

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАКСИМЕНКО ОЛЕКСАНДРА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 615.014 + 616-08 + 616.36-004

ДИСЕРТАЦІЯ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ЩОДО
РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ХВОРИМ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ

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 має посилання на відповідне джерело

_____ О. В. Максименко

Науковий керівник: Федяк Ірина Орестівна, кандидат фармацевтичних наук,
доцент

Івано-Франківськ – 2021

АНОТАЦІЯ

Максименко О. В. Фармакоекономічне обґрунтування підходів щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки. – 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, 2021.

Дисертаційна робота присвячена науково-практичним дослідженням щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги (ФД) пацієнтам із цирозами печінки (ЦП) класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю різної етіології та їх ускладненнями в Україні.

На першому етапі роботи проведено вивчення сучасного стану, тенденцій розповсюдження ЦП у різних країнах світу, в Україні та в Івано-Франківській області; опрацьовані етіологія, клінічні та інші особливості перебігу ЦП; вітчизняні та закордонні підходи до лікування хворих на ЦП.

На другому етапі за даними реальної клінічної практики в Україні здійснено комплексний клініко-економічний аналіз (КЕА) фармакотерапії (ФТ) хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю. У ретроспективі років проаналізовано соціально-демографічну характеристику пацієнтів із ЦП із 754 медичних карт стаціонарних хворих, які перебували на лікуванні у 9 закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) Івано-Франківської, Вінницької, Харківської, Дніпропетровської, Закарпатської, Київської і Луганської областей упродовж 2005–2009 рр., 2012–2016 рр., 2019–2020 рр. зі збереженням таємниці персональних даних хворих. Для подальшого КЕА були відібрані листки призначень із медичних карт хворих за 2012–2020 рр. Здійснено ранжування призначених лікарських засобів (ЛЗ) за частотою призначення, вартістю, раціональністю щодо чинних нормативно-правових документів (НПД) зі стандартизації медичної допомоги (МД), регіональними підходами до їх

використання, які вивчалися на прикладі ЗОЗ 1 (Івано-Франківська обласна клінічна лікарня (ОКЛ), ЗОЗ 2 (Вінницька міська клінічна лікарня (МКЛ), ЗОЗ 3 (Харківська МКЛ). Аналіз виявив, що показники смертності населення від фіброзу і ЦП в областях дослідження регіональних особливостей щодо ФТ хворих на ЦП були на однаковому рівні.

Результати дослідження підтвердили статус ЦП як захворювання, що переважно характерне для чоловіків. Так, серед 754 хворих на ЦП частка осіб чоловічої статі становила 64,46 %, жіночої – 35,54 %; за місцевістю проживання було більше міських жителів (66,05 %); за віком переважала група осіб 51–60 рр. (31,3 %). Загалом хворих працездатного віку було 80,38 %. Водночас у 2019–2020 рр. спостерігалось значне омолодження пацієнтів із ЦП. Частка непрацюючих серед усіх пацієнтів складала більше 70 %. Отже, пацієнти із ЦП працездатного віку в силу свого соціального статусу самотужки не спроможні фінансово забезпечити власне лікування, яке лягає тягарем на їхні родини та державу в цілому.

Було встановлено, що більшість осіб хворіли змішаним ЦП (37,80 %), частка вірусного – 23,87 %. Найчастіше супроводжували ЦП ускладнення: портальна гіпертензія (63,93 %), гепатоцелюлярна недостатність (54,10 %), асцит (21,88 %) і супутні хвороби: хронічний панкреатит (К 80) – у 49,87 % та хронічний холецистит (К 81) – у 47,61 % пацієнтів відповідно. Серед причин виписки хворих зі стаціонару лідирувала – «покращення стану» (72,55 %).

