Форма відпуску: краплі

Умови відпуску: без рецепту

Форма реєстрації: Дієтична добавка

Для дорослих

Для дітей з 1 днів

Зберігання: від 15°C до 25°C

Виробник: імпортер

Турбіотик дисбактеріоз дитячий

Термін придатності:

Форма відпуску: краплі

Рис. 5.15. Інтерфейс бета-версії комп'ютерної програми

Програма є вільно доступною за адресою: https://farmacylviv.herokuapp.com/?fbclid=IwAR1xEiqabSr_QpqlznjTUZFS_s1iMu47GCLamfdrD9yb6d8_RkwPaia5Pm4. Вона призначена для різноманітних пристроїв в яких є доступ в Інтернет і веббраузер. Перевагою даної версії є доволі простий інтерфейс, доступ в будь-якій точці світу, за умови підключеного Інтернету, а також сумісність з різними пристроями – від смартфонів до комп'ютерів.

Планується удосконалення опрацьованої бета-версії комп'ютерної програми у наступних напрямках:

- покращення інтерфейсу користувача;
- додавання інструкцій ЛЗ;
- посилення на заповнення карти повідомлення про ПР ПБ;
- розширення фільтрації по виробниках;
- інформація про ціни в аптеках.

Отже, на основі даних, отриманих при систематизації інформаційних характеристик ПБ, опрацьовано бета-версію комп'ютерної програми, призначеної для спрощення системи вибору потрібного препарату за заданими характеристиками.

5.4 Розробка моделі оптимізації якості фармацевтичного забезпечення пробіотиками

На завершальному етапі дослідження, за допомогою циклу Демінга-Шухарта, ми побудували концептуальну модель, реалізація якої сприятиме безперервному покращенню якості фармацевтичного забезпечення ПБ (рис. 5.16).

Опрацьована концепція змодельована нами на засадах циклу Демінга-Шухарта (Plan-Do-Check-Act), який є широко розповсюдженим методом постійного покращення якості [65, 68].

На першому етапі – ПЛАНУВАТИ – будується алгоритм дослідження та здійснюється його детальний опис.

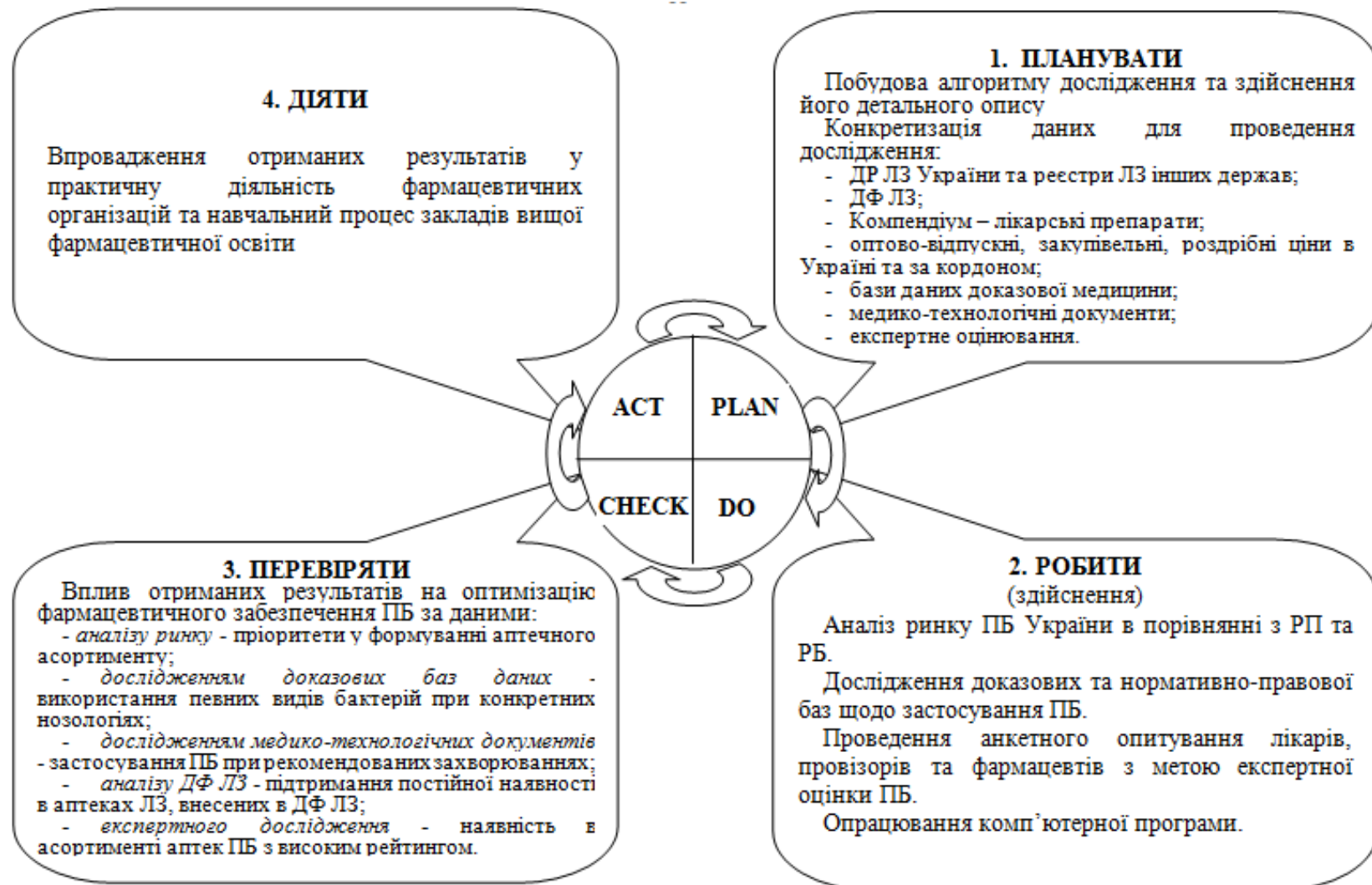


Рис.5.16. Модель оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ (на засадах циклу Демінга-Шухарта)

Далі визначаються інформаційні дані, які забезпечать проведення дослідження. До них належать:

- ДР ЛЗ та реєстри ЛЗ інших держав;
- ДФ ЛЗ;
- онлайн довідник «Компендіум – лікарські препарати»;
- оптово-відпускні, закупівельні, роздрібні ціни в Україні та за кордоном;
- база даних доказової медицини;
- медико-технологічні документи (УКПМД, клінічні настанови);
- експертне оцінювання.

Другий етап – РОБИТИ – передбачає здійснення аналізу ринку ПБ України та порівнянням його з аналогічним сегментом ринку РП і РБ; дослідження доказових та нормативно-правової баз щодо застосування ПБ; проведення анкетного опитування медичних, ФФ з метою експертної оцінки ПБ та опрацювання комп'ютерної програми для спрощення процесу вибору потрібного ПБ за заданими параметрами.

На третьому етапі – ПЕРЕВІРЯТИ – оцінюється вплив отриманих даних на оптимізацію фармацевтичного забезпечення ПБ:

- за даними аналізу ринку рекомендовано формувати аптечний асортимент ПБ за рахунок ЛЗ чи ДД, відносно яких сформована доказова база та які мають багаторічний позитивний досвід використання [145, 146];

- за дослідженням доказової бази – використовувати ПБ, що містять *Lactobacillus* та *Saccharomyces boulardii* (5-40 млрд КУО/день) для профілактики ААД у дітей; *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* – для лікування гострої інфекційної діареї, *Saccharomyces boulardii* або *L. acidophilus* і *L. casei* – для профілактики виникнення *Clostridium difficile*-асоційованої діареї;

- за дослідженням медико-технологічних документів – застосування ПБ рекомендоване дітям при лікуванні виразкового коліту різного ступеню важкості, функціональних гастроінтестинальних розладів (функціональної діареї та кишкових колік) та дорослим при пептичній виразці шлунку та дванадцятипалої

кишки під час проведення антихелікобактерної терапії та для підтримання ремісії при виразковому коліті та хронічному паучиті, індукованому антибіотиками. Використання ПБ доцільне для відновлення складу кишкової мікрофлори у дітей при хронічному неспецифічному невиразковому коліті та синдромі подразненого кишечника;

- за аналізом ДФ ЛЗ – підтримання постійної наявності в аптек ЛЗ, внесених в ДФ ЛЗ: (Ентерол 250 (пор. та капс.), Нормегут (капс.) та Лінекс бебі (пор.);

- за даними експертного дослідження – наявність в асортименті аптеки ПБ, які за даними експертного оцінювання отримали середньозважену оцінку лікарів, вищу за середню (Біогая ОРС (пор.), Біогая (краплі, табл.), Буларді (саше), Лінекс бебі (пор.), Ентерожерміна (сусп.), Према (саше), Лінекс (капс.), Према для дітей (краплі), Ентерол (пор., капс.) та Біфіформ (капс.).

Четвертий етап – ДІЯТИ. Полягає у впровадженні отриманих результатів у практичну діяльність фармацевтичних організацій та навчальний процес закладів вищої фармацевтичної освіти.

Реалізація опрацьованої моделі оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ очікувано матиме позитивний вплив на покращення забезпечення населення ПБ, дозволить встановити пріоритети у формуванні аптечного асортименту ПБ.

Висновки до розділу 5

1. На основі результатів експертного оцінювання 88 лікарями та 100 ФФ, виявлено основні джерела такої інформації та вивчено ставлення експертів до нових ПБ. При призначенні чи рекомендації ПБ експерти керуються, в основному, стандартами медичної допомоги та власним досвідом. Основними позитивними ефектами ПБ на організм, на думку респондентів, є нормалізація складу кишкової мікрофлори та функції ШКТ людини та імуномодулююча дія. Опитані вважають,

що основними показами для застосування ПБ є синдром подразненого кишечника та ААД.

2. Провізори і фармацевти, на відміну від лікарів, не чітко диференціюють поняття «ПБ» та «пребіотики». Отже, це свідчить про необхідність створення додаткових інформаційно-консультаційних матеріалів для ФФ щодо ПБ.

3. Розраховано середньозважену бальну оцінку ЛЗ за такими параметрами, як ефективність, безпечність, частота призначення та попит з врахуванням компетентності експертів. Виходячи з результатів експертної оцінки в 2-х групах експертів (лікарі та ФФ), можна стверджувати, що фахівці обох груп, дають подібні оцінки пробіотичних препаратів. Асортимент ПБ, які мають високий попит в аптеках є ширшим, ніж сукупність ПБ, яким надають перевагу більшість лікарів. Усі експерти не надають значення формі реєстрації ПБ (ЛЗ чи ДД).

4. На підставі контент-аналізу даних ДР ЛЗ, онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати», ІМЗ та листків-вкладок здійснено систематизацію інформації про ПБ, представлені на фармацевтичному ринку України. Опрацьовано комп'ютерну програму, який дає можливість пошуку потрібного ПБ за заданими параметрами.

5. За допомогою циклу Демінга-Шухарта побудовано модель оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ, яка базується на наступних етапах: планувати – побудова алгоритму дослідження та здійснення його детального опису; робити – здійснення дослідження; перевіряти – оцінювання впливу отриманих даних на оптимізацію фармацевтичного забезпечення ПБ та діяти – впровадження в практику отриманих результатів.

Основні фрагменти цього розділу відображені у таких публікаціях:

1. Ключак АІ, Чухрай ІЛ. Оптимізація фармацевтичної допомоги при лікуванні кишкових дисбіозів у дітей. Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів; 2013 Вер 27-28; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2013, с. 244-5.

2. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Пробіотики в контексті фармацевтичної безпеки. Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 Лис. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2016: с. 292-3.

3. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Шляхи оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками. Матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2016 Лис. 18; Харків. Харків: Вид-во НФаУ, 2016, с.681-3.

4. Чухрай ИЛ. Изучение осведомленности студентов фармацевтического факультета о пробиотиках. Наука и инновация. Душанбе; 2018; (2):65-70.

5. Chukhray I, Bilushchak H, Kolyasa L, Tokar O, Datsko A. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2018; 31 (2): 76-80.

6. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей. Інформаційний лист № 58-2020. Київ: Укрмедпатентінформ, 2020. 3 с.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Теоретично обґрунтовано та представлено результати досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для організації фармацевтичної справи – підвищення рівня забезпечення населення ПБ шляхом управління асортиментом ПБ в аптечному закладі, спрощення процесу вибору ПБ, а також моделювання концепції оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ.

1. Вивчення динаміки асортименту ПБ групи ЛЗ дозволило встановити негативну тенденцію, яка характеризується переходом ПБ із ЛЗ в ДД. Макроконтур асортименту ПБ з групи ЛЗ включає такі характеристики: за складом – переважно монокомпонентні ПБ (58%), а формою випуску – здебільшого капсули (59%). Всі ПБ групи ЛЗ виготовлені за кордоном, половина з них імпортується з Німеччини та Словенії (по 25%). Коефіцієнт росту асортименту за 2010-2020 рр. складає 0,36. На підставі порівняльного аналізу визначено відмінності та особливості ринків України, РБ та РП за асортиментом ПБ, структурою їхніх виробників. Доведено, що показник імпортозалежності України в ПБ становить 100%, РБ – 62%, РП – 43%.

2. Проведений аналіз цінової політики на ПБ показав зменшення доступності цієї групи препаратів для населення, високу ліквідність закупівельних та роздрібних цін та більшу цінову доступність ПБ, що зареєстровані як ЛЗ, ніж ПБ, які зареєстровані як ДД. На основі розрахованого показника адекватності платоспроможності можна стверджувати, що ПБ в Україні є менш економічно доступні, ніж в РП.

