

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

ЧУХРАЙ ІРИНА ЛЮБОМИРІВНА

УДК 615.246.1:614.271].001.26

**ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ПРОБІОТИКАМИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
Дацко Андрій Йосипович
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Львівський медичний фаховий коледж
післядипломної освіти», викладач

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук
Ткаченко Наталя Олександрівна
Запорізький державний медичний університет,
доцент кафедри управління і економіки фармації

кандидат фармацевтичних наук
Кричківська Аеліта Миронівна
Національний університет «Львівська політехніка»,
доцент кафедри біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

Захист відбудеться «9» квітня 2021 року о 12.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий « » _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

І. В. Драпак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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. 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. Одиначні розробки ПБ призначені для санації ротової порожнини та сечостатевої системи.

Питання якості, ефективності, антибіотикорезистентності та безпеки застосування ПБ досліджувалося як іноземними, так і вітчизняними вченими. 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., Яковлевої Л.В. та ін.

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).

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 профілактиці та лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту;
- 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. 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, безпеки 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 здійснено детальний аналіз змісту цих інформаційних документів;
- вивчено рівень інформованості лікарів та фармацевтичних фахівців (ФФ) стосовно обігу ПБ, а результати їх експертного оцінювання дали змогу сформулювати 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 факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету; органічної хімії та фармації Волинського

національного університету ім. 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 збрала 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., Холевкою 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-конференція «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: матеріали» (Харків, 28-29.03.2013 р.); 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, 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 р.); 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 expections» (Каунас, Литва, 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *першому розділі «Пробіотики як засоби сучасної медицини, спрямовані на підтримку та відновлення здоров'я людини»* з'ясовано, що стан кишкової мікрофлори є відображенням загального стану організму і, перш за все, його травного тракту. Розвиток ідеї І.І. Мечникова щодо цілеспрямованої зміни складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту шляхом ентерального введення культур молочнокислих бактерій (як антагоністів гнильним бактеріям) оформився в напрямок науки та привів до створення нового класу бактеріальних препаратів – ПБ. Сьогодні позитивні ефекти біотерапії ПБ не обмежуються лише корекцією мікрофлори, з нею пов'язують очікування імунологічного, десенсибілізуючого, мікрокінетичного, антитоксичного та інших ефектів. ДД, рецептурні та безрецептурні ЛЗ з ПБ реалізуються через аптечні заклади. Вказане підтверджує необхідність даного дослідження.

У *другому розділі «Загальна методика та методи дослідження»* наведено структурно-логічну послідовність проведення дисертаційного дослідження, яке складається з шести етапів, визначено завдання, окреслено напрямки їх реалізації, описано використання методів дослідження.

Перший етап полягав у моніторингу особливостей формування асортименту ПБ в Україні, РП та РБ, а також аналізі динаміки номенклатури ПБ, внесених в ДР ЛЗ у 2010-2020 рр. Проведено аналіз цінкових характеристик ринку ЛЗ та ДД з ПБ. Другий етап передбачав аналіз бази даних медичних і біологічних публікацій PubMed та електронної бібліотеки Кокранівського товариства (Cochrane Library) для встановлення доказової бази використання ПБ та медико-технологічних документів – для встановлення патологій, при яких рекомендовано застосовувати ПБ в Україні. Проведено дослідження динаміки асортименту ПБ у ДФ ЛЗ першого-дванадцятого випусків. На третьому етапі, з метою встановлення доступності офіційної інформації про ПБ, здійснено пошук інформаційних електронних ресурсів про ЛЗ та ДД з ПБ. З метою встановлення дотримання норм законодавства та повноти наведеної в них інформації було проведено аналіз текстів ІМЗ та листків-вкладок ПБ, зареєстрованих у формі ЛЗ і ДД. На четвертому етапі здійснено експертну оцінку ПБ, де експертами виступили провізори, фармацевти та лікарі. На п'ятому етапі опрацьовано комп'ютерну програму з можливістю вибору в ній ПБ за заданими параметрами. Шостий етап полягав у використанні циклу Демінга-Шухарта для створення моделі оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ.

У *третьому розділі «Дослідження продуктової та цінової кон'юнктури ринку пробіотиків»* проведено аналіз динаміки реєстрації (перереєстрації) ЛЗ, що вміщують ПБ в Україні за 2010-2020 рр. (табл. 1).