Виявлено, що у середньому особи із ЦП перебували у ЗОЗ $13,85 \pm 7,2$ ліжко-днів, за які 1 хворому у середньому було призначено 11,04 ЛЗ за торговими назвами (ТН). Загальне число призначень ЛЗ за ТН – 8 326, серед яких – 536 ЛЗ за ТН та 312 – за міжнародними непатентованими назвами (МНН). Установлено, що лідером серед АТС-класифікаційних груп була група А «Засоби, які впливають на травну систему та метаболізм» (42,35 %). Частка Продуктів харчових спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок становила 4,48 % і за період дослідження (2005–2020 рр.) зросла з 1,65 % до 6,52 %, що свідчить про

складну і тривалу процедуру реєстрації ЛЗ в Україні. Результат вивчення загальних пріоритетів лікарів у підходах до призначення ЛЗ хворим на ЦП класів А і В в умовах вітчизняних ЗОЗ виявив 2 препарати-лідери за МНН: Spironolactone і Ademetonine (призначені 88,43 % і 65,67 % хворим відповідно).

Частотний аналіз було поглиблено вивченням частоти призначення ЛЗ у розрізі років виписки хворих зі стаціонарів та регіонів України. Так, упродовж 2012–2013 рр. рейтинг ЛЗ за МНН очолили: Spironolactone (65,70 % – частка хворих, які приймали ЛЗ / 6,27 % – частка ЛЗ у сукупності призначень ЛЗ) і Thioctic acid (58,26 % / 5,56 %); упродовж 2014–2016 рр. – Spironolactone (71,23 % / 6,48 %) і Furosemide (60,85 % / 5,53 %); упродовж 2019–2020 рр. – Ademetonine (90,91 % / 10,33 %) і Pantoprazole (45,45 % / 5,17 %). Щодо уподобань у призначеннях ЛЗ серед лікарів ЗОЗ різних регіонів за період 2012–2016, то у ЗОЗ 1 лідерами були Spironolactone (64,75 % / 6,05 %) і Thioctic acid (64,34 % / 6,01 %); у ЗОЗ 2 – Spironolactone (69,43 % / 6,38 %) і Furosemide (68,15 % / 6,26 %); у ЗОЗ 3 – Spironolactone (81,13 % / 7,86 %) і Phospholipids (71,70 % / 6,95 %). Методом АТС/DDD-аналізу визначено, що лідерами споживання хворими у 2012–2013 рр. були: Lactulose, Spironolactone, Thioctic acid; а у 2014–2016 рр. та 2019–2020 рр. – Spironolactone, Lactulose, Ademetonine. Ці результати вказують на позитивні тенденції реальної клінічної практики в Україні, а саме: зменшення часток призначення Thioctic acid, що рекомендована лише при коморбідній патології з цукровим діабетом, та гепатопротекторів групи А05В, ефективність яких не підтверджена даними доказової медицини.

З метою загальної оцінки частки призначених ЛЗ за принципом Паретто було проведено інтегрований АВС-частотний аналіз листків призначень. Він виявив, що 79,48 % ТН призначили від 1 до 15 пацієнтам, що дозволяє припустити, що хворі, поряд із терапією ЦП та їх ускладнень, отримали значне число ЛЗ для лікування супутніх хвороб, що збільшило кількість призначених ліків та вплинуло на вартість ФТ.

АВС-аналіз вартості ФТ хворих на ЦП був проведений за роздрібними цінами 3-х часових періодів: 2012–2013 рр., 2014–2016 рр., 2019–2020 рр. і за 3-ма ЗОЗ різних регіонів України. Установлено, що як у гривневому, так і у доларовому еквіваленті найвитратнішою терапією осіб із ЦП була в 2019–2020 рр. (6510,66 грн / 243,92 \$ на 1 хворого). А серед ЗОЗ за період 2012–2016 рр. найвитратнішою була терапія хворих на ЦП у ЗОЗ 2. Рейтинг найвитратніших лікарських препаратів (ЛП) очолив Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина, який утримував першість незалежно від регіону ЗОЗ та періоду дослідження.