3. На підставі аналізу даних Кокранівської бібліотеки з'ясовано, що клінічно обґрунтованим є застосування ПБ для профілактики ААД та лікування гострої інфекційної діареї. За результатами вивчення медико-технологічних документів виділено патології, при яких рекомендовано застосовувати ПБ (у дітей – гастроінтестинальні розлади: функціональна діарея та кишкові коліки; виразковий та хронічний неспецифічний невиразковий коліт; синдром подразненого кишечника; у дорослих – пептична виразка шлунку та

дванадцятипалої кишки; підтримання ремісії при виразковому коліті та хронічному паучиті; профілактика паучиту).

4. Вивчення даних ДФ ЛЗ першого-дванадцятого випусків показало, що асортимент ПБ скорочено на 77% за його стабілізації у шостому-дванадцятому випусках. З'ясовано, що глибина асортименту ДФ ЛЗ дванадцятого випуску у порівнянні з ДР ЛЗ України становила 25%, позаяк до нього включено три ПБ: Ентерол 250 (пор. та капс.), Нормагут (капс.) та Лінекс бебі (пор.). Виявлено відсутність цілісної інформаційної бази про ДД з ПБ.

5. Шляхом анкетного опитування лікарів і ФФ вивчено доступність для них інформації про сучасні ПБ, особливості сприйняття ними нових ПБ та вплив окремих чинників на призначення ПБ. За середньозваженими бальними оцінками ефективності, безпеки, VEN-аналізу, частоти призначення та попиту сформований рейтинговий перелік ПБ, виявлено деякі розбіжності між думками лікарів та ФФ.

6. На підставі контент-аналізу даних ДР ЛЗ, онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати», ІМЗ та листків-вкладок систематизовано інформацію про ПБ, що наявні на фармацевтичному ринку України та опрацьовано комп'ютерну програму з можливістю пошуку потрібного ПБ за заданими параметрами.

7. За допомогою циклу Демінга-Шухарта побудовано модель оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ за принципом циклічного оновлення етапів: планувати – робити – перевіряти – діяти, яка очікувано матиме позитивний вплив на якість фармацевтичного забезпечення ПБ населення завдяки встановленню пріоритетів у формуванні асортименту ПБ в аптеках за допомогою інформаційно-комп'ютерного забезпечення та з урахуванням даних реєстрів ПБ, доказової медицини, медико-технологічних документів та думки експертів.

8. Уперше опрацьовані, уточнені та удосконалені в дисертації теоретичні та методологічні підходи були впроваджені в практичну діяльність фармацевтичних організацій, а також у науково-освітній процес кафедр фармацевтичного спрямування закладів вищої освіти, у результаті чого доведено, що вони сприяють оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров ОЄ, Герасименко ОМ. Ефективність ерадикації *helicobacter pylori* при поєднаному застосуванні антибактеріальної та пробіотичної терапії у дітей, хворих на хронічний гастродуоденіт. Современная педиатрия [Інтернет]. 2009;(2):1-5. Доступно: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/477>.
2. Аптечный рынок Украины по итогам 2016 г.: Helicopter View [Інтернет]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/398728>
3. Бабак ОЯ, Біловол ОМ, Чекман ІС, редактори. Клінічна фармакологія. К.: Медицина. 768 с.
4. Бабак ОЯ. Дисбіоз кишечника. Здоров'я України [Інтернет]. 2015;(118). Доступно: <https://health-ua.com/article/18291-disbioz-kishechnika>.
5. Бабаян МЛ. Современные представления о влиянии кишечной микрофлоры на здоровье человека. Consilium medicum. Педиатрия. 2014;(3):20-2.
6. Барановский АЮ, Кондрашина ЭА. Дисбактериоз кишечника. 3-е издание. СПб: Питер; 2008. 240 с.
7. Белоусов ЮВ. Пробиотики та пребіотики в корекції кишкового дисбіозу у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;(5):57-60.
8. Бельмер СВ, Малкоч АВ. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции. Здоров'я України. 2006;(6):57. Доступно: http://health-ua.com/pics/pdf/2010_11_12/57.pdf.
9. Береговая ТВ. Применение пробиотиков в клинической практике: горизонты розширяються. Здоровье Украины. 2008;4(185):4.
10. Билимова СИ. Характеристика факторов персистенции энтерококков. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000;(4):104-5.
11. Білецька ЛВ, Білецький ОВ, Савич ВІ. Економічна теорія (Політекономія. Мікроекономіка. Макроекономіка). Навч. пос. 2-ге вид. перероб. та доп. К.: Центр учбової літератури, 2009; 688 с.
12. Біофарма. [Інтернет]. Доступно: <https://biopharma.ua/preparati/>.

- 13.Блудова НГ. Лактобактерии, пребиотики и иммунная система кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2005;(4):115-9.
- 14.Бобровничай ВИ, Вязова ЛИ. Дисбактериозы кишечника у детей: причины, диагностика, лечение: учебно-методическое пособие [Интернет]. Мн.: БГМУ; 2007. Доступно: https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_2_child/disb.pdf.
15. Богадельников ИВ, Мужецкая НИ, Вяльцева ЮВ. Микробиота - невидимый орган человеческого организма. Здоровье ребенка [Интернет]. 2011;(8): 118-22. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiota-nevidimyy-organ-chelovecheskogo-organizma>
16. Бондар ММ. Застосування пробіотиків та пребіотиків у молочних напоях. Znanstvena misel journal [Интернет]. 2020;(42). Доступно: <http://repository.vsau.org/getfile.php/24937.pdf>.
17. Бондаренко ВМ, Суворов АН. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции. М.: Медицина, 2007. 30 с.
18. Борщ СК. Диференційоване використання пробіотиків для антагоністичного впливу на грампозитивні бактерії у лікуванні кишкових інфекцій і синдрому дисбактеріозу кишечника. Ліки України [Интернет]. 2008. Доступно: nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/gl.
- 19.Булах ІЄ, редактор. Медична інформатика в модулях: практикум. К.: Медицина, 2009; 208 с.
- 20.Булах ІЄ, Хаїмзон П. Інформаційні технології у психології та медицині: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2011; 216 с.
- 21.Валиева ЕМ. Разработка подходов к оптимизации обеспечения детей. фармацевтическими средствами, содержащими пробиотики [автореферат]. Пермь; 2012. 23 с.
22. Верховна Рада України. Закон України «Про рекламу» 270/96-ВР [Интернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80#Text>.

23.Герболка НЛ, Гром ОЛ. Вивчення кон'юнктури вітчизняного ринку нестероїдних протизапальних та протиревматичних лікарських засобів. Фармацевтичний журнал. 2005;(4):87-92.

24.Герболка НЛ, Гром ОЛ. Методика комплексної оцінки лікарських засобів на прикладі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування ревматоїдного артриту. Методичні рекомендації. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Київ: 2008; 21 с.

25.Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ, Марків ІМ. Дослідження фармацевтичного сегменту ринку спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Український медичний альманах. 2012;15(6):36-8.

26.Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Проблемні питання позиціонування дієтичних добавок з пробіотиками на вітчизняному фармацевтичному ринку. Український медичний альманах. 2012;15(5):63-5.

27.Гром ОЛ, Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для фармакотерапії кишкових дисбіозів в Україні та Польщі. Фармацевтичний часопис. 2011;(4):82-5.

28. Громовик БП, Гасюк ГД, Левицька ОР. Фармацевтичний маркетинг: теоретичні та прикладні засади. Вінниця: Нова книга; 2004; 464 с.

29. Громовик БП, Пропіснова ВВ, Унгурян ЛМ, Зупанець І.А. Особливості становлення фармацевтичної допомоги в Україні за 1950–2010 роки. Одеський медичний журнал. 2012;(130):15-9.

30. Гудзенко ОП. Методичні підходи до регулювання лікарського забезпечення пільгової категорії населення промислових регіонів – хворих раком легенів і молочної залози. Фармацевтичний журнал. 2003;(4):23-8.

31. Гудзенко ОП, Толочко ВМ. Організаційні особливості лікарського забезпечення пільгових категорій населення в умовах ринку. Вісник фармації. 2002;(3):58-61.

32. Данилейченко ВВ, Федечко ЙВ. Мікробіологія з основами імунології. К.: Медицина; 2009; с. 95-6.

33. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Українська гастроентерологічна асоціація. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Київ; 2014. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_613akn_peptvyr.pdf.

34. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. Неспецифічний виразковий коліт. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Київ; 2015. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_90_akn_vyrazkol.pdf.

35. Державний реєстр лікарських засобів України. [Інтернет]. Доступно: <http://www.drlz.com.ua/>.

36. Дисбіоз кишечника. МКБ-10: K63.8.0: Стандарти лікування. [Інтернет]. Доступно: https://www.rlsnet.ru/mkb_index_id_11384.htm.

37. Ершова ИБ, Высоцкий АА, Ткаченко ВИ. Спорные проблемы дисбактериоза: советы практическому врачу. Здоров'я дитини [Інтернет]. 2008;2(11). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5069>.

38. Євтушенко ОМ, Мнушко ЗМ, Немцова ВД. Вивчення ризиків у сфері державних закупівель лікарських засобів та виробів медичного призначення. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2010;(4):50-6.

39. Заліська ОМ, Толубаєв ВВ. Науково-методичні підходи до фармакоекономічної оцінки фармацевтичної допомоги при хронічних обструктивних захворюваннях легень. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України. Київ, 2015; 39 с.

40. Зиганшина ЛЕ, Ниязов РР, Полубенцева ЕИ, Сайткулов КИ. Методологические рекомендации по проведению ABC-VEN- и частотного анализа потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем. М; 2007; 23.

41. Зикова НС. Біотехнологія селенвмісних пробіотиків [дисертація]. Одеса: Одеська національна академія харчових технологій; 2017. 328 с.

42.Зіменковський АБ, Пономаренко ВМ, Піняжко ОР, Калинюк ТГ. Базовий термінологічний глосарій за програмою з клінічної фармації: наукове видання за наук. ред. ВМ.Пономаренка. Львів; Ліга-Прес, 2004. 446 с.

43.Зіменковський АБ. Системний підхід до оцінки якості медичної допомоги в період реформування охорони здоров'я в Україні. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. 2003;(3):42-5.

44.Зупанець ІА, Черних ВП, редактори. 3-е видання. Київ: Фармацевт практик. 224 с.

45.Кабачна АВ, Шелкова ЕВ, Аугунас СВ, Кирпач ОВ. Фармацевтичне забезпечення як складова загальної практики – сімейної медицини. Здоров'я суспільства. 2017;(1-2):120-1.

46. Кабінет Міністрів України. Постанова КМУ України від 2 липня 2014 р. № 240 «Питання декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/240-2014-%D0%BF#Text>.

47. Кабінет Міністрів України. Постанова КМ України від 25 березня 2009 р. № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>.

48. Калініченко СВ, Коротких ОО, Тіщенко ІЮ. Сучасні напрями створення та удосконалення пробіотиків. Український біофармацевтичний журнал [Інтернет]. 2016;(1):4-10. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2016_1_3.

49.Калініченко СВ, Бабич ЄМ, Рижкова ТА, Маслій ІГ, Коротких ОО, Даніліна СС, та ін. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів (огляд літератури). Annalsof Mechnikov Institute. 2013;(3):5-11.

50. Квасников ЕИ, Нестеренко ОА. Молочнокислые бактерии. Москва: Наука; 1975; с.6-32.

51.Квашніна ЛВ, Родіонов ВП. Коррекция дисбиоза кишечника у детей младшего школьного возраста в период реабилитации после инфекционных

гастроентеритов с помощью препарата Лактовит Форте. Здоровье ребенка. 2012 (6):127-30.

52. Ключак АІ, Чухрай ІЛ. Оптимізація фармацевтичної допомоги при лікуванні кишкових дисбіозів у дітей. Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 Вер 27-28; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2013, с. 244-5.

53. Коваленко АВ. Загадки и значение микрофлоры кишечника. Здорово. 2011;(89):16-7.

54. Кожевникова ЕН, Елезова ЛИ, Николаева СВ. Микрофлора кишечника как орган иммунитета. Педиатрия. 2014;(3):15-9.

55. Компендіум – лікарські препарати [Інтернет]. Доступно: <http://compendium.com.ua//>.

56. Коржинський ЮС, Куновська ЛМ, Мальків ОС. Вплив внутрішньоутробного інфікування на формування кишкової мікрофлори новонароджених дітей. Здоров'я України [Інтернет]. 2008; 18/1:60-61. Доступно: <https://health-ua.com/article/16270-Vpliv-vnutrshnoutrobnogo-nfkuvannya-na-formuvannya-kishkovo-mkroflori-novon/>

57. Корниенко ЕА. Современные представления о применении пробиотиков в детской практике. Медицинский совет [Інтернет]. 2017;(1). Доступно: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1693/1642>

58. Копча ВС. Пробиотики: роздуми з позиції їх якості, ефективності, антибіотикорезистентності й безпеки. Вісник наукових досліджень. 2011;(1):4-8.

59. Костюк ВГ, Котвіцька АА. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Фармацевтичний часопис [Інтернет]. 2016;(2):48-53. Доступно: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6651>.

60. Крамарев СА, Выговская ОВ, Янковский ДС, Дымент ГС. Защитные функции микрофлоры кишечника. Здоров'я дитини [Інтернет]. 2008;2(11). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5075>.

61. Крамарь ЛВ, Крамарь ОГ. Современная стратегия коррекции нарушений кишечной микробиоты при дисбактериозе кишечника. Лекарственный вестник [Интернет]. 2015;3(59):52-5. Доступно: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1450090192-drugs-bulletin-2015-3-2499.pdf>.