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

№ з/п	Рік	Кількість зареєстрованих ЛЗ		Динаміка асортименту, кількість ЛЗ				Коефіцієнт росту
		без урахування форми випуску	всього	перереєстрованих	не перереєстрованих	нових		
						вперше зареєстрованих	всього	
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
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

Найбільшу кількість ПБ було зареєстровано 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 ДД. Коефіцієнт росту асортименту ПБ за 2010-2020 рр. – 0,36.

Станом на 01.01.2020 р. схарактеризовано вітчизняний ринок ЛЗ, що вміщують ПБ за АТХ класифікацією (належать до групи А – засоби, що впливають на травну систему і метаболізм), складом (більшість – 58% – монобіотики, тобто ПБ, що містять один вид мікроорганізмів), формою випуску (в основному – капсули – 59%), структурою виробників (уся сукупність ПБ виготовляється за кордоном), порядком відпуску з аптеки (всі ПБ, за винятком Мутафлору, відпускаються з аптеки без рецепта лікаря).

Встановлено спільні та відмінні риси фармацевтичних ринків ПБ України, РБ і РП, їхню асортиментну залежність від імпорту. Зокрема, в Україні зареєстровано 12 ПБ (17 – з урахуванням різних дозувань і фасувань), в РБ – 16 (18 – з урахуванням різних дозувань і фасувань), в РП – 7 (12 – з урахуванням різних дозувань і фасувань), які за складом є, в основному, монобіотиками. Індекс асортиментної залежності від імпорту ПБ для України становить 100%, РБ – 62%, РП – 43%.

Лідерами серед зарубіжних країн-виробників в Україні є Німеччина, Словенія, в РБ – Російська Федерація, у РП – Франція.

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 встановлено, що ПБ з групи ЛЗ дешевші, і тому доступніші, ніж аналогічні продукти, зареєстровані як ДД.

За даними дослідження можна стверджувати, що закупівельні та роздрібні ціни на ПБ за аналізовані роки (2012 та 2017 рр.) зросли, орієнтовно, втричі, причому як на ЛЗ вітчизняного, так і закордонного виробництва. Найбільший ріст середньої закупівельної ціни спостерігається на Лінекс, капс. № 32 коефіцієнт росту (K_p) – 4,35, середньозваженої роздрібною ціни – на Лінекс, капс. № 32 ($K_p=4,04$) та Лацидофіл, капс. № 20 ($K_p=4,98$). Визначено, що ріст роздрібних цін на ПБ передував росту мінімальної та середньої заробітної плат.

Розраховані значення коефіцієнту ліквідності ціни (K_{liq}) свідчать про те, що більшість ПБ з групи ЛЗ належать до групи з високим значенням цього показника. Найвищий коефіцієнт ліквідності ціни притаманний Лінекс форте, капс. №14 ($K_{liq}=0,67$).

Спостерігається загальна тенденція росту коефіцієнта адекватності платоспроможності ПБ групи ЛЗ, що свідчить про зниження їх доступності для населення.

Для порівняння економічної доступності ПБ в Україні та РП було визначено роздрібні ціни та проведено розрахунок коефіцієнта адекватності платоспроможності для пробіотичних засобів, які зареєстровані в цих країнах в аналогічних дозуваннях – Ентерол 250 (пор. д/орал. заст. №10) та Лацидофіл (капс. №20) і було встановлено, що ці ПБ є набагато доступніші для населення в РП, ніж в Україні.

У четвертому розділі *«Науково-практичне обґрунтування раціонального застосування пробіотиків на основі аналізу даних доказової та нормативно-правової баз їх використання»* шляхом аналізу даних Кокранівської бібліотеки виділено та класифіковано систематичні огляди (СО) стосовно ефективності та безпеки використання ПБ. З метою оцінки актуальності проблеми та встановлення пріоритетних напрямків досліджень про застосування ПБ СО були ранжовані за датою (функція «Sort by Date») та темою («Health topics»). Встановлено, що актуальність вивчення ефективності застосування ПБ зростає, найбільша частка СО присвячена застосуванню ПБ в гастроентерології.

СО було розподілено на чотири групи, враховуючи ступінь підтвердження їхньої ефективності при профілактиці та лікуванні різних захворювань: з підтвердженою ефективністю; з підтвердженою ефективністю, яка потребує додаткових рандомізованих клінічних досліджень (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 (ААД) (в тому числі і *Clostridium difficile*-асоційованої діареї) та лікування гострої інфекційної діареї (табл. 2).