Розподіл ЛП за категоріями V, E та N був здійснений за формальною ознакою залежно від наявності / відсутності ЛП у НПД України та міжнародних рекомендаціях. Так, до класу V (необхідні ЛП) увійшли ЛП, що були наявні в: European Association for the Study of the Liver (EASL): Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (2010); Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL (2014); Клінічній настанові «Цироз печінки та його ускладнення» (2017), які базується на даних доказової медицини, а також присутні у Державному формулярі ЛЗ відповідних років призначень ЛП; класу E – важливі ЛП, які згадуються у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на ЦП (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. у редакції наказу № 638 від 10.09.2014 р.); класу N – інші ЛП, які не увійшли до класів V і E. Так, у TOP-20 препаратів за частотою призначення у групі ЛП класу V були: Spironolactone, Ornithine, Furosemide, Albumin. Відзначена позитивна динаміка збільшення суми часток «необхідних» (V) та «важливих» (E) ЛП у 2019–2020 рр.: 35,4 % → 33,5 % → 39,4 % (за кількістю ЛП), а за коштами придбання V + E була найвищою у 2012–2013 рр. (65,8 %) за рахунок нижчої вартості ЛП. Водночас, виявлено значну відмінність часток ЛП, які належать до різних класів раціональності (V, E, N), в залежності від ЗОЗ різних регіонів країни, що потребує корекції.

На третьому етапі роботи був проведений щомісячний моніторинг стану сегменту вітчизняного фармацевтичного ринку (ФР) за даними щотижневика «Аптека» за 42 місяці 2017–2020 рр. Спостереженню з наступним маркетинговим аналізом піддались ЛП, що найчастіше призначали лікарі для симптоматичної ФТ хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю і, водночас, рекомендовані НПД: Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02). Установлено, що вітчизняний ФР достатньо представлений даними групами ЛП. У 2020 р. серед ЛЗ Ornithine і Furosemide переважали ЛП вітчизняного виробництва (71,4 % і 66,7 % відповідно), серед ЛП Spironolactone, Ademethionine і Ursodeoxycholic acid – іноземного (71,4 %, 60 % і 68,75 % відповідно), серед ЛП Lactulose – порівну. Найбільшу частку ЛП Spironolactone постачали з Угорщини (42,9 %), ЛП Furosemide – порівну з Болгарії, Індії, Румунії (по 33,3 %), ЛП Ornithine, Ademethionine і Ursodeoxycholic acid – з Німеччини (28,57 %, 57,14 % і 18,75 % відповідно), ЛП Lactulose – з Італії і Нідерландів (по 40 %). Лідерами серед вітчизняних виробників ЛП Spironolactone і Furosemide був ПАТ «ФФ «Дарниця», який виробляє 28,57 % і 33,3 % відповідно, ЛП Ornithine – ПАТ «Фармак» і ТОВ «Фармекс Груп» (по 28,57 %), ЛП Ademethionine – ПАТ «Київмедпрепарат» (28,6 %), а ЛП Ursodeoxycholic acid – ТОВ «Кусум Фарм» (60 %). За лікарськими формами (ЛФ) ЛП Spironolactone і Furosemide переважали таблетки (71,4 % і 66,7 % відповідно), ЛП Ornithine – концентрат для приготування розчину для інфузій (62,5 %), ЛП Ademethionine – ліофілізат для приготування розчину (71,4 %), ЛП Lactulose представлені тільки у вигляді сиропу, а ЛП Ursodeoxycholic acid – капсули (56 %).

Результати цінового аналізу ЛП Spironolactone продемонстрували, що найдешевшим був вітчизняний генерик Спіронолактон Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця» ($82,38 \pm 0,49$ грн), а найдорожчим – Верошпірон, «Гедеон Ріхтер» ($265,04 \pm 12,34$ грн); серед ЛП Furosemide з найнижчою оптово-відпускною ціною (ОВЦ) виявився Фуросемід, ТзОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ» ($5,73 \pm 0,32$ грн), а з