62. Кривоустов СП. Современные аспекты дисбиоза кишечника у детей и подходы к его коррекции (лекция для врачей). К.; 2001. 24 с.

63. Крутов ВИ, редактор. Основы научных исследований: учебник [для высш.уч.завед.]. Москва: Высшая школа; 1989. 400 с.

64. Лапшин ОВ, Одинець МО. Кишкова мікрофлора: вплив на здоров'я людини. Ліки України [Интернет]. 2014; 7-8(183-184):30-3. Доступно: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2014-10-20/lection_4.pdf.

65. Лебединець ВО, Коваленко СМ, Лебединець ВО, Тахтаулова НО. Імплементация цикла Демінга-Шухарта (pdca) при регламентації процесів системи управління якістю фармацевтичного підприємства. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації [Интернет]. 2012;(1):11-7. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2012_1_4.

66. Левицька ОР, Громовик БП, Яворська НП, Пришляк ГМ. Експертна оцінка лікарських засобів, які призначені для фармакотерапії інфаркту мозку. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2011;6(20):52-58.

67. Левицька ОР. Дослідження динаміки пріоритетів у призначеннях лікарських засобів хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2015;(3-4):103-9.

68. Ліщишина ОМ, Степаненко АВ, Горох ЄЛ. Етапи розробки індикаторів якості медичної допомоги. Україна. Здоров'я нації; 4(16):85-91.

69. Лях ВР, Червецова ВГ, Кричківська АМ. Пробиотики як сучасні превентивні препарати захворювань шлунково-кишкового тракту. Chemistry, Technology and Application of Substance. 2018;1(1):72-7. <https://doi.org/10.23939/ctas2018.01.072/>

70. Мазанкова ЛН, Рыбальченко ОВ, Корниенко ЕА, Перловская СГ. Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины

Российский весник перинатологии и педиатрии [Интернет]. 2016;(1). Доступно: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/4/6>.

71. Макаренко АН, Ивахнюк ТВ, Моложавая ОС, Ивахнюк ЮП, Лугина СВ. Современные аспекты пробиотикотерапии: нерешенные проблемы. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4):296-305.

72. Макарова НВ. Трофимец ВЯ. Статистика в Excel: учеб. пособие. М.: Финансы и статистика; 2002. 368 с.

73. Марків ІМ, Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Особливості позиціонування спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації; 2012 жовт. 25-26; Луганськ. Луганськ: Український медичний альманах. 2012; (5), с. 337.

74. Марушко РВ. Споротвірні пробіотики та їх застосування у дітей. Современная педиатрия. 2015;(4):77-84.

75. Марушко ЮВ. 75-летие компании «Институт Розель»: давние традиции изучения и производства пробиотиков. Еженедельник «Аптека» [Интернет]. 2009;720(49):8-10. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/24169>.

76. Мечников ИИ. Этюды оптимизма [Интернет]. М.: Наука; 1988. 328 с. Доступно: <http://www.klex.ru/5by>.

77. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Постановление от 9 января 2020 г. № 3 «Об установлении Республиканского формуляра лекарственных средств на 2020 год» [Интернет]. Доступно: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22035044&p1=1>.

78. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 03.04.2017 № 363 «Про затвердження дев'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Интернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20170403_363.html.

79. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 06.05.2020 № 1075 «Про затвердження дванадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Интернет].

Доступно: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>.

80. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 08.04.2014 № 252 «Про затвердження шостого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140408_0252.html.

81. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 10.05.2018 № 868 «Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-10052018--868-pro-zatverdzhennja-desjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>.

82. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 11.10.2013 № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0875282-13>.

83. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 14.03.2016 № 183 «Про затвердження восьмого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160314_0183.html.

84. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 17.03.2009 № 173 «Про затвердження першого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090317_173.html.

85. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 876 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>

86. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 18.04.2019 № 892 «Про затвердження одинадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно:

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18042019--892-pro-zatverdzhennja-odinadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>.

87. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 19.03.2013 № 251 «Про затвердження п'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130329_0251.htmlhttp://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130329_0251.html.

88. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 22.07.2009 № 529 «Положення про Державний формуляр лікарських засобів» [Інтернет]. Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1004-09>.

89. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 23.11.2015 № 764 «Про внесення змін до Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1532-15#Text>.

90. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей» [Інтернет]. Доступно: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>.

91. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ від України 26.08.2005 № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» [Інтернет]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.

92. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 28.01.2010 № 59 «Про затвердження другого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100128_59.html.

93. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 28.03.2011 № 159 «Про затвердження третього випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110329_159.html.

94. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 28.03.2012 № 209 «Про затвердження четвертого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120328_209.html.

95. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» [Інтернет]. Доступно: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>.

96. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [Інтернет]. Доступно: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13#Text>.

97. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Інтернет]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20150330_0183.html.

98. Мінфін. Мінімальна заробітна плата [Інтернет]. Доступно: <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/>

99. Мінфін. Архів валютних курсів [Інтернет]. Доступно: <https://index.minfin.com.ua/ua/exchange/archive>.

100. Мнушко ЗН, Пестун ІВ. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации. Х.: Изд-во НФаУ; 2008. с. 15-22.

101. Мойсеев АБ, Михеева ИГ, Верещагина ТГ, Горячева ОА, Китайчик ВГ. Влияние комбинации пробиотических культур и пребиотических волокон на формирование микрофлоры ребенка, находящегося на искусственном вскармливании. Трудный пациент [Інтернет]. 2010;(10). Доступно:

<https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kombinatsii-probioticheskikh-kultur-i-prebioticheskikh-volon-na-formirovanie-mikroflory-rebenka-nahodyaschegosya-na-1>.

102. Музика ТФ, Толочко ВМ, Зарічкова МВ. Дослідження організації фармацевтичного забезпечення лікувально-профілактичних закладів. Вісник фармації. 2010;(4):62-5.

103. Немченко АС, Федяк ІО, Грицик АР. Маркетинговий, нормативно-правовий, експертний, фармакоекономічний аналіз гепатопротекторних препаратів групи А05В. Методичні рекомендації. НФаУ МОЗ України, Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України. Київ; 2011. 32 с.

104. Немченко АС, Кухтенко ОС, Гладух ЄВ, Кухтенко АС. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для лікування варикозного розширення вен та запальних захворювань суглобів. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2017;(3):66-73.

105. Новожилова ЕБ, Васнецова ОА. Современные методы фармакоэкономического анализа. Фармация. 2003;(1):44-6.

106. Няньковський СЛ. Пребіотики і пробіотики – можливості профілактичного і лікувального використання у дітей. Дитячий лікар [Інтернет]. 2010;(4). Доступно: <https://d-l.com.ua/ua/archive/2010/4%286%29/pages-5-9/prebiotiki-i-probiotiki-mozhливosti-profilaktichnogo-i-likuvalnogo-vikoristannya-u-ditey>.

107. Ольхова ІВ, Трохимчук ВВ. Фармакоекономічні аспекти хронічного гастриту і дуоденіту у дітей. Український медичний альманах. 2014;17(1):97.

108. Осипов ГА. Невидимый орган микрофлора человека [Інтернет]. Доступно: <http://biovesta.ru/materialy/nauchnye-stati/nevidimyj-organ-mikroflora-cheloveka>.

109. Парновський БЛ, Прилипко НА. Проблеми інтеграції систем медичної та фармацевтичної допомоги хворим на туберкульоз в Україні. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2010;1(9):40-4.

110. Парфенов АИ. Кишечный дисбактериоз. Лечащий врач [Интернет]. 2001;(05-06). Доступно: <https://www.lvrach.ru/2001/05-06/4528776/>.

111. Плоскирева АА, Горелов АВ. Пробиотики в питании: от рождения и старше. Лечащий врач [Интернет]. 2011;(2). Доступно: <https://www.lvrach.ru/2011/02/15435120/>

112. Полтавська ОА, Коваленко НК. Біфідобактерії і їх біологічні властивості. Мікробіологія і біотехнологія [Интернет]. 2008;1(2). Доступно: https://www.researchgate.net/publication/320240053_bifidobacteria_and_their_biological_properties/fulltext/59d6e4f90f7e9b42a6aa0ca1/bifidobacteria-and-their-biological-properties.pdf.

113. Полуйчак НЮ, Демчук МБ, Юр'єва ОО, Грошовий ТА. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі. Фармацевтичний часопис [Интернет]. 2015;(3):34-9. Доступно: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/4943>.

114. Пономаренко МС, Кабачна АВ, Соловійов ОС, Аугунас СВ, Борищук ВО. Обґрунтування створення нормативно-визначеного асортименту ліків у відповідності до протоколів провізора і клінічних протоколів медичної допомоги для аптек сімейної фармації та аптек загального типу при закладах сімейної медицини. ScienceRise [Интернет]. 2016;4(21):17-22. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/obgruntuvannya-stvorenniya-normativno-viznachenogo-asortimentu-likiv-u-vidpovidnosti-do-protokoliv-provizora-i-klinichnih-protokoliv>.

115. Промоция лекарственных средств по итогам 2014 г. Helicopter View [Интернет]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/323496>.

116. Промоция лекарственных средств по итогам 2015 г. Helicopter View [Интернет]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/364479>.

117. Промоция лекарственных средств по итогам 2016 г. Helicopter View [Интернет]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/404005>.

118. Промоция лекарственных средств по итогам 2017 г. Helicopter View [Интернет]. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/448662>.

119. Редькіна ЄА, Ткаченко НО, Гладишев ВВ, Пухальська ІО. Вивчення цінової кон'юнктури вітчизняного ринку антиагрегантів. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2017;10(2):207-13.

120. Реєстр лекарственных средств Республики Беларусь [Інтернет]. Доступно: <http://www.rceth.by/Refbank/>.

121. Реєстр медико-технологічних документів [Інтернет]. Доступно: <http://www.dec.gov.ua/mtd/home/>.

122. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби [Інтернет]. Доступно: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-h-cin-na-likarski-zasobi>.

123. Реєстр санітарно-епідеміологічних висновків [Інтернет]. Доступно: https://mozdocs.kiev.ua/vysnovki.php?docnum=&sd_day=0&sd_month=0&sd_year=0&df_day=0&df_month=0&df_year=0&de_day=0&de_month=0&de_year=0&object=%EF%F0%EE%E1%B3%EE&manufacturer=.

124. Реклама лекарственных средств по итогам 2016 г: Helicopter view. [Інтернет]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/408271>.

125. Рудень ВВ, Гутор ТГ. Методика проведення та оцінки результатів експертних оцінок (на прикладі впровадження системи моніторингу здоров'я населення на рівні первинної медико-санітарної допомоги). Український медичний часопис. 2011;(2):31-34.

126. Самборський ОС, Євтушенко ОМ, Слободянюк ММ. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2017;(4): 87-98.

127. Свєрдан ПЛ. Вища математика. Аналіз інформації у фармації та медицині: Підручник. Львів: Світ; 1998. 332 с.

128. Сергиєнко ЕІ, Звягинцева Т.Д. Дисбактеріоз кишечника. Ліки України [Інтернет]. 2011;1(147):36-40. Доступно: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2011-02-01/11EISDK.pdf.

129. Серкова ВК, Станіславчук ЮІ, Монастирський ЮІ. Факультетська терапія. Вінниця: Нова книга; 2005; с. 475-6.

130. Скворцов ВВ, Пащенко ИМ, Меднова ДА. Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника. Медицинский совет. [Интернет]. 2015;(11):46-8. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/v/aktualnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-disbioza-kishechnika-1>.

131. Тяжка АВ, Починок ТВ, Казакова ЛН, Васюкова ММ, Кінча СД. Диференційоване призначення пробіотиків у дітей. Медицина транспорту України. 2009;(4):87-90.

132. Урсова НИ. Пробиотики в комплексной коррекции дисбактериоза кишечника у детей. Лечащий врач [Интернет]. 2008;(1). Доступно: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=62974>.

133. Ушкалова ЕА, Гущина ЮШ. Линекс форте в профилактике и лечении желудочно-кишечных заболеваний. Тер. архив. [Интернет]. 2015;(12):138-44. <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2015/12/370040-366020151224>.

134. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих [Интернет]. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_613ukpmd_peptvyr.pdf.

135. Хижняк ОС. Розробка складу та біотехнології отримання комплексного пробіотичного препарату [дисертація]. Харків: Національний фармацевтичний ун-т; 2016. 204 с.

136. Холевка Д, Чухрай І. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Матеріали 80-ї ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів: Працюємо, творимо, презентуємо; 2011 квіт. 7-8; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2011, с. 256.

137. Холевка ДП, Чухрай ІЛ. Порівняльний аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів України та Польщі. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. XV міжнародний медичний

конгрес студентів та молодих вчених; 2011 квіт 27-29; Тернопіль. Тернопіль, 2011, с. 373.

138. Чалий ОВ, Стучинська НВ, Меленєвська АВ. Вища математика: навч. посібник для студ. мед. та фарм. навч. закладів. К.: Техніка; 2001. 204 с.

139. Чечотка ОВ, Посилкіна ОВ, Котлярова ВГ. Аналіз особливостей сегментації ринку засобів для вирішення дерматологічних проблем шкіри. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2017;4(52):76-81. DOI: 10.24959/uekj.17.37.

140. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Особенности фармацевтического рынка пробиотиков, применяемых в педиатрии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции Фармация и общественное здоровье; 2015 дек. 21; Екатеринбург. Екатеринбург: Изд. УГМУ; 2015. с.53-6.

141. Чухрай ІЛ. Изучение осведомленности студентов фармацевтического факультета о пробиотиках. Наука и инновация. Душанбе. 2018;(2):65-70.