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	Bacillus spp., Bifidobacterium spp., Clostridium butyricum, Lactobacillus spp., Lactococcus spp., Leuconostoc cremori, Saccharomyces spp., Streptococcus spp. окремо або в комбінації	33 РКД; n=6352
<i>Результати:</i> доказано ефективність Lactobacillus та Saccharomyces boulardii (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)		
Лікування гострої інфекційної діареї	Lactobacillus, Saccharomyces boulardii	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 д РКД; n=2751; ВР 0,80; 95% ДІ 0,45...1,14).		
Профілактика виникнення Clostridium difficile-асоційованої діареї	Saccharomyces boulardii або Lactobacillus acidophilus і Lactobacillus casei	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 побічні ефекти та встановлено, що ПБ знижують ризик розвитку побічних ефектів вживання антибіотиків (спастичний біль у животі, нудоту, лихоманку, м'який стілець, метеоризм і порушення смаку) (ВР 0,80; 95% ДІ 0,68...0,95)		

При проведенні аналізу медико-технологічних документів (адаптовані клінічні настанови, уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги) 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 кишечника; 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.

Далі шляхом розрахунку коефіцієнту новизни асортименту (Кн) ми вивчили динаміку номенклатури ПБ, включених/виключених до/з ДФ ЛЗ 1-12 випусків (табл.3).

Динаміка коефіцієнта новизни ПБ, включених у 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.
K _n , %											
-	31	- 18	21	- 18	- 50	- 14	- 17	- 20	- 25	- 33	50
K _n за 2009-2020 рр. = - 77%											

Визначено, що за 2009-2020 рр. асортимент ПБ в ДФ ЛЗ скорочено на 77%. У дванадцятий випуск ДФ ЛЗ (2020 р.) включено 3 (4 – з урахуванням різних дозувань і фасувань) ПБ з групи ЛЗ. Це Ентерол 250 (пор. та капс.) і Нормагут (капс.), що містять Сахароміцети буларді та Лінекс бебі, що містить біфідобактерії.

У табл. 4 наведені дані порівняльного аналізу ДР ЛЗ та ДФ ЛЗ України на предмет включення в них ПБ (станом на 1.01.2020 р.).

Наявність ПБ у ДР ЛЗ та ДФ ЛЗ

Група за 5 рівнем АТХ класифікації	Кількість лікарських засобів	
	Зареєстрованих в Україні (з врахуванням лікарських форм)	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** Escherichia coli, штам Nissle 1917	1 (2)	-
Всього	12 (17)	3 (4)

Глибина асортименту ДФ ЛЗ дванадцятого випуску у порівнянні з ДР ЛЗ України становить 25 %.

Пошук офіційних інформаційних ресурсів про ЛЗ та ДД показав, що дані про зареєстровані ЛЗ можна отримати в інформаційно-пошуковій системі «ДР ЛЗ», яка має зручну структуру. Пошук можна здійснювати за шістьма параметрами. В

вказаній системі можна також отримати додаткову інформацію про ЛЗ та відкрити ІМЗ ЛЗ. Встановлено, що цілісна інформаційна база для ДД, яка б забезпечувала повну та достовірну 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 ПБ з групи ЛЗ 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 застосовувати дітям та умови зберігання (табл.5).

Однією із важливих частин ІМЗ є наявність повної і 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. Більша частина ІМЗ містить інформацію, що для забезпечення максимального ефекту від прийому ПБ, їх рекомендовано приймати до або під час прийому їжі.

Як свідчать дані проведеного аналізу, в ІМЗ Лінекс-бебі та Лінекс форте немає чіткої вказівки стосовно можливості застосування ПБ на фоні антибіотикотерапії. Наприклад, вказано, що Лінекс-форте «взаємодіє з деякими антибіотиками». При прийманні Мутафлору разом з антибіотиками знижується ефективність пробіотикотерапії. Інші ПБ можна приймати під час лікування антибіотиками.

Результати аналізу розділу «Особливості застосування у період вагітності або годування груддю» 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.

Вивчення даних щодо умов зберігання ПБ показало, що майже половина з них потребують особливих умов зберігання (4-8 °С).