найвищою – Лазикс, «Санофі Індія Лімітед» ($45,38 \pm 1,24$ грн). Серед ЛП Ornithine найдоступнішим був Гептор-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп» ($455,09 \pm 24,95$ грн), а найдорожчим – Гепта-Мерц, «Мерц Фармасьютікалс ГмбХ» ($3360,10 \pm 196,86$ грн). Серед ЛП Lactulose найменша ОВЦ була на Лактулозу, ТОВ «Технолог» ($56,30 \pm 0,1$ грн), а найбільша – на Лактувіт, ТОВ «Юрія-Фарм» ($144,37 \pm 8,57$ грн). Найдешевшим ЛП Ademethionine виявився Гепаметіон, ПАТ «Київмедпрепарат» ($477,42 \pm 7,95$ грн), найдорожчим – Гептрал, Абботт Лабораторіс ГмбХ ($1097,59 \pm 50,38$ грн). Серед аналогів ЛП Ursodeoxycholic acid найнижча середня ОВЦ зафіксована на Урсомакс, ТОВ «Фармекс Груп» ($515,45 \pm 26,31$ грн) і найвища середня ОВЦ – на Урсолізін, Магіс Фармасьютічі С.р.л ($1551,31 \pm 0$ грн).

Оцінка соціально-економічної доступності ЛП Spironolactone, Furosemide, Lactulose за мониторингом коефіцієнтів ліквідності (C_{liq}), адекватності платоспроможності населення ($Ca.s$) і доступності (D) дозволяє вважати дані ЛП економічно доступними для середньостатистичного хворого на ЦП, проте представники ЛП Ornithine, Ademethionine і Ursodeoxycholic acid є менш фінансово доступними. Доведено підвищення доступності ЛП, починаючи з періоду внесення їх до Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню. Так, середня ОВЦ ЛП Spironolactone у травні 2017 р. знизилась у 2,26 раз, порівняно із квітнем 2017 р. Водночас серед досліджуваних підгруп ЛП лише представники Spironolactone та Furosemide підлягають реімбурсації як сечогінні ЛП, які використовують для ФТ артеріальної гіпертензії. За результатами маркетингових досліджень здійснено регресійний аналіз для прогнозування динаміки ціни DDD та доступності ЛЗ.

Четвертий етап дисертаційного дослідження полягав у здійсненні фармакоекономічної оцінки схем ФТ хворих на ЦП методами фармакоекономічного аналізу (ФА). Так, методом «аналіз загальної вартості захворювання» визначено, що 1 випадок стаціонарного лікування хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю в окремо взятому ЗОЗ станом на 30.06.2020 р. становив 54 561,62 грн (1 930,7 \$), при цьому 85 % витрат – вартість

ліжко/днів за договором з Національною службою здоров'я України. Методом «мінімізація витрат» було визначено найдоступніші ЛПІ для схеми підтримуючої ФТ хворих на ЦП, яка включала вітчизняні генеричні ЛЗ: Spironolactone (Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця»), Furosemide (Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ «Дарниця»), Lactulose (Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог»), Ademethionine (Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ НВФ «Мікрохім»). Результати ФА методом «витрати-ефективність» виявили, що при ЦП, ускладнених асцитом, фармакоекономічну перевагу має комбінована терапія Spironolactone + Furosemide; ЦП, ускладнених печінковою енцефалопатією, – ФТ із додавання препарату Lactulose; серед ЛПІ для зменшення внутрішньопечінкового холестазу доцільне використання Ademethionine. Методом «оцінка впливу на бюджет» встановлено, що при застосуванні генеричних ЛПІ можлива економія складе 325 630,00 грн (11 522,65 \$) на 100 хворих на 1 місяць. Опрацювання даних із безпеки ЛПІ засвідчило, що ЛПІ, які були призначені найчастіше, є достатньо безпечними для підтримуючої терапії хворих на ЦП класів А і В та їх ускладнення, окрім Thiocetic acid, а ЛЗ Spironolactone варто приймати під наглядом лікаря / фармацевта з метою попередження побічних реакцій.

На п'ятому етапі роботи уперше обґрунтовано доцільність удосконалення проведення фармацевтичної опіки пацієнтам із хронічними гепатитами (ХГ) та ЦП на рівні аптеки. А також розроблено *Проект Протоколу фармацевта (ПФ) при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ* – для попередження розвитку цирозу і раку печінки, який пройшов апробацію серед фармацевтів першого контакту. Було проведено анкетування 100 працівників аптек міста Івано-Франківська, які засвідчили доцільність впровадження ПФ (88 %) та зазначили, що його використання (65 %), дотримання правил відпуску рецептурних ЛЗ (62 %), посилення санітарно-просвітницької роботи серед населення (48 %) – основна роль фармацевтів у подоланні проблеми

росту захворюваності і смертності від ЦП в Україні. Водночас, лише 3 % респондентів вважали, що фармацевти не відіграють роль у вирішенні цієї проблеми. Щодо джерел інформації при здійсненні фармацевтичної опіки під час відпуску ЛП з аптек, то фармацевти найчастіше керуються ПФ (84 %), знаннями, отриманими під час навчання (74 %), власним досвідом (62 %).