142. Чухрай ІЛ. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка пробиотиков Украины. Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации»; 2016 дек. 9-10; Шымкент, Республика Казахстан. Шымкент: Хабаршысы. Вестник 2016;4(77):46.

143. Чухрай ІЛ, Грушковська ДТ. Аналіз динаміки арсеналу препаратів для лікування кишкових дисбіозів, включених в державний формуляр лікарських засобів України. Український медичний альманах. 2011;14(6):220-1.

144. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей. Інформаційний лист № 58-2020. Київ: Укрмедпатентінформ, 2020. 3 с.

145. Чухрай ІЛ, Дацко А.Й. Пробиотики в контексті фармацевтичної безпеки. Матеріали VI наук.-практ. конференції з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 лис. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2016. с. 292-3.

146. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Шляхи оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2016 лис. 18; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2016, с. 681-3.

147. Чухрай ІЛ, Ключак АІ. Фармацевтичні аспекти пробіотичної корекції в педіатрії. Матеріали міжнародної наук.-практ. Internet-конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2013 бер. 28-29; Харків. Харків; 2013, с. 306-8.

148. Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Аналіз товарної та цінової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів. Матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів; 2011 вер. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2011, с. 177-8.

149. Чухрай ІЛ, Ярчук ОО. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів-пробіотиків. Матеріали Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи; 2014 бер. 17-20; Харків. Харків; 2014, с. 318-9.

150. Чухрай ІЛ. Аналіз асортименту лікарських засобів, що вміщують пробіотики. Матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2018 квіт. 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 286.

151. Чухрай ІЛ. Аналіз змісту офіційно затвердженої інформації про медичне застосування лікарських засобів з пробіотичними властивостями. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ «Укрмедкнига»; 2020, с. 261-2.

152. Чухрай ІЛ. Аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку пробіотиків. Матеріали VIII міжнародної науково-практичної дистанційної конференції Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2020 бер.19; Харків. Харків; 2020, с. 273-4.

153. Чухрай ІЛ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія (випуск другий), за наук. ред. Б.П. Громовика. м. Львів: Ліга-Прес; 2017. с.118-21.

154. Чухрай ІЛ. Фармацевтичні аспекти застосування лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія, за наук. ред. Б.П. Громовика. Львів: Ліга-прес; 2014; с. 251-67.

155. Чухрай ІЛ. Динаміка асортименту пробіотиків у Державному формулярі лікарських засобів першого-одинадцятого випусків. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ; 2019, с. 176-7.

156. Чухрай ІЛ. Застосування пробіотиків для профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї. Матеріали І науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life long learning)»: наука, освіта, практика. 2017 трав. 16-17; Харків. Харків: НФаУ; 2017, с.246-7.

157. Чухрай ІЛ. Особливості фармацевтичного ринку пробіотиків України. Збірник наукових робіт IV Міжнародної наук.-практ. Internet конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2016 Бер 24-25; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 460-2.

158. Чухрай ІЛ. Пробіотики в аптечному асортименті засобів для корекції складу кишкової мікрофлори. Матеріали III наук.-практ. Internet-конференції з міжнародною участю Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту; 2016 квіт. 15; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 23-4.

159. Чухрай ІЛ. Пробіотики з позиції доказової медицини. Фармацевтичний часопис. 2019;3(51):102-10. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10391>.

160. Чухрай ІЛ. Рациональні аспекти споживання пробіотиків. Матеріали У наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: 2017 квіт. 20-21; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2017. с.432-5.

161. Чухрай ІЛ. Сучасні підходи до використання пробіотиків з погляду доказовості. Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома. 2018 верес. 28-29; Львів. Львів: Ліга-Прес; с. 154-156.

162. Шаповалов ВВ, Шаповалов ВВ, Шаповалова ВО, Куликова ОВ. Судово-фармацевтичне вивчення порушень правил обігу лікарських засобів для фармацевтичного забезпечення онкохворих. Теорія і практика правознавства. 2016;1(9):1-23.

163. Шенцова МО, Сурмашева ОВ. Пробиотичні препарати, їхня якість і безпека: сучасний стан проблеми. Довкілля та здоров'я [Інтернет]. 2013;(4):74-9. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/probiotichni-preparati-yihni-yakist-ta-bezpeka-suchasniy-stan-problemi>

164. Ширококов ВП, редактор. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Інтернет]. Вінниця: Нова книга; 2015. 856 с. Доступно: https://books.google.com.ua/books?id=PvhSDQAAQBAJ&pg=PT9&hl=ru&source=gb_s_selected_pages&cad=3#v=onepage&q=%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE&f=false.

165. Щекина МИ. Роль пробиотиков в коррекции дисбиотических нарушений. Гастроэнтерология [Інтернет]. 2017;(2). Доступно: https://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2009/rol_probiotikov_v_korreksii_disbioticheskikh_narusheniy/.

166. Юнкеров ВИ. Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА;2002. 266 с.

167. Яковлєва ЛВ, редактор. Фармакоекономіка: навч. посібник для студентів вузів. Вінниця: Нова Книга; 2009. 208 с.

168. Янковський ДС, Димент ГС. Пробиотики – препарати зі здоровою репутацією. Аптека Галицька. 2014(3):4-6.

169. Ярута ВО, Бондаренко ВМ. Оцінювання якості пробіотиків. Матеріали IV Міжнародної наук.-техн. конф. молодих учених та студентів Актуальні задачі сучасних технологій [Інтернет]. 2015; Тернопіль, с. 165-6. Доступно: http://elartu.tntu.edu.ua/bitstream/123456789/11130/2/ConfATMT_2015v2_Yaruta_V_O-Evaluation_of_probiotics_165-166.pdf.

170. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2014(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD005496/NEONATAL_probiotics-for-prevention-of-necrotizing-enterocolitis-in-preterm-infants DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.

171. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2010(11). Available from: https://www.cochrane.org/CD003048/INFECTN_probiotics-treating-acute-infectious-diarrhoea DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.

172. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. [Internet]. J Vet Intern Med. 2018; 32(1):9-25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5787212/>. DOI:10.1111/jvim.14875.

173. Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK. Probiotics for preventing gestational diabetes [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2014(2). Available from: http://www.cochrane.org/CD009951/PREG_probiotics-to-prevent-gestational-diabetes-mellitus DOI: 10.1002/14651858.CD009951.pub2.

174. Baza lekow [Internet]. Available from: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/>

175. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota [Internet]. 2017;46(4):562-76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC560487/>. DOI:10.1016/immuni.2017.04.008.

176. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla C, Carreazo N, Rojas Galarza R. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. Cochrane Database of Syst. Rev. [Internet]. 2013(8). Available from: <http://www.cochrane.org/CD00740/INFECTN>

_probiotics-for-persistent-diarrhoea-in-children. DOI: 10.1002/14651858.CD007401.pub3.

177. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, Kollef MH, Crooks NH, Deng X. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2014(10). Available from: http://www.cochrane.org/CD009066/ARI_probiotics-for-preventing-ventilator-associated-pneumonia DOI: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.

178. British National Formulary 67, March 2014-September 2014. London: BMJ Group, 2014.

179. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2008(3). Available from: https://www.cochrane.org/CD006634/IBD_probiotics-for-treatment-of-active-crohns-disease DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub2.

180. Cochrane [Internet]. Available from: <http://www.cochrane.org/search/site/probiotics>.

181. Chukhray I, Bilushchak H, Kolyasa L, Tokar O, Datsko A. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine: Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2018;31(2):76-80.

182. Chukhray I, Bobko M. Characteristics of the assortment of probiotic agents in the pharmaceutical market of Ukraine. Issues, challenges and expectations: International e-conference contemporary pharmacy; 2020 Oct. 23rd. Kaunas, Lithuania. p. 87.

183. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2017(2). Available from: http://www.cochrane.org/CD008716/LIVER_probiotics-people-hepatic-encephalopathy DOI:10.1002/14651858.CD008716.pub3.

184. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2009(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD006873/IBD_interventions-for-prevention-of-post-operative-recurrence-of-crohns-disease DOI: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.

185. Gibson G, Hutkins R, Sanders M. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [Internet]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;(14):491–502. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-0344-2/>.

186. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotic [Internet]. *J Nutr*. 1995; 125(6):1401-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782892/>. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.

187. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2015;(12). Available from: https://www.cochrane.org/CD004827/IBD_probiotics-prevention-antibiotic-associated-diarrhea-children DOI: 10.1002/14651858.

188. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BS. The use of probiotics to prevent *Clostridium difficile* diarrhea associated with antibiotic use [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2017(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728658> DOI:10.1002/14651858.CD006095.pub4.

189. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2018 (12). Available from: https://www.cochrane.org/CD012519/NEONATAL_maternal-probiotic-supplementation-prevention-morbidity-and-mortality-preterm-infants. DOI: 10.1002/14651858.CD012519.pub2.

190. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J et al. World Gastroenterology organization. Probiotics and prebiotics [Internet]. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english/>.

191. Gurusamy K, Nagendran M, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications after liver transplantation [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev*. 2014(3). Available from: https://www.cochrane.org/CD006660/LIVER_interventions-to-

prevent-bacterial-infective-complications-and-wound-complications-in-liver-transplantation
DOI: 10.1002/14651858.CD006660.pub3.

192. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jimenez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. [Internet]. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29390535>. DOI: 10.1097/MD.00000000000009375.

193. Hao Q, Dong B, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2015(2). Available from: https://www.cochrane.org/CD006895/ARI_probiotics-live-micro-organisms-to-prevent-upper-respiratory-tract-infections-urtis-for-example-the-common-cold. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.

194. Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2013(11). Available from: https://www.cochrane.org/CD009896/GYNAECA_do-nutritional-interventions-reduce-gastrointestinal-toxicity-in-adults-undergoing-radical-pelvic-radiotherapy DOI: 10.1002/14651858.CD009896.pub2.

195. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic [Internet]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24912386.

196. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota [Internet]. *New Microbiol.* 2016;39(1):1-12. Available from: http://www.newmicrobiologica.org/en/Previous_Issues/2016/January_2016/.

197. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review [Internet]. *J Appl Microbiol.* 2017;123(3):570-81. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28383815/>. DOI: 10.1111/jam.13468. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28383815.

198. Kafil TS, Nguyen TM, Patton PH, MacDonald JK, Chande N, McDonald J. Interventions for treating collagenous colitis [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2017(11). Available from: https://www.cochrane.org/CD003575/IBD_treatments-collagenous-colitis. DOI: 10.1002/14651858.CD003575.pub6.

199. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R et al. Commercial Probiotic Products. A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [Internet]. 2017;65:117-124. Available from: https://journals.lww.com/jpgn /Fulltext /2017/07000/Commercial_Probiotic_Products__A_Call_for_Improved.26.aspx. DOI: 10.1097 /MPG. 0000000000001603.

200. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. Rev Med Interne [Internet]. 2016;37(6):418-23. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012

201. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2018(1). Available from: https://www.cochrane.org/CD012529/GYNAECA_interventions-reduce-digestive-side-effects-pelvic-x-ray-treatment DOI: 10.1002/14651858.CD012529.pub2.

202. Libudzisz Z. Mikroflora jelitowa, rola probiotyków w żywieniu. Żywność dla zdrowia [Internet]. Available from: <https://doczz.pl/doc/4605612/mikroflora-jelitowa—rola-probioty%C3%B3w-w-%C5%Bcywieniu>.

203. Libudzisz Z. Pozyteczne bakterie w przewodzie pokarmowym człowieka. Żywność dla zdrowia [Internet]. Available from: <http://www.zywnoscldlzdrowia.pl/17/pdf/05.pdf>.

204. Libudzisz Z. Probiotyki a modulacja mikroflory. Żywność dla zdrowia [Internet]. Available from: <https://doczz.pl/doc/4605612/probiotyki-a-modulacja-mikroflory%C3%B3w-w-%C5%Bcywieniu>.

205. Liévin-Le Moal V, Servin AL. Anti-infective activities of lactobacillus strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents [Internet]. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):167-99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3993101/>. DOI:10.1128/CMR.00080-13.
206. Lim JY, Yoon J, Hovde CJ. A brief overview of Escherichia coli O157:H7 and its plasmid O157 [Internet]. J Microbiol Biotechnol. 2010;20(1):5-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645889/>.
207. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2007(1). Available from: https://www.cochrane.org/CD005165/LIVER_no-evidence-to-support-or-refute-probiotics-for-patients-with-non-alcoholic-fatty-liver-disease-andor-steatohepatitis DOI: 10.1002/14651858.CD005165.pub2.
208. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang MLK, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2018 (11). Available from: http://www.cochrane.org/CD006135/SKIN_probiotics-for-treating-eczema. DOI: 10.1002/14651858.CD006135.pub3.
209. Mallon PT, McKay D, Kirk SJ, Gardiner K. Probiotics for the treatment of active ulcerative colitis [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2007(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD005573/IBD_probiotics-for-the-treatment-of-active-ulcerative-colitis DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub2.
210. Mattia A, Merker R. Regulation of Probiotic Substances as Ingredients in Foods: Premarket Approval or «Generally Recognized as Safe» Notification [Internet]. Clinical Infectious Diseases. 2008;46(2):115-8. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/46/Supplement_2/S115/277173.
211. May M, Abrams JA. Emerging Insights into the Esophageal Microbiome [Internet]. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018;16(1):72-85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843540/>. DOI:10.1007/s11938-018-0171-5.

212. McFall-Ngai M. Are biologists in 'future shock'? Symbiosis integrates biology across domains [Internet]. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6:789-92. Available from: http://www.nashturley.org/wp-content/uploads/2016/07/McFall-Ngai_2008_Nat_Rev_Micro.pdf DOI:10.1038/nrmicro1982.

213. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol mol biol rev.* [Internet]; 81(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>. DOI:10.1128/MMBR.00036-17.

214. Mojka K. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje [Internet]. *Probl Hig Epidemiol*. 2014,95(3):541-9. Available from: <http://www.phie.pl/pdf/phe-2014/phe-2014-3-541.pdf>.

215. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2011(12). Available from: https://www.cochrane.org/CD007443/IBD_probiotics-for-maintenance-of-remission-in-ulcerative-colitis. DOI: 10.1002/14651858.CD007443.pub2.

216. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2017(3). Available from: https://www.cochrane.org/CD010972/BEHAV_dietary-interventions-recurrent-abdominal-pain-children. DOI: 10.1002/14651858.CD010972.pub2.

217. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota [Internet]. *Front Microbiol* 2016;(7):925. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908950/doi:10.3389/fmicb.2016.00925>.

218. Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2007(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD006475/NEONATAL_probiotics-in-infants-for-prevention-of-allergic-disease-and-food-hypersensitivity. DOI: 10.1002/14651858.CD006475.pub2.

219. Othman M, Alfirevic Z, Neilson JP. Probiotics for preventing preterm labour [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2007(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005941.pub2/full?highlightAbstract=prevent%7Cpreventing%7Cprobiot%7Cfour%7Cpreterm%7Cfor%7Clabour%7Cprobiotics%7Clabor> DOI: 10.1002/14651858.CD005941.pub2.

220. Perez PF, Dore J, Leclers M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from Maternal cells. *Pediatrics*. 2007;6:24-32. DOI:10.1542/peds.2006-1649

221. Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2008(1). Available from: https://www.cochrane.org/CD004611/IBD_probiotics-for-treatment-of-clostridium-difficile-associated-colitis-in-adults. DOI: 10.1002/14651858.CD004611.pub2.

222. Płaca minimalna w 2019 roku [Internet]. Available from: <https://www.gov.pl/web/rodzina/placa-minimalna-w-2019-roku-w-gore/>

223. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2015 (3). Available from: https://www.cochrane.org/CD010605/UPPERGI_tube-feeding-in-patients-with-acute-pancreatitis. DOI: 10.1002/14651858.CD010605.pub2.

224. Probiotics market size, share & trends analysis report by product (food & beverages, dietary supplements), by ingredient (bacteria, yeast), by end use, by distribution channel, and segment forecasts [Internet]. 2019-2025 [cited 2019 Sep.26. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market/>

225. Pubmed [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=probiotics>.

226. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [Internet]. *Nature*. 2010 Mar; 464(7285):59-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203603>. DOI: 10.1038/nature08821.

227. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall FJ. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2006(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD004826/IBD_probiotics-for-maintenance-of-remission-in-crohns-disease DOI: 10.1002/14651858.CD004826.pub2.

228. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2015(12). Available from: http://www.cochrane.org/CD008772/RENAL_probiotics-preventing-urinary-tract-infections-adults-and-children. DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2.

229. Selleck EM, Tyne DV, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci Microbiol Spectr. [Internet]. 2019;7(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629438/DOI:10.1128/microbiolspec.GPP3-0053-2018>

230. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis [Internet]. Cochrane Data base of Syst. Rev. 2009(4). Available from: https://www.cochrane.org/CD006289/STI_probiotics-for-the-treatment-of-bacterial-vaginosis. DOI: 10.1002/14651858.CD006289.pub2.

231. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi D. Therapy for treatment and prevention of pouchitis [Internet]. Cochrane Database Syst. Rev. 2015(11). Available from: https://www.cochrane.org/CD001176/IBD_therapy-treatment-and-prevention-pouchitis DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub4.

232. Sokol H. Définition et rôles du microbiote intestinal [Internet]. Rev Prat. 2019;69(7):776-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233323/>.

233. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology [Internet]. Nat. Rev. Microbiol. 2013;(11):227-38. Available from: DOI: 10.1038/nrmicro2974.

234. Songjinda P, Nakayama J, Tateyama A, Tanaka S, Tsubouchi M, Kiyohara H, et al. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and nonallergic infants: a pilot study [Internet]. Jap. Biosc. Biothechnol. Biochem. 2007;(71):2338-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827672/>.

235. Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle with 1917—from bench to bedside and back: history of a special *Escherichia coli* strain probiotic properties [Internet]. *FEMS Microbiology Letters* 2016 Oct; 363(19):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw212>.

236. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children [Internet]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):495-506. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001081. PMID: 26756877. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756877/>.

237. Szajewska H, Horvath A, Dziechciarz P. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki w leczeniu nieswoistych zapalen jelit – przegląd systematyczny. *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* [Internet]. 2007;9(4). Available from: <http://cornetis.pl/artykul/3779.html>

238. Szychlińska MA, Di Rosa M, Castorina A, Mobasher A, Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis [Internet]. *Heliyon* 2019; 5(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330556/> DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01134.

239. Taft DH, Liu J, Maldonado-Gomez MX, Akre S, Nazmul Huda M, Ahmadet SM, et al. Bifidobacterial dominance of the gut in early life and acquisition of antimicrobial resistance [Internet]. *MSphere.* 2018;3(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158511/>. DOI:10.1128/mSphere.00441.

240. Tenaillon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli* [Internet]. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):207-17. Available from: DOI: 10.1038/nrmicro2298. PMID: 20157339. 16.

241. Toh S, Boswell-Ruys CL, Lee BB, Simpson JM, Clezy KR. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder [Internet]. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2017(9). Available from: https://www.cochrane.org/CD010723/RENAL_probiotics-preventing-urinary-tract-infections-people-bladder-dysfunction-after-nervous-system. DOI: 10.1002/14651858.CD010723.pub2.

242. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [Internet]. *Nat Med*. 2014; 20(2):159-66. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.3444>. DOI:10.1038/nm.3444.

243. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer [Internet]. *Cochrane Database of Sys. Rev*. 2018(8). Available from: https://www.cochrane.org/CD008831/GYNAECA_live-micro-organisms-prevention-or-treatment-diarrhoea-people-cancer-who-are-treated-chemotherapy-or. DOI: 10.1002/14651858.CD008831.pub3.

244. Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis [Internet]. *Cell Mol Life Sci*. 74(16):2959-77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-017-2509-x>. DOI: 10.1007/s00018-017-2509-x. Epub 2017 Mar 28.

245. Wexler HM. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty [Internet]. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(4):593-621. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176045/>. DOI:10.1128/CMR.00008-07.

246. WHO Model List of Essential Medicines [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>.

247. WHO Model List of Essential Medicines for Children [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>.

248. Wong CB, Odumaki T, Xiao J. Insights into the reason of Human-Residential Bifidobacteria (HRB) being the natural inhabitants of the human gut and their potential health-promoting benefits [Internet]. *FEMS Microbiology Reviews*. (44):369-85. DOI: org/10.1093/femsre/fuaa010.

249. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [Internet]. 2020. Available from:

<http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych>.

250. Xie H, Feng D, Wei D, Mei L, Chen H, Wang X, et. al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women [Internet]. Cochrane Database of Syst. Rev. 2017(11). Available from: https://www.cochrane.org/CD010496/STI_probiotics-vulvovaginal-candidiasis-non-pregnant-women DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.

251. Venugopalan V, Shriner Kimberly A, Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. Emerging Infectious Dis. [Internet]. 2010;16(11):1661-5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/47620537_Regulatory_Oversight_and_Safety_of_Probiotic_Use.

ДОДАТКИ

АНКЕТА ЕКСПЕРТНОЇ ОЦІНКИ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОБІОТИКІВ

1. Місце роботи _____
2. Спеціальність _____
3. Стаж роботи за спеціальністю _____
4. Кваліфікаційна категорія:

☐ Вища	☐ Перша	☐ Друга	☐ Без категорії
-------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--
5. Наявність наукового ступеня:

☐ Доктор медичних наук	☐ Кандидат медичних наук	☐ Магістр	☐ Без ступеня
---	---	----------------------------------	--------------------------------------
6. Наскільки доступною є, на Вашу думку, інформація про пробіотики?

☐ Доступна	☐ Недоступна	☐ Частково доступна
-----------------------------------	-------------------------------------	--
7. Яке Ваше відношення до нових пробіотиків?

☐ Призначаю їх зразу ж після появи на ринку
☐ Призначаю ЛЗ після аналізу результатів його клінічного застосування
☐ Призначаю ЛЗ після багаторічного застосування його колегами
☐ Не призначаю
8. Звідки Ви отримуєте інформацію про пробіотики?

☐ Державний формуляр	☐ Довідники ЛЗ (просимо вказати) _____
☐ Медичні представники	☐ Науково-практичні конференції
☐ Спеціалізовані виставки	☐ Проспекти, каталоги, буклети
☐ Інше (просимо вказати) _____	☐ Мережа Інтернет
	☐ Фахові видання
9. Чим Ви керуєтесь при призначенні пробіотиків?

☐ Стандартами медичної допомоги	☐ Літературними даними
☐ Практичним (власним) досвідом	☐ Порадами колег
☐ Інше (просимо вказати) _____	
10. Які, на Вашу думку, позитивні ефекти пробіотиків на організм людини? _____
11. Які покази до застосування пробіотиків?

☐ Синдром подразненого кишечника	☐ Виразковий коліт
☐ Антибіотикоасоційована діарея	☐ Н. улогі-позитивна виразка
☐ Профілактика діареї мандрівників	☐ Профілактика інфекцій верхній дихальних шляхів
☐ Інше (вказати) _____	
12. Чи спостерігали Ви побічні реакції при застосуванні пробіотиків? Якщо відповідь позитивна, просимо вказати які.

☐ Так _____
☐ Ні
13. Чи вважаєте Ви, що споживання продуктів неаптечного асортименту (йогурти, закваски та ін.) ефективно при їх застосуванні

- з профілактичною метою?	- з лікувальною метою?
☐ Так	☐ Так
☐ Ні	☐ Ні
☐ Не завжди	☐ Не завжди

Продовж. дод. А

14. Проведіть експертну оцінку та VEN-аналіз* пробіотиків, які Ви призначаєте за параметрами, наведеними в таблиці (просимо проставити відповідні цифри, які підтверджують Вашу думку)**.

* VEN-аналіз – розподіл лікарських засобів на три групи в залежності від їх важливості для лікувального процесу V (Vital) – життєво важливі; E (Essential) – необхідні; N (Non-essential) – другорядні)

** Якщо Ви призначаєте пробіотики, не наведені у таблиці, просимо їх вказати

Пробіотики	Ефективність	Побічні реакції (ПР)	Частота призначення	Група VEN
	1.Високоєфективний 2.Ефективний 3.Малоефективний	1.Безпечний 2. Незначні ПР 3. Серйозні ПР	1. Часто 2. Нечасто 3. Зрідка	V -1 E – 2 N - 3
Біоспорин-Біофарма				
Біфідумбактерин - Біофарма				
Біфідумбактерин (виробник – ДП «Ензим»)				
Біфікол				
Біфіформ				
Ентерол (капсули)				
Ентерол (порошок)				
Ентерожерміна				
Йогурт				
Йогурт Розель				
Лакто-С				
Лактобактерин-Біофарма				
Лактовіт форте (капс.)				
Лактовіт форте (пор.)				
Лактомун				
Лаціум				
Лінекс				
Лінекс бебі				
Лінекс форте				
Мутафлор (капсули)				
Мутафлор (суспензія)				
Нормагут				
Пробіокід				
Спазмолак				
Бактовіт				
Біогая (краплі)				
Біогая (таблетки)				
Біогая ОРС				
Біогая Протектіс з ДЗ				
Біон 3				
Біон 3 Кід				
Біфіформ бейбі				
Біфіформ плюс				
Буларді (капсули)				
Буларді (саше)				
Лактостар плюс				
Лацидокап				
Лацидофіл форте				
Опелфера				
Према (капсули)				
Према (саше)				
Према для дітей				
Према для дітей дуо				
Ротабіотик				
Ротабіотик бейбі				
Сорбекс малюк				
Субалін				
Хілак лакто				

Дякуємо за співпрацю!

АНКЕТА ВИВЧЕННЯ СПОЖИВЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРОБІОТИКІВ

1. Місце роботи _____

2. Спеціальність _____

3. Стаж роботи за спеціальністю _____

4. Кваліфікаційна категорія:

☐ Вища ☐ Перша ☐ Друга ☐ Без категорії

5. Наявність наукового ступеня:

☐ Доктор фарм. наук ☐ Кандидат фарм. наук ☐ Магістр ☐ Без ступеня

6. Наскільки доступною є, на Вашу думку, інформація про пробіотики?

☐ Доступна ☐ Недоступна ☐ Частково доступна

7. Яке Ваше ставлення до нових пробіотиків?

☐ Рекомендую їх зразу ж після появи на ринку
☐ Рекомендую ЛЗ після аналізу результатів його клінічного застосування
☐ Рекомендую ЛЗ після багаторічного застосування його колегами
☐ Не рекомендую

8. Звідки Ви отримуєте інформацію про пробіотики?

☐ Державний формуляр ☐ Довідники ЛЗ (просимо вказати) _____
☐ Медичні представники ☐ Науково-практичні конференції ☐ Мережа Інтернет
☐ Спеціалізовані виставки ☐ Проспекти, каталоги, буклети ☐ Фахові видання
☐ Інше (просимо вказати) _____

9. Чим Ви керуєтесь при рекомендації пробіотиків?

☐ Стандартами медичної допомоги ☐ Літературними даними
☐ Практичним (власним) досвідом ☐ Порадами колег
☐ Інше (просимо вказати) _____

10. Які, на Вашу думку, позитивні ефекти пробіотиків на організм людини? _____

11. Які покази до застосування пробіотиків?