При аналізі листків-вкладок до ПБ з групи ЛЗ встановлено, що зміст понад третини проаналізованих інформаційних матеріалів не відповідає вимогам законодавства України, позаяк містять інформацію про лікувальні властивості ПБ.

У п'ятому розділі **«Експертне оцінювання та моделювання оптимізації якості фармацевтичного забезпечення пробіотиками»** унаслідок експертного опитування 88 лікарів та 100 ФФ (71% провізорів та 29 % фармацевтів) встановлено, що переважна більшість експертів вважають інформацію про ПБ доступною (90% лікарів та 78% провізорів та фармацевтів) та призначають нові ПБ після аналізу результатів їхнього клінічного застосування (80% лікарів та 59% ФФ).

Результати аналізу ІМЗ ПБ з групи ЛЗ

№ з/п	Лікарський засіб	Наявність даних в інструкції для медичного застосування						Температура зберігання
		курс лікування	залежність прийому від часу вживання їжі	можливість прийому під час антибіотико-терапії	безпечність прийому при вагітності	можливість застосування у дітей		
1	2	3	4	5	6	7	8	
1.	Ентеро-жерміна	не вказано	не вказано	дозволено	безпечно	з 5-ти років	не вище 30 °С	
		не вказано	не вказано	дозволено	безпечно	не застосовується		
		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 рекомен-дується	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 рекомен-дується	з народження	не вище 25 °С	

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

Для лікарів основними джерелами інформації про ПБ є НПК (89%) та медичні представники фармацевтичних компаній-виробників (86%), понад половина опитаних отримує інформацію з рекламних проспектів (59%) та в мережі Інтернет (54%).

Абсолютна більшість ФФ отримує інформацію про ПБ від медичних представників фармацевтичних підприємств-виробників (68%) та з мережі Інтернет (66%). Дещо менше третини опитаних ФФ (30%) користується інформацією, наведеною в проспектах, каталогах, буклетах.

Результати проведеного анкетного опитування показали, що при призначенні ПБ лікарі керуються, в основному, стандартами медичної допомоги (80%) та власним практичним досвідом (77%), а ФФ, рекомендуючи ПБ, спираються, насамперед, на власний практичний досвід (70%) та, дещо менше (44%), на стандарти медичної допомоги.

Опитані лікарі призначають ПБ при синдромі подразненого кишечника (66%), для профілактики та лікування ААД (47%) та для профілактики діареї мандрівників (24%). Основними показаннями до застосування ПБ ФФ вважають ААД (82%) та синдром подразненого кишечника (56%). Майже половина опитаних ФФ (48%) вважає доцільним прийом ПБ з метою попередження діареї мандрівників.

Лише 5% лікарів зауважили, що спостерігали побічні ефекти під час прийому ПБ (серед названих – закрепи) та 2% ФФ зазначають, що відвідувачі аптеки зверталися до них щодо побічних реакцій ПБ. Це є підтвердженням високого профілю безпеки ПБ. ФФ зазначають ті ж позитивні ефекти ПБ, що і лікарі: нормалізацію складу кишкової мікрофлори та функції шлунково-кишкового тракту людини, покращення імунітету, однак не виділяють протиалергічної дії.

Встановлено, що відповіді респондентів на всі запитання інформаційної частини анкети мають високу узгодженість ($R_k = 0,74674$, $p < 0,00000$ – для лікарів та $- 0,74654$, $p < 0,00000$ для ФФ).

Наступний етап дослідження передбачав проведення експертизи ПБ. З метою виявлення пріоритетів у виборі ПБ лікарями та ФФ було розроблено два типи експертної частини анкети. Лікарям було запропоновано оцінити ПБ з погляду їхньої ефективності, безпечності, частоти їх призначення та здійснити VEN-аналіз, а ФФ оцінювали попит на ПБ.

В експертну частину анкети було внесено 24 ПБ з групи ЛЗ (сукупність ПБ, зареєстрованих на момент дослідження на українському фармацевтичному ринку) та 24 ПБ з групи ДД з урахуванням всіх форм випуску.

З метою ранжування ПБ ми розраховували середньозважену бальну оцінку. Встановлено, що, згідно з думкою лікарів, середньозважену бальну оцінку, вищу за середню отримали 12 ПБ (5 ЛЗ та 7 ДД).