За даними систематизації проведених комплексних досліджень на шостому етапі роботи була розроблена концептуальна модель удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю за принципом причинно-наслідкової діаграми Ісікави і правила 5 М: Місія (Mission) – науковий рівень – удосконалення підходів до підвищення ефективності ФТ; Людський фактор (Men) – рівень аптеки – удосконалення взаємодії «фармацевт першого контакту–пацієнт»; Матеріали (Materials) – рівень ЗОЗ – удосконалення фармацевтичного забезпечення (ФЗ) ФТ; Управління (Management) – рівень нормативно-правового менеджменту ФД – удосконалення НПД; Моніторинг (Monitoring) – рівень зворотного зв'язку за якістю наданої ФД. Реалізація представленої концептуальної моделі, побудованої на засадах доказової медицини та даних фармакоекономічного аналізу, очікувано дозволить вирішити важливу медичну, соціальну та економічну проблему щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги хворим на ЦП класів А і В.

За результатами дисертаційної роботи розроблено та схвалено Вченою радою Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) методичні рекомендації, які знайшли своє застосування у практичній діяльності ЗОЗ – 3 лікарняних: комунальних некомерційних підприємств «МКЛ № 1 Івано-Франківської міської ради», «ОКЛ Івано-Франківської обласної ради», Університетської клініки ІФНМУ; 5 фармацевтичних (аптечних): ПП ФК «Здорова Родина», ТОВ «Іва-Фарм», ТОВ Аптека «Центорія», ПФ «МІФ», ТОВ «Берегиня Фарм»; у науково-освітньому процесі кафедр 8 медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти (ЗВО).

Ключові слова : клініко-економічний аналіз, фармацевтична допомога, реальна клінічна практика, цирози печінки, ускладнення цирозів печінки.

SUMMARY

O. V. Maksymenko. Pharmacoeconomic substantiation of approaches to rationalization of pharmaceutical care for patients with liver cirrhosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.01 “Technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy”. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The dissertation is devoted to scientific and practical research on the rationalization of pharmaceutical care for patients with Liver Cirrhosis (LC) and their complications in Ukraine.

At the first stage of the work the study of the current state, trends in the spread of securities in different countries, in Ukraine and in Ivano-Frankivsk region; the etiology, clinical and other features of the course of LC and domestic and foreign approaches to the treatment of patients with LC have been studied.

In the second stage, according to real clinical practice in Ukraine, a comprehensive clinical and economic analysis of pharmacotherapy of patients with LC class A and B according to Child-Pugh. In retrospect, the socio-demographic characteristics of patients with LC from 754 medical records of inpatients who were treated in 9 health care facilities (HCF) of Ivano-Frankivsk, Vinnytsia, Kharkiv, Dnipropetrovsk, Zakarpattia, Kyiv and Luhansk regions during 2005–2009, 2012–2016, 2019–2020 while maintaining the secrecy of personal data of patients. For further clinical and economic analysis, appointment sheets were selected from the medical records of patients for 2012–2020. The ranking of prescribed drugs by frequency of appointment, cost, rationality of the current legal documents for standardization of medical care, regional approaches to their use, which were studied on the example of HCF 1 (Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, HCF 2 (Vinnytsia City Clinical Hospital), HCF 3 (Kharkiv City Clinical Hospital). The

analysis revealed that the mortality rates from fibrosis and LC in the areas of study of regional features of pharmacotherapy in patients with LC were at the same level.