☐ Синдром подразненого кишечника ☐ Виразковий коліт
☐ Антибіотикоасоційована діарея ☐ Н. рулогі-позитивна виразка
☐ Профілактика діареї мандрівників ☐ Профілактика інфекцій верхній дихальних шляхів
☐ Інше (просимо вказати) _____

12. Чи звертались до Вас відвідувачі аптеки щодо побічних реакцій пробіотиків? Якщо відповідь позитивна, просимо вказати побічні реакції.

☐ Так _____
☐ Ні

13. Чи вважаєте Ви, що споживання продуктів неаптечного асортименту (йогурти, закваски та ін.) ефективно при їх застосуванні

- з профілактичною метою? - з лікувальною метою?

☐ Так ☐ Так
☐ Ні ☐ Ні
☐ Не завжди ☐ Не завжди

Продовж. дод. Б

14. Проведіть експертну оцінку попиту на пробіотики (просимо проставити відповідні цифри, які підтверджують Вашу думку)*.

* Якщо Ви рекомендуєте пробіотики, не наведені у таблиці, просимо їх вказати

Пробіотики	Попит	Пробіотики	Попит
	1 – високий 2 – задовільний 3 – низький		1 – високий 2 – задовільний 3 – низький
Біоспорин-Біофарма		Бактовіт	
Біфідумбактерин - Біофарма		Біогая (краплі)	
Біфідумбактерин (виробник – ДП «Ензим»)		Біогая (таблетки)	
Біфікол		Біогая ОРС	
Біфіформ		Біогая Протектіс з ДЗ	
Дуфалак		Біон 3	
Ентерол (капсули)		Біон 3 Кід	
Ентерол (порошок)		Біфіформ бейбі	
Ентерожерміна		Біонорм	
Йогурт		Біфіформ плюс	
Йогурт Розель		Буларді (капсули)	
Лакто-G		Буларді (саше)	
Лактобактерин – Біофарма (порошок)		Лактостар плюс	
Лактовіт форте (капс.)		Лацидокап	
Лактовіт форте (пор.)		Лацидофіл форте	
Лактомун		Опелфера	
Лактулоза		Према (капсули)	
Лаціум		Према (саше)	
Лінекс		Према для дітей	
Лінекс бебі		Према для дітей дуо	
Лінекс форте		Ротабіотик	
Мутафлор (капсули)		Ротабіотик бейбі	
Мутафлор (суспензія)		Сорбекс малюк	
Нормагут		Субалін	
Пробіокід		Хілак лакто	
Спазмоллак			
Хілак			

Дякуємо за співпрацю!

Додаток В

Перелік ЛЗ, що вміщують ПБ,
зареєстрованих в Україні станом на 01.01.2020 р.

(витяг з ДР ЛЗ)

№ з/п	№ реєстраційного посвідчення	Термін дії з/по	Назва/ЛФ/склад	Код за АТХ класифікацією	Виробник	Заявник
1	2	3	4	5	6	7
1.	UA/423 4/01/01	01.09. 2015 01.09. 2020	ЕНТЕРОЖЕРМІНА Суспензія для перорального застосування по 5 мл у флаконах № 10, 20. 1 флакон по 5 мл містить <i>Bacillus clausii</i> 2x10 ⁹	A07FA 10	ЛАБОРАТОРІЇ ЮНІТЕР, Франція Санофі- Авентіс С.п.А., Італія	ТОВ «Санофі- Авентіс Україна», Україна
2.	UA/423 4/02/01	15.09. 2016 15.09. 2021	ЕНТЕРОЖЕРМІНА Капсули № 12, № 24. 1 капсула містить <i>Bacillus clausii</i> 2x10 ⁹	A07FA 10	ДОППЕЛЬ Фармасьо- тікалс С.Р.Л., Італія	ТОВ «Санофі- Авентіс Україна», Україна
3.	UA/423 4/03/01	01.09. 2015 01.09. 2020	ЕНТЕРОЖЕРМІНА® Порошок для суспензії оральної по 2 г у саше № 10. 1 саше по 2 г містить <i>Bacillus clausii</i> 6x10 ⁹	A07FA 10	Санофі С.п.А., Італія	ТОВ «Санофі- Авентіс Україна», Україна
4.	UA/156 08/01/0 1	01.09. 2015 01.09. 2020	ЕНТЕРОЖЕРМІНА® ФОРТЕ Суспензія оральна по 5 мл у флаконах № 10, 20 1 флакон по 5 мл містить <i>Bacillus clausii</i> 4x10 ⁹	A07FA 10	Санофі С.п.А., Італія	ТОВ «Санофі- Авентіс Україна», Україна
5.	UA/629 5/01/01	необ- меже- ний з 12.06. 2017	ЕНТЕРОЛ 250 Порошок для орального застосування по 250 мг у пакетиках № 10. 1 пакетик містить <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг	A07FA 02	Біокодекс, Франція	Біокодекс, Франція
6.	UA/629 5/02/01	необ- меже- ний з 12.06. 2017	ЕНТЕРОЛ 250 Капсули по 250 мг № 10 у пляшці. 1 капсула містить <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 мг	A07FA 02	Біокодекс, Франція	Біокодекс, Франція
7.	UA/17 496/01 /02	22.07. 2019 22.07. 2024	ЙОГУРТ Капсули по 4 млрд. КУО № 30 у поліетиленових флаконах	A07FA 51	Фармасайнс Інк., Канада	Фармасайнс Інк., Канада

Продовж. дод. В

1	2	3	4	5	6	7
8.	UA/174 96/01/0 1	22.07. 2019 22.07. 2024	ЙОГУРТ Капсули по 2 млрд. КУО № 30, 75 у поліетиленових флаконах, № 15 у блістерах	A07FA 51	Фармасайнс Інк., Канада	Фармасайнс Інк., Канада
9.	UA/016 0/01/01	необме жений з 26.11. 2018	ЛАКТОВІТ ФОРТЕ Капсули № 30 у блістерах у картонній коробці 1 капсула містить фолієвої кислоти - 1,5 мг, вітаміну В ₁₂ - 15 мкг, Lactic Acid Bacillus (<i>L.sporogenes</i>) - 120 мільйонів спор	A07FA 51	Мепро Фармасьютікалз Пвт. Лтд., Індія Юнімакс Лабораторіес, Індія	Мілі Хелскере Лімітед, Великобританія
10.	UA/151 32/01/0 1	18.05. 2016 18.05. 2021	ЛАЦИДОФІЛ Капсули № 20 у блістерах 1 капсула містить: не менше 2x10 ⁹ КУО ліофілізованих бактерій <i>L. rhamnosus R 0011</i> (95 %) та <i>L. helveticus R0052</i> (5 %)	A07FA 01	Ляльман Хелс Солюшинз Інк. (виробництво in bulk), Канада Такеда Фарма Сп. з о.о. (первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії), Польща	Ляльман Хелс Солюш
11.	UA/142 67/01/0 1	12.03. 2015 12.03. 2020	ЛІНЕКС® капсули у фл. №32; капсули у блістері: по 8 капсул у блістері, по 2 блістери в упаковці або по 4 блістери в упаковці 1 капсула містить не менше 1,2×10 ⁷ КУО антибіотикорезистентних молочнокислих бактерій: не менше 4,5×10 ⁶ КУО <i>L. acidophilus (sp. L. gasseri)</i> , не менше 3,0×10 ⁶ КУО <i>B. infantis</i> , не менше 4,5×10 ⁶ КУО <i>Enterococcus</i> <i>faecium</i>	A07FA 01	Лек фармацевтична компанія д.д., підприємство компанії Сандоз, Словенія	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія
12.	UA/14 576/01 /01	01.09. 2015 01.09. 2020	ЛІНЕКС БЕБІ® Порошок для оральної суспензії по 1,5 г, 1,0×10 ⁹ КУО/пакет, у пакетах № 10, 20 1 пакет (1,5 г) порошку для оральної суспензії містить×10 ⁹ КУО <i>B. animalis subsp. lactis</i>	A07FA 10	Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія МАРІФАРМ, виробництво та послуги д.о.о. (вторинне пакування), Словенія	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія

Продовж. дод. В

1	2	3	4	5	6	7
13.	UA/147 63/01/0 1 перер	11.01. 2016 11.01. 2021	ЛІНЕКС форте Капсули у блістері: по 7 капсул у блістері, по 2 блістери або по 4 блістери в упаковці; капсули у флаконі №14 або №28 1 капсула містить: <i>L. acidophilus</i> – не менше 1×10^9 КУО (приблизно 13,8 мг), <i>B. animalis subsp. lactis</i> – не менше 1×10^9 КУО (приблизно 4,2 мг)	A07FA 01	Лекфарм.компа нія д.д., підп-во компанії Сандоз, Словенія	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія
14.	UA/102 80/01/0 1	необ- меже- ний з 31.10. 2019	МУТАФЛОР Капсули гастрорезистентні тверді № 20 у блістерах. 1 капсула містить: <i>E. coli</i> штам <i>Nissle 1917</i> , $2,5-25 \times 10^9$ КУО	A07E	Ардейфарм ГмбХ, Німеччина	Ардейфарм ГмбХ, Німеччина
15.	UA/102 80/02/0 1	16.04. 2015 16.04. 2020	МУТАФЛОР Суспензія оральна по 1 мл в ампулах № 5, 25. 1 мл суспензії містить <i>E. coli</i> штаму <i>Nissle 1917</i> 10^8 КУО	A07E	Ардейфарм ГмбХ, Німеччина	Ардейфарм ГмбХ, Німеччина
16.	UA/922 1/01/01	необме жений з 04.04. 2019	НОРМАГУТ Капсули № 30 у блістері. 1 капсула містить: 250 мг <i>Saccharomyces boulardii</i> з мінімумом 10^{10} клітин/г, що включає: 221,25 мг дріжджів і 28,75 мг лактози моногідрат.	A07FA 02	Ардейфарм ГмбХ, Німеччина	Мега Лайфсайтенсіз (Австралія) Пт і Лтд., Австралія
17.	UA/303 5/01/01	08.11. 2017 08.11. 2022	ПРО-СИМБІОФЛОР краплі оральні, суспензія по 50 мл у флаконах-крапельницях № 11 мл суспензії містить: стерильний бактеріальний лізат виготовлений із <i>E. coli</i> бактерії $1,5-4,5 \times 10^7$ бактерій, <i>Enterococcus faecalis</i> бактерії $1,5-4,5 \times 10^7$ бактерій; 1 мл препарату містить 14 крапель	A07F A50	Симбіо Фарм ГмбХ, Німеччина	Симбіо Фарм ГмбХ, Німеччина

Додаток Г

Перелік ЛЗ, що вміщують ПБ, зареєстрованих в РБ
станом на 01.01.2020 р.

(витяг)

Реестр лекарственных средств Республики Беларусь

№ п/п	Торговое наименование	Международное наименование/Состав	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия	Оригинальность
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	ДИАЛАКТ	Antidiarrheal microorganisms/ <i>L. acidophilus</i>	Научно-производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	Научно-производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	19/01/133	28.01.2019	бессрочно	оригинальное
2.	БАКТОЛАКТ	Lactic acid producing organisms/ <i>L. acidophilus</i>	Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь	Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь	17/05/643	15.05.2017	бессрочно	оригинальное
3.	БИОФЛОР	Antidiarrheal microorganisms/ <i>E. coli M-17</i>	Научно-производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	Научно-производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	19/07/525	04.07.2019	бессрочно	оригинальное

Продовж. дод. Г

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.	БИФИДУМ- БАКТЕРИН	Antidiarrheal microorganisms/ <i>B. bifidum</i>	ФГУП НПО Микроген Минздрава России, Российская Федерация	ФГУП НПО Микроген Минздрава России, Российская Федерация	3862/99/04/04 /08/10/15	17.03.2015	17.03.2020	ориги- нальное
5.	БИФИДУМ- БАКТЕРИН	Antidiarrheal microorganisms <i>B. bifidum</i>	Партнер АО, Российская Федерация	Партнер АО, Российская Федерация	2807/97/03/07 /08/12/13/19	13.02.2019	бессрочно	ориги- нальное
6.	БИФИДУМ- БАКТЕРИН СУХОЙ	Antidiarrheal microorganisms/ <i>B. bifidum</i>	Научно- производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	Научно- производственное унитарное предприятие Диалек, Республика Беларусь	17/07/646	14.07.2017	бессрочно	ориги- нальное
7.	БИФИДУМ- БАКТЕРИН	Antidiarrheal microorganisms <i>B. bifidum</i>	ФИРМА ВИТАФАРМА АО, Российская Федерация	Фирма Витафарма АО, Российская Федерация	5799/02/07/12 /19/19	29.03.2019	бессрочно	ориги- нальное
8.	БИФИДУМ- БАКТЕРИН СУХОЙ	Antidiarrheal microorganisms <i>B. bifidum</i>	Ферейн СОАО, Республика Беларусь	Ферейн СОАО, Республика Беларусь	19/02/646	14.07.2017	бессрочно	ориги- нальное
9.	ЛИНЕКС	Lactic acid producing organisms, combinations	Lek d.d., Словения	Lek d.d., Словения	266/94/2000/0 5/09/10/11/14/ 16	07.08.2014	07.08.2019	ориги- нальное
10.	ЛИНЕКС ФОРТЕ	Lactic acid producing organisms	Lek d.d., Словения	Lek d.d., Словения	9405/10/11/15 /16	04.08.2015	04.08.2020	ориги- нальное

Продовж. дод. Г

1	<u>2</u>	3	4	5	6	7	8	9
11.	ЭНТЕРО-ЖЕРМИНА	Antidiarrheal microorganisms	Sanofi S.p.A., Италия	Sanofi S.p.A., Италия	10209/14/18	31.12.2018	бессрочно	оригинальное
12.	ЭНТЕРОЖЕРМИНА	Antidiarrheal microorganisms	Sanofi S.p.A., Италия	Sanofi S.p.A., Италия	9844/11/16	12.10.2016	бессрочно	оригинальное
13.	ЭНТЕРОЖЕРМИНА ФОРТЕ	Antidiarrheal microorganisms	Sanofi S.p.A., Италия	Sanofi S.p.A., Италия	10490/16/18	28.07.2016	28.07.2021	оригинальное
14.	ЭНТЕРОЛ	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Biocodex, Франция	Biocodex, Франция	2439/97/2000/02/06/11/13/16/18	21.12.2016	бессрочно	оригинальное
15.	ЭНТЕРОЛ	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Biocodex, Франция	Biocodex, Франция	10443/15/17	03.12.2015	03.12.2020	оригинальное
16.	ЛАКТО-БАКТЕРИН	Lactic acid producing organisms / <i>L. plantarum</i>	ФГУП НПО Микроген Минздрава России, Российская Федерация	ФГУП НПО Микроген Минздрава России, Российская Федерация	3870/99/04/04/09/15	22.01.2015	22.01.2020	оригинальное
17.	ЛАКТО-G		GM Pharmaceuticals Ltd, Грузия	GM Pharmaceuticals Ltd, Грузия	10762/19	04.11.2019	04.11.2024	оригинальное
18.	ЛАКТО-БАЦИЛЛИН	Lactic acid producing organisms/ <i>L. acidophilus</i> <i>Bacillus subtilis</i>	Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь	Белмедпрепараты РУП, Республика Беларусь	19/02/1570	13.02.2019	бессрочно	оригинальное

Додаток Д

Перелік ЛЗ, що вміщують ПБ, зареєстрованих в РП станом на 01.01.2020 р.