Середньозважену оцінку, вищу за середню, на думку ФФ, отримали 24 ПБ, причому третина з них (33,3%) – ЛЗ, решта (66,7%) – ДД. Отже, форма реєстрації ПБ не є визначальним чинником для призначення його лікарем чи рекомендації ФФ.

Зведені результати експертного оцінювання ПБ лікарями та ФФ та їх ранжування наведені у табл. 6.

Результати експертного оцінювання ПБ

ПБ (форма випуску)	Середньозважена оцінка		Рейтинг		Кількість згадувань, %	
	лікарі	ФФ	лікарі	ФФ	лікарі	ФФ
Біогая ОРС (порошок)	1,33	1,74	1	12	49	83
Біогая (краплі)	1,41	1,39	2	4	76	98
Буларді (саше)	1,42	2,00	3	23	38	63
Біогая (таблетки)	1,47	1,63	4	9	38	93
Лінекс бебі (порошок)	1,48	1,53	5	7	43	93
Ентерожерміна (суспензія)	1,50	1,37	6	2	76	100
Према (саше)	1,57	1,90	7	20	38	76
Лінекс (капсули)	1,61	1,41	8	5	68	100
Према для дітей (краплі)	1,60	1,80	9	14	32	73
Ентерол (порошок)	1,62	1,30	10	1	49	93
Ентерол (капсули)	1,65	1,38	11	3	62	98
Біфіформ (капсули)	1,66	-	12	-	54	-
Лінекс форте (капсули)	-	1,49	-	6	-	95
Лактовіт форте (капсули)	-	1,55	-	8	-	98
Йогурт (капсули)	-	1,71	-	10	-	93
Біфідумбактерин-Біофарма (порошок)	-	1,73	-	11	-	93
Лактомун (саше)	-	1,80	-	13	-	88
Ротабіотик (капсули)	-	1,82	-	15	-	83
Ротабіотик бейбі (порошок)	-	1,83	-	16	-	85
Према для дітей дуо (краплі)	-	1,89	-	18	-	68
Лаціум (порошок)	-	1,90	-	19	-	81
Буларді (капсули)	-	1,92	-	21	-	63
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. Решта ПБ, які відзначені ФФ як такі, що мають високий попит в аптеках, не часто призначаються лікарями.

Нами було розроблено та запроваджено у практику інформаційний лист для встановлення пріоритетів у формуванні аптечного асортименту ПБ на основі проведеного анкетного опитування.

На підставі контент-аналізу даних ДР ЛЗ, онлайн довідника «Компендіум – лікарські препарати», ІМЗ та листків-вкладок було систематизовано інформацію про ПБ, представлені на фармацевтичному ринку України та розроблено комп'ютерну програму з можливістю пошуку потрібного ПБ за заданими параметрами, а саме: форма випуску; виробник; умови відпуску з аптеки; форма реєстрації; можливість застосування дітьми; склад та показання до застосування.

На завершальному етапі дослідження, за допомогою циклу Демінга-Шухарта (Plan-Do-Check-Act), ми побудували концептуальну модель, реалізація якої сприятиме безперервному покращенню якості фармацевтичного забезпечення ПБ (рис. 1).