The results of the study confirmed the status of LC as a disease that is predominantly characteristic of men. Thus, among 754 patients with LC, the share of males was 64.46%, females – 35.54%; by place of residence there were more urban residents (66.05%); the age group was dominated by a group of 51-60 years (31.3%). The total number of patients of working age was 80.38%. At the same time, in 2019–2020, significant rejuvenation of patients with LC was observed. The share of unemployed among all patients was more than 70%. Thus, patients with LC of working age, due to their social status, are not able to financially provide their own treatment, which is a burden on their families and the state as a whole.

It was found that most people had mixed LC (37.80%), the proportion of viral – 23.87%. The most common complications were LC: portal hypertension (63.93%), hepatocellular insufficiency (54.10%), ascites (21.88%) and comorbidities: chronic pancreatitis (K 80) – in 49.87% and chronic cholecystitis (K 81) – in 47.61% patients, respectively. Among the reasons for discharge of patients from the hospital was in the lead – "improvement" (72.55%).

It was found that the average number of people with LC was in the HCF 13.85 ± 7.2 bed-days, for which 1 patient was prescribed an average of 11.04 drugs by trade name (TN). The total number of prescriptions for medicines under TN is 8 326, among which – 536 medicines for TN and 312 – under international non-proprietary names (INN). It was found that the leader among the ATC-classification groups was group A "Drugs that affect the digestive system and metabolism" (42.35%). The share of food products of special dietary consumption, functional food products and dietary supplements was 4.48% and during the study period (2005-2020) increased from 1.65% to 6.52%, which indicates a complex and lengthy procedure for registration of drugs in Ukraine. The result of studying the general priorities of physicians in approaches to prescribing drugs to patients with LC classes A and B in the conditions of domestic HCF revealed 2 drugs-leaders in INN:

Spironolactone and Ademetonine (assigned 88.43% and 65.67% of patients, respectively).

Frequency analysis was deepened by studying the frequency of prescribing drugs in terms of years of discharge from hospitals and regions of Ukraine. Thus, during 2012–2013, the rating of drugs for INN was headed by: Spironolactone (65.70% – the share of patients taking drugs / 6.27% – the share of drugs in the total number of prescriptions) and Thioctic acid (58.26% / 5.56%); during 2014–2016 – Spironolactone (71.23% / 6.48%) and Furosemide (60.85% / 5.53%); during 2019–2020 – Ademetonine (90.91% / 10.33%) and Pantoprazole (45.45% / 5.17%). Regarding the preferences in prescribing drugs among physicians of HCF of different regions for the period 2012-2016, in HCF 1 the leaders were Spironolactone (64.75% / 6.05%) and Thioctic acid (64.34% / 6.01%); in HCF 2 – Spironolactone (69.43% / 6.38%) and Furosemide (68.15% / 6.26%); in HCF 3 – Spironolactone (81.13% / 7.86%) and Phospholipids (71.70% / 6.95%). The method of ATC/DDD-analysis determined that the leaders of consumption by patients in 2012–2013 were: Lactulose, Spironolactone, Thioctic acid; and in 2014–2016 and 2019–2020 – Spironolactone, Lactulose, Ademetonine. These results indicate positive trends in real clinical practice in Ukraine, namely: reduction of the share of Thioctic acid, which is recommended only in comorbid pathology with diabetes, and hepatoprotectors of group A05B, the effectiveness of which is not confirmed by evidence-based medicine.

For the purpose of the general estimation of a share of the appointed drugs according to the Pareto principle the integrated ABC-frequency analysis of leaves of appointments was carried out. He found that 79.48% of TN prescribed from 1 to 15 patients, which suggests that patients, along with treatment of LC and their complications, received a significant number of drugs for the treatment of comorbidities, which increased the number of prescribed drugs and affected the cost of pharmacotherapy.

ABC-analysis of the cost of pharmacotherapy in patients with LC was conducted at retail prices of 3 time periods: 2012-2013, 2014-2016, 2019-2020 and

3 HCF from different regions of Ukraine. It was found that in both hryvnia and dollar terms, the most expensive therapy for people with cerebral palsy was in 2019-2020 (6510.66 UAH / \$ 243.92 per 1 patient). And among the HCF for the period 2012–2016, the most costly was the therapy of patients with LC in HCF 2. The ranking of the most costly drugs was headed by Heptral, lyophilized powder for solution for infusion 500 mg № 5, Abbott Laboratories GmbH, Germany, which held the championship regardless of the region of the HCF and the study period.