(ВИТЯГ)

Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

№	Lp	Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia	Wytwórca/Importer	Kraj wytwórcy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1.	4885	Lacidofil	<i>L. rhamnosus</i> + <i>L. helveticus</i>	kapsułki	2 x 10 ⁹ CFU	20 kaps. 60 kaps. 200 kaps	OTC	5909990235018 5909990615964 5909990235025	Lallemand S.A.S	2350	Takeda Pharma Sp. z o.o	PL
2.	4915	Lacteol Fort340 mg	<i>L. fermentum</i> + <i>L. delbrueckii</i>	kapsułki twarde		10 kaps	OTC	4580. 5909990874187	Adare Pharmaceuticals SAS	10641	Adare Pharmaceuticals SAS	FR
3.	4916	Lacteol Fort340 mg	<i>L. fermentum</i> + <i>Lactobacillus delbrueckii</i>	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej		10 sasz.	OTC	5909991065614	Adare Pharmaceuticals SAS	10656	Adare Pharmaceuticals SAS	FR
4.	4934	Lakcid	<i>L. rhamnosus</i>	kapsułki twarde	minimum 2 mld CFU	10 kaps. 20 kaps. 50 kaps	OTC	5909991067779 5909991067786 5909991067793	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka	21227	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	PL

Продовж. дод. Д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5.	4935	Lakcid	<i>L. rhamnosus</i>	proszek do sporządzania	zawiesiny doustnej min. 2 mld CFU	10, 20, 50 amp.; 10, 20, 50 sasz.; 10, 20, 50 fiol.	OTC	5909990322817 5909990641208 5909990744077 5909990820436 5909990820399 5909990820405 5909990820443 5909990322824 5909990744084 5909990820450	BIOMED-LUBLIN Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	3228	BIOMED-LUBLIN Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	PL
6.	4936	Lakcid forte	<i>L.rhamnosus</i>	kapsułki twarde	minimum 10 mld CFU	5 kaps. 10 kaps.	OTC	5909991067809 5909991067830	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	21228	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	PL
7.	4937	Lakcid forte	<i>L.rhamnosus</i>	proszek do sporządzania	zawiesiny doustnej 10 mld CFU	5 fiol., sasz. 10 fiol., sasz.	OTC	5909990322718 5909990068807 5909990322725 5909990068821	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	3227	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	PL
8.	4939	Lakcid L	<i>L.rhamnosus</i>	proszek do sporządzania	zawiesiny doustnej 12 mld CFU	5 proszku, sasz.; 10 fiol. roszku, sasz.	OTC	5909991125912 5909990733194 5909991125929 5909990733200	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	11259	Biomed-Lublin Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna	PL
9.	9325	Trilac	<i>Produkt złożony</i>	kapsułki twarde		20 kaps. 30 kaps. 90 kaps	OTC	5909990701919 5909990625604 5909990625611	Allergon AB	7019	Allergon AB	SE
10.	1384	Enterol 250	<i>Saccharomyces boulardii</i>	kapsułki 250 mg		10, 20 kaps.	OTC	5909997223025 5909997223032	InPharm Sp. z o.o.	185/13	Biocodex	Bułgaria
11.	3114	Enterol 250	<i>Saccharomyces boulardii</i>	kapsułki 250 mg		10, 20, 50 kaps	OTC	5909990748419 5909990748426 5909990887491 5909991220792	Biocodex	7484	Biocodex	FR
12.	3115	Enterol 250	<i>Saccharomyces boulardii</i>	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg		10, 20 sasz.	Rp	5909990748518 5909990748525	Biocodex	7485	Biocodex	FR

Додаток Е

Цінова кон'юнктура ринку ПБ з групи ЛЗ (станом на 01.01.2012 р.)

№ з\п	ПБ, ЛФ	Виробник		К-ть опт. про- позицій	Закупівельна ціна, грн.			К. лікв	Середньозважена роздрібна ціна
					Цмін	Ц макс	Ц сер		
1	2	3		4	5	6	7	8	9
1.	Біфацил, капс., №30	Астрафарм (Україна)		3	24,70	39,80	31,10	0,61	41,84
2.	Субалін пор. д/ор. сусп.фл.,№ 10	Біофарма (Україна)		4	77,17	109,91	90,03	0,42	95,99
3.	Ентерожерміна, сусп. д/пер. заст.	Санофі-Авентіс С.п.А,		6	68,27	89,91	73,98	0,32	77,36
4.	Лактовіт Форте, капс. №30	Мепро Фармасютікалз Пвт. Лтд.(Індія)		6	35,18	45,35	38,36	0,27	41,93
5.	Біфіформ, капс. №30	Ferrosan (Данія)		8	58,48	74,41	64,40	0,27	72,56
6.	Йогурт	Pharmascien	капс.№ 30	9	27,47	35,01	31,42	0,27	37,21
		се (Канада) капс.№30	капс. №75	9	16,07	20,27	18,17	0,26	21,55
7.	Ентерол, капс. 250 мг, №10	Biocodex (Франція)		8	38,63	47,80	41,43	0,24	48,28
8.	Біоспорин-Біофарма, фл.№10	Біофарма (Україна)		4	71,32	86,75	78,57	0,22	89,59
9.	Лінекс, капс., фл.№32	Lek (Словенія)		10	37,69	46,14	40,68	0,22	45,56
10.	Лінекс Форте, капс. № 14	Lek (Словенія)		3	33,39	40,30	39,08	0,20	40,78
11.	Лактобактерин-Біофарма, пор. д/ор. р-ну, 5 доз, фл. №10	Біофарма (Україна)		6	31,57	37,68	33,23	0,19	39,64
12.	Лінекс Форте, капс., №28	Lek (Словенія)		4	53,98	63,58	58,78	0,18	64,17
13.	Ентерол 250 мг, пак. №10	Biocodex (Франція)		7	41,69	48,55	45,12	0,16	52,07

Продовж. дод. Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14.	Біфідумбактерин-Біофарма, пор. д/ор.р-нів, 5 доз фл№10	Біофарма (Україна)	5	38,37	42,45	39,82	0,10	44,10
15.	Ацидолак, пор. д/оральн. р-ну саше 3 г, № 10	Енестіа Бельгіум НВ, (Бельгія)	2	51,35	56,64	53,99	0,10	58,44
16.	Лактомун, пор. д/орал. сусп. саше 3 г, №14	Winclove Bio Industries bv (Нідерланди)	2	189,74	207,17	198,45	0,09	240,84
17.	Ентерожерміна, фл. 5 мл, №10	Sanofi-Aventis (Італія)	2	65,73	70,98	69,62	0,08	72,59
18.	Лацидофіл, капс. №20	Institut Rosell (Канада)	5	42,20	45,30	43,34	0,07	52,26
19.	Йогурт Розель,	капс. №75	Institut Rosell (Канада)	4	32,60	34,85	33,62	39,26
		табл. №100	Institut Rosell (Канада)	4	30,77	33,01	31,60	37,08
20.	Біолакт, пор. 1500 мг стік, №10	Novachem Industries (Великобританія)	3	58,54	62,04	60,29	0,05	73,30
21.	Біфікол, пор. д/ор. р-нів, фл №10	Біофарма (Україна)	3	31,36	32,66	32,01	0,04	40,55
22.	Ентерожерміна, капс. №12	Sanofi-Aventis (Україна)	4	63,50	66,19	64,98	0,04	—
23.	Лактовіт Форте, пор. д/п орал. сусп. 4 г, №10	Mili Healthcare (Великобританія)	4	20,92	21,88	21,32	0,04	25,17
24.	Йогурт Розель, капс. №30	Institut Rosell (Канада)	3	19,45	20,34	19,80	0,04	24,75
25.	Міцерол-Ратіофарм, капс №20	Ratiopharm (Німеччина)	1	44,63	45,85	45,38	0,02	40,36
26.	Лактобактерин сухий, ліоф., 5 доз у фл. №10	Мікроген (Росія)	1	30,28	30,28	30,28	0	36,03
27.	Біфідумбактерин сухий, ліоф маса 5 доз у фл №10	Мікроген (Росія)	1	28,51	28,51	28,51	0	33,70
28.	Мультипробіотик Симбітер ацидоф., сусп. 10 мл у фл. № 10	Пролісок ОД (Україна)	1	123,18	123,18	123,18	0	150,47

Шкала рівнів доказовості

А (I) – окреме високоякісне рандомізоване контрольоване дослідження, систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень та/або високоякісний мета-аналіз. Рекомендації цього рівня є найбільш достовірними і науково обґрунтованими.

В (II-III) – високоякісний систематичний огляд когортних досліджень або досліджень „випадок-контроль”, високоякісне когортне дослідження або дослідження „випадок-контроль”. Рекомендації цього рівня мають високий рівень достовірності та можуть бути підґрунтям для прийняття клінічного рішення.

С (IV) – дослідження серії випадків, когортне дослідження або дослідження „випадок-контроль” без рандомізації. Рекомендації цього рівня використовуються для обґрунтування певних клінічних рішень при відсутності доказів рівня А (I) і В (II-III).

D (V) – експериментальні дослідження або думка експертів. Рекомендації цього рівня використовуються для прийняття клінічних рішень у разі, якщо дослідження рівнів А (I), В (II-III), С (IV) не проводилися.

Додаток 3.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н. проф. Туманський В.О.



_____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І.Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук.ред.Б.П.Громова. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: кафедра управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету.

5. Термін впровадження: 01 вересня 2017 р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри, д.фарм.наук, професор
Книш Є.Г.
« 01 » _____ вересня 2017 р.

Додаток 3.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи НФаУ

Крутських Т.В.

5 вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І.Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук. ред. Б.П.Громова. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: кафедра фармацевтичного маркетингу та менеджменту Національного фармацевтичного університету

5. Термін впровадження: 5 вересня 2017 р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри ФММ, проф.

Малий В.В.

Додаток 3.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор Запорізького
державного медичного університету
М. О. Авраменко

«15» вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І. Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук. ред. Б. П. Громова. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету

5. Термін впровадження: __вересень__ 2017 р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії і УЕФ ЗДМУ

І. В. Бушуєва

«12» вересня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету
проф. Бажора Ю.І.



« 2 » жовтня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І.Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук.ред.Б.П.Громова. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: кафедра організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету

5. Термін впровадження: 30 серпня 2017 р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
організації та економіки фармації
д.фарм.наук, проф. Унгурян Л.М.

Додаток 3.5



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного
університету,
д.фарм.н., доц.Крутських Т.В.

* « 13 » жовтня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І.Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук.ред.Б.П.Громовика. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: кафедра управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету

5. Термін впровадження: 11 жовтня 2017 р.

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри, д.фарм.наук,
канд.ек.наук, професор

Посилкіна О.В.

« 11 » жовтня 2017 р.

Додаток 3.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Комунальне підприємство
Львівської обласної ради Аптека №1

 18-11-2020 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установи-розробники, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

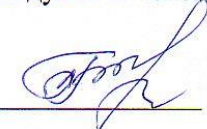
4. Ким впроваджено: Комунальне підприємство Львівської обласної ради Аптека №1

5. Дата початку впровадження: 18-11-2020 2020 р.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані в практичній діяльності аптечних закладів.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач аптекою

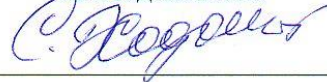
 Бик Н.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Пролонгація»

С.В.Ходаковська



«18» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установи-розробники, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

4. Ким впроваджено: мережа аптек ТОВ «Пролонгація», Волинська обл., м.Любомль

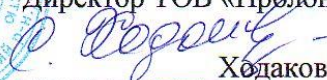
5. Дата початку впровадження: 18 листопада 2020 р.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані в практичній діяльності аптечних закладів.