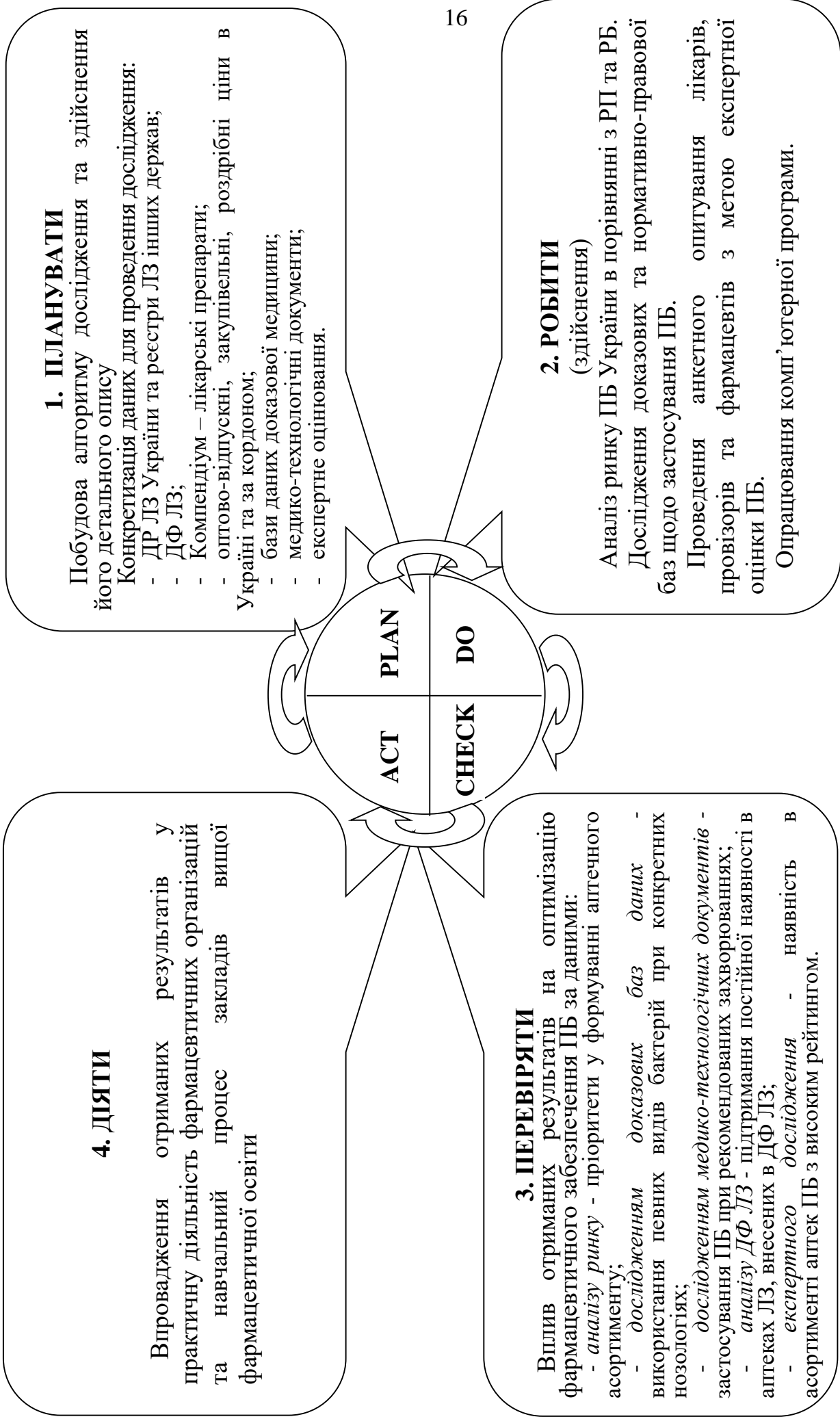


Рис.1. Модель оптимізації якості фармацевтичного забезпечення ПБ (на засадах циклу Демінга-Шухарта)

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%), за 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.), Нормгут (капс.) та Лінекс бєбі. 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 і думки експертів.

8. Уперше опрацьовані, уточнені та удосконалені в дисертації теоретичні та методичні 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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*. 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. Громова; 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. Громова; 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. 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 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, 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; Луганськ. Луганськ: Український медичний альманах; 2012 жовт. 25-26;(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 А.Й. 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. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку пробіотиків України. 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. Рациональні 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 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.МПіняжка 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.*

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, МОЗ України, Львів, 2021.

Досліджено асортимент пробіотиків (ПБ), зареєстрованих станом на 01.01.2020 р. в Україні, охарактеризовано його структуру та порівняно з аналогічним сегментом ринку Республіки Польща та Республіки Білорусь. Проаналізовано цінові характеристики ринку ПБ України, порівняно економічну доступність ПБ в Україні та Польщі.

Вивчено бази даних доказової медицини щодо ефективності та безпеки застосування ПБ. Встановлено патології, при яких рекомендоване застосування ПБ за медико-технологічними документами. Проаналізовано динаміку оновлення асортименту ПБ у Державному формулярі лікарських засобів першого-дванадцятого випусків. Досліджено та порівняно інформативність електронних ресурсів про лікарські засоби та дієтичні добавки з ПБ.

Проведено експертну оцінку ПБ за наступними параметрами: ефективність, безпечність, частота призначення, група VEN (життєво важливі, необхідні та другорядні) та попит. Сформовано рейтинговий список ПБ.

Розроблено комп'ютерну програму для спрощення системи вибору оптимального ПБ за заданими параметрами.

Опрацьовано модель оптимізації фармацевтичного забезпечення ПБ.

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.

АННОТАЦИЯ

Чухрай И. Л. Оптимизация фармацевтического обеспечения пробиотиками. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, МЗ Украины, Львов, 2021.

Исследовано ассортимент пробиотиков (ПБ), зарегистрированных по состоянию на 01.01.2020 г. в Украине, охарактеризована его структура и проведено сравнение с аналогичным сегментом рынка Республики Польша и Республики Беларусь. Проведено анализ ценовых характеристик рынка ПБ Украины, проведено сравнение экономической доступности ПБ в Украине и Польше.

Изучено базы данных доказательной медицины с точки зрения эффективности и безопасности применения ПБ. Установлено патологии, при которых рекомендовано применение ПБ по медико-технологическим документам. Проанализирована динамика обновления ассортимента ПБ в Государственном формуляре лекарственных средств первого-двенадцатого выпусков. Исследовано и проведено сравнение информативности электронных ресурсов о лекарственных средствах и диетических добавках с ПБ.

Проведена экспертная оценка ПБ по следующим параметрам: эффективность, безопасность, частота назначения, группа VEN (жизненно важные, необходимые и второстепенные) и спрос. Сформирован рейтинговый список ПБ.

Разработана компьютерная программа для упрощения системы выбора оптимального ПБ по заданным параметрам.

Разработана модель оптимизации фармацевтического обеспечения ПБ.

Ключевые слова: пробиотики, лекарственное средство, диетическая добавка, реєстр, доказательная база, медико-технологические документы, формуляр лекарственных средств, инструкция по применению, листок-вкладыш, экспертная оценка, модель.

SUMMARY

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.

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 (DS).

The domestic market of drugs containing PBs according to the ATC classification system, composition, dosage form, structure of manufacturers, OTC status was characterized at 01.01.2020. The common and distinctive features of the pharmaceutical markets of PBs of Ukraine, the Republic of Belarus (RB), and Poland (RP), their assortment dependence on imports have been established. In particular, 12 PBs were registered in Ukraine (17 taking into account different dosage forms and packaging), 16 (18 taking into account different dosage forms and packaging) in RB, 7 (12 taking into account different dosage forms and packaging) in RP. Most of them contained only one component. 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 of 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 (Kr = 4.35), the average retail price – for Lacidophilus (Kr = 4.98).

To compare the economic affordability of PBs in Ukraine and RP, retail prices were set and the solvency adequacy ratio for drugs registered in these countries in similar dosage forms (Enterol 250, cf. and Lacidophilus) was calculated. It was found that these PBs were much more accessible to the population in Poland than in Ukraine.

By analysing the data of the Cochrane Library, systematic reviews on the effectiveness and safety of PBs use have been identified and classified. Systematic reviews were divided into four groups, taking into account the degree of confirmation of their 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 (Kn) 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.

A comparison of the informativeness of the electronic version of the State Register of Medicinal Products (SRMP) and data resources on DSs with PBs was carried out.

The information retrieval system "SRMP" has a convenient structure. The search can be performed by various parameters: name, number and validity of the registration certificate, international non-proprietary name, ATC code, composition of active substances, etc.

An analysis of the leaflets of 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 reception. 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% pharmacists) and prescribed new PBs after analysing the results of their clinical use (80% of doctors and 59% 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%).

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.

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-Shuhart cycle, a model which will contribute to the continuous improvement of the quality of pharmaceutical supply of PB was built.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААД – антибіотикоасоційована діарея
ВР – відносний ризик
ДД – дієтичні добавки
ДІ – довірчий інтервал
ДР ЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів
ДФ ЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів
ІМЗ – інструкція для медичного застосування
ЛЗ – лікарський засіб
НПК – науково-практична конференція
ПБ – пробіотики
РБ – Республіка Білорусь
РКД – рандомізовані клінічні дослідження
РП – Республіка Польща
СО – систематичні огляди
ФФ – фармацевтичні фахівці

Підписано до друку: 03.03.21 р. Формат 60x90/16.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9 Тираж 100 прим.
ЛНМУ ім. Данила Галицького
Підрозділ оперативного друку
вул. Пекарська, 69 м. Львів 79010