The distribution of drugs by categories V, E and N was made on a formal basis depending on the presence / absence of drugs in the regulatory documents of Ukraine and international recommendations. Thus, class V (required drugs) included drugs that were available in: European Association for the Study of the Liver (EASL): Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (2010); Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL (2014); Clinical guidelines "Cirrhosis of the liver and its complications" (2017), which are based on evidence-based medicine, as well as present in the State form of drugs of the relevant years of appointment of drugs; class E – important drugs mentioned in the Clinical Protocol for the provision of medical care to patients with LC (order of the Ministry of Health of Ukraine № 271 from 13.06.2005, as amended by order № 638 from 10.09.2014); class N – other drugs that are not included in classes V and E. Thus, in the TOP-20 drugs by frequency of appointment in the group of class V drugs were: Spironolactone, Ornithine, Furosemide, Albumin. The positive dynamics of increase in the sum of shares of “necessary” (V) and “important” (E) drugs in 2019–2020 was noted: 35.4% → 33.5% → 39.4% (by number of drugs), and by funds V + E acquisition was the highest in 2012–2013 (65.8%) due to the lower cost of drugs. At the same time, a significant difference was found between the shares of drugs, which belong to different classes of rationality (V, E, N), depending on the HCF of different regions of the country, which needs correction.

At the third stage of the work, a monthly monitoring of the state of the segment of the domestic pharmaceutical market was conducted according to the weekly "Pharmacy" for 42 months of 2017-2020. Observations followed by marketing analysis were performed by drugs most often prescribed by doctors for symptomatic pharmacotherapy of patients with LC class A and B according to Child-Pugh and, at the same time, recommended by legal documents: Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02). It is established that the domestic pharmaceutical market is sufficiently represented by these groups of drugs. In 2020, domestic drugs (71.4% and 66.7%, respectively) predominated among Ornithine and Furosemide, and foreign drugs (71.4%, 60% and 68.75%, respectively) among Spironolactone, Ademethionine and Ursodeoxycholic acid, among Lactulose – equally. The largest share of Spironolactone was supplied from Hungary (42.9%), Furosemide – from Bulgaria, India, Romania (33.3% each), Ornithine, Ademethionine and Ursodeoxycholic acid – from Germany (28.57%, 57, 14% and 18.75%, respectively), Lactulose – from Italy and the Netherlands (40% each). The leaders among domestic producers of Spironolactone and Furosemide were "Darnytsia", which produces 28.57% and 33.3%, respectively, Ornithine – "Farmak" and "Pharmex Group" (28.57% each), Ademethionine – "Kyivmedpreparat" (28.6%), and Ursodeoxycholic acid – "Kusum Pharm" (60%). By dosage forms Spironolactone and Furosemide were dominated by tablets (71.4% and 66.7%, respectively), Ornithine – concentrate for solution for infusion (62.5%), Ademethionine – lyophilisate for solution preparation (71.4%), Lactulose are presented only in the form of syrup, and Ursodeoxycholic acid – capsules (56%). The results of the price analysis of Spironolactone showed that the cheapest was the domestic generic Spironolactone Darnitsa, "Darnitsa" (82.38 ± 0.49 UAH), and the most expensive – Verospiron, "Gideon Richter" (265.04 ± 12.34 UAH); among Furosemide with the lowest wholesale price (WP) was Furosemide, "State Research Center for Medicines and Medical Products" (5.73 ± 0.32 UAH), and with the highest – Lasix, "Sanofi India Limited" (45.38 ± 1.24 UAH); among Ornithine, the most

available was Heptor-Pharmex, "Pharmex Group" (455.09 ± 24.95 UAH), and the most expensive were Hepa-Merz, "Merz Pharmaceuticals GmbH" (3360.10 ± 196.86 UAH); among Lactulos, the smallest WP was for Lactulose, "Technolog