7. Зауваження та пропозиції: немає



Відповідальний за впровадження:
Директор ТОВ «Пролонгація»


Ходаковська С.В.

Додаток 3.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

Комунального закладу

Львівської обласної ради

"Львівський медичний фаховий коледж
післядипломної освіти"

к.істор.н. Вовк Л.Г.



« 18 » листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установи-розробники, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

4. Ким впроваджено: Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти».

5. Дата початку впровадження: листопада 2020 р.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
директор



Вовк Л.Г.

25088177 19.11.2020 7

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
ТОВ «ФАРМА-СТАР» Лтд.
Т.І.Сточанський



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.
2. **Установи-розробники, п.і.б. авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.
3. **Джерело інформації:** Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.
4. **Ким впроваджено:** аптека №1 ТОВ «ФАРМА-СТАР» Лтд., Волинська обл., м.Ківерці
5. **Дата початку впровадження:** 23 листопада 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** подані до впровадження положення інформаційного листа використані в практичній діяльності аптечних закладів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Директор
ТОВ «ФАРМА-СТАР» Лтд.
Сточанський Т.І.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я.Горбачевського,
проф. Кліш І.М..



«17» листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установа-розробник, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

4. Ким впроваджено: кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

5. Дата початку впровадження: 17.11. 2020 р., протокол № 4

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри, професор
Грошовий Т.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. ректора Харківської медичної
академії післядипломної освіти
проф. Сердюк О.І.

27 листопада 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.
2. **Установи-розробники, п.і.б. авторів:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.
3. **Джерело інформації:** Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / Чухрай І.Л., Дацко А.Й. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.
4. **Ким впроваджено:** кафедра медичного та фармацевтичного права, загальної і клінічної фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.
5. **Дата початку впровадження:** 17 листопада 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** подані до впровадження положення інформаційного листа використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри, проф.

Шаповалова В.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний Директор

ТОВ "Декада-2000"

Гронь Р.В.

« 4 » чэрне 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установи-розробники, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / автори І.Л. Чухрай, А.Й. Дацко – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

4. Ким впроваджено: ТОВ "Декада-2000" (мережа аптек "ПУЛЬС")

5. Дата початку впровадження: 1 чэрне 2020 р.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані в практичній діяльності аптечних закладів.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Генеральний Директор

ТОВ "Декада-2000"

Гронь Р.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Ерстенюк Г.М.
11 грудня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей.

2. Установа-розробник, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; Чухрай І.Л., Дацко А.Й.

3. Джерело інформації: Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей: інформаційний лист про нововведення № 58-2020 / Чухрай І.Л., Дацко А.Й. – К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. – 4 с.

4. Ким впроваджено: кафедра організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Дата початку впровадження: 10 листопада 2020 р.

6. Ефективність впровадження: подані до впровадження положення інформаційного листа використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальна за впровадження:
Деканеса фармацевтичного факультету
Івано-Франківського національного
медичного університету,
к.фарм.н., доцентка кафедри ОЕФ і ТЛ

Федяк І.О.

Завідувачка кафедри ОЕФ і ТЛ
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д.фарм.н., доцентка

Федоровська М.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 кафедра органічної хімії та фармації
 Лесі Українки
 «21» грудня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні.

2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; Чухрай І.Л.

3. Джерело інформації (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Чухрай І.Л. Глава 10. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні / Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні. Випуск другий: колективна монографія; за наук.ред.Б.П.Громовика. – Львів: Ліга-прес, 2017. – С.118-121.

4. Упроваджено: кафедра органічної хімії та фармації Волинського національного університету імені Лесі Українки

5. Дата початку впровадження: 21.12. 2020 р., протокол № 7

6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень, що подані до впровадження, використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-педагогічного процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри органічної хімії та фармації
 (Н.Ю.Сливка)

«21» грудня 2020 р.

Список публікацій здобувача*Статті:*

1. Гром ОЛ, Чухрай ІЛ, Холевка ДП. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для фармакотерапії кишкових дисбіозів в Україні та Польщі. *Фармацевтичний часопис*. 2011;(4):82-5. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, аналіз літературних джерел, участь у проведенні дослідження, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

2. Чухрай ІЛ, Грушковська ДТ. Аналіз динаміки арсеналу препаратів для лікування кишкових дисбіозів, включених в Державний формуляр лікарських засобів України. *Український медичний альманах*. 2011;14(6):220-1. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

3. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Проблемні питання позиціонування дієтичних добавок з пробіотиками на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Український медичний альманах*. 2012;15(5):63-5. *Особистий внесок: інформаційний аналіз, узагальнення та обробка даних на представлену тематику, оформлення публікації до друку.*

4. Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ, Марків ІМ. Дослідження фармацевтичного сегменту ринку спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. *Український медичний альманах*. 2012;15(6):36-8. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

5. Chukhray I, Bilushchak H, Kolyasa L, Tokar O, Datsko A. Expert evaluation of consumer properties of probiotics marketed in Ukraine. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2018;31(2):76-80. *Особистий внесок: постановка задачі дослідження, участь у його проведенні, обробці й узагальненні одержаних даних та підготовці статті до друку.*

6. Чухрай ІЛ. Изучение осведомленности студентов фармацевтического факультета о пробиотиках. *Наука и инновация*. 2018;(2):65-70.

7. Чухрай ІЛ. Пробіотики з позиції доказової медицини. Фармацевтичний часопис. 2019; 51(3):102-10.

Монографії:

8. Чухрай ІЛ. Фармацевтичні аспекти застосування лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія, за наук. ред. Б.П. Громовика; Львів: Ліга-прес; 2014, с. 251-67.

9. Чухрай ІЛ. Стан та тенденції розвитку фармацевтичного ринку пробіотиків в Україні. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія (випуск другий), за наук. ред. Б.П. Громовика; Львів: Ліга-Прес, 2017. с. 118-21.

Інформаційний лист:

10. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Методика формування аптечного асортименту пробіотиків на основі експертного вивчення їх споживчих властивостей. Інформаційний лист № 58-2020. Київ: Укрмедпатентінформ, 2020. 3 с. (*Особистий внесок – опрацьовано методологію формування асортименту пробіотиків в аптеці*).

Тези доповідей:

11. Холєвка Д, Чухрай І. Аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів. Матеріали 80-ї ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів Працюємо, творимо, презентуємо; 2011 квіт. 7-8; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2011, с. 256. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

12. Холєвка Д, Чухрай І. Порівняльний аналіз ринку лікарських засобів для лікування та профілактики кишкових дисбіозів України та Польщі. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених; 2011 квіт. 27-29; Тернопіль. Тернопіль; 2011, с. 373. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

13. Чухрай ІЛ, Холєвка ДП. Аналіз товарної та цінової кон'юнктури ринку лікарських засобів для лікування кишкових дисбіозів. Матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація

технологічних процесів створення лікарських засобів; 2011 вер. 29-30; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига»; 2011, с. 177-8. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

14. Марків ІМ, Городецька ІЯ, Чухрай ІЛ. Особливості позиціонування спеціальних харчових продуктів мікробіологічного походження. Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації; 2012 жовт. 25-26; Луганськ. Луганськ: Український медичний альманах. 2012; (5), с. 337. *Особистий внесок: проведення дослідження, участь у написанні тез.*

15. Чухрай ІЛ, Ключак АІ. Фармацевтичні аспекти пробіотичної корекції в педіатрії. Матеріали Міжнародної наук.-практ. Internet-конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2013 бер. 28-29; Харків. Харків; 2013, с. 306-8. *Особистий внесок: Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

16. Ключак АІ, Чухрай ІЛ. Оптимізація фармацевтичної допомоги при лікуванні кишкових дисбіозів у дітей. Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2013 вер. 27-28; Тернопіль. Тернопіль: «Укрмедкнига»; 2013, с. 244-5. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

17. Чухрай ІЛ, Ярчук ОО. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів-пробіотиків. Матеріали Міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи; 2014 бер. 17-20; Харків. Харків; 2014, с. 318-9. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

18. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Особенности фармацевтического рынка пробиотиков, применяемых в педиатрии. Материалы VIII Межрегиональной научно-практической конф. Фармация и общественное здоровье; 2015 дек. 21; Екатеринбург. Екатеринбург: изд. УГМУ; 2015, с. 53-6. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

19. Чухрай ІЛ. Особливості фармацевтичного ринку пробіотиків України. Збірник наукових робіт IV Міжнародної наук.-практ. Internet конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2016 бер. 24-25; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 460-2.

20. Чухрай ІЛ. Пробіотики в аптечному асортименті засобів для корекції складу кишкової мікрофлори. Матеріали III наук.-практ. Internet-конф. з міжнародною участю Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту; 2016 квіт. 15; Харків. Харків: НФаУ; 2016, с. 23-4.

21. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Пробіотики в контексті фармацевтичної безпеки. Матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 лис. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2016: с. 292-3. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

22. Чухрай ІЛ, Дацко АЙ. Шляхи оптимізації фармацевтичного забезпечення пробіотиками. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології; 2016 лис. 18; Харків. Харків: Вид-во НФаУ, 2016, с.681-3. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

23. Чухрай ІЛ. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка пробиотиков Украины. Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» 2016 дек. 9-10; Шымкент, Республика Казахстан. Шымкент: Хабаршысы. Вестник 2016;4(77):46.

24. Чухрай ІЛ. Раціональні аспекти споживання пробіотиків. Матеріали V наук.-практ. конф. з міжнародною участю Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики; 2017 квіт. 20-21; Харків. Харків: Вид-во НФаУ; 2017, с. 432-5.

25. Чухрай ІЛ. Застосування пробіотиків для профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї. Матеріали I наук.-практ. Інтернет-конф. з міжнародною участю Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції

«Навчання протягом життя (Life long learning)»: наука, освіта, практика; 2017 трав. 16-17; Харків. Харків: НФаУ; 2017, с. 246-7.

26. Чухрай ІЛ. Аналіз асортименту лікарських засобів, що вміщують пробіотики. Матеріали ІІ наук.-практ. інтернет-конф. з міжнародною участю Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку; 2018 квіт. 27; Харків. Харків: НФаУ; 2018, с. 286.

27. Чухрай ІЛ. Сучасні підходи до використання пробіотиків з погляду доказовості. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою; 2018 вер. 28-29; Львів. Львів: Ліга-Прес, с. 154-6.

28. Чухрай ІЛ. Динаміка асортименту пробіотиків у Державному формулярі лікарських засобів першого-одинадцятого випусків. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку; 2019 вер. 19-20; Харків. Харків: НФаУ, 2019, с. 176-7.

29. Чухрай ІЛ. Аналіз цінової кон'юнктури фармацевтичного ринку пробіотиків. Матеріали VIII міжнародної наук.-практ. дистанційної конф. Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики; 2020 бер. 19; Харків. Харків; 2020, с. 273-4.

30. Чухрай ІЛ. Аналіз змісту офіційно затвердженої інформації про медичне застосування лікарських засобів з пробіотичними властивостями. Матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнародною участю Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2020 вер. 23-24; Тернопіль. Тернопіль: ТНМУ «Укрмедкнига»; 2020, с. 261-2.

31. Chukhray I, Bobko M. Characteristics of the assortment of probiotic agents in the pharmaceutical market of Ukraine. Abstractbook International e-conference contemporary pharmacy Issues, challenges and expectations. 2020 Oct. 23rd; Kaunas, Lithuania, p. 87. *Особистий внесок: формулювання мети, проведення дослідження, участь у написанні тез.*

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 80-а ювілейна науково-практична конференція студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо: матеріали» (м.Івано-Франківськ, 7-8 квітня 2011, форма участі – публікація тез);
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «XV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених» (м. Тернопіль, 27-29 квітня 2011 р., форма участі – публікація тез);
3. 4 науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів» (м. Тернопіль, 29-30 вересня 2011 р., форма участі – публікація тез);
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (м. Луганськ, 25-26 жовтня 2012 р., форма участі – публікація тез);
5. Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 18-29 березня 2013 р., форма участі – публікація тез);
6. 5 науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Харків, 27-28 вересня 2013 р., форма участі – публікація тез);
7. Міжнародна науково-практична Інтернет-конференція «Соціальна фармація: Стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 17-20 березня 2014 р., форма участі – публікація тез);
8. VIII Межрегиональная научно-практическая конференция «Фармация и общественное здоровье» (м. Єкатеринбург, Російська Федерація, 2015 р., форма участі – публікація тез);

9. IV Міжнародна науково-практична Internet конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 24-25 березня 2016 р., форма участі – публікація тез);

10. III науково-практична Internet-конференція з міжнародною участю «Товарознавчий аналіз товарів обмеженого аптечного асортименту» (м. Харків, 15 квітня 2016 р., форма участі – публікація тез);

11. VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Харків, 10-11 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);

12. V науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (м. Харків, 18 листопада 2016 р., форма участі – публікація тез);

13. IV Международная научная конференция молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (м. Шимкент, Республіка Казахстан, 9-10 грудня 2016 р., форма участі – публікація тез);

14. V науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (м. Харків, 20-21 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез);

15. I науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life long learning)»: наука, освіта, практика (м. Харків, 17 травня 2017 р., форма участі – публікація тез);

16. I науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (м. Харків, 27 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);

17. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчю з дня народження професора О. Л. Грома «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 28-29 вересня, 2018 р., форма участі – публікація тез);

18. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез);

19. VIII міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 19 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);

20. VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р., форма участі – публікація тез);

21. International e-conference contemporary pharmacy «Issues, challenges and expectations» (м. Каунас, Литва, 23 жовтня 2020 р., форма участі – публікація тез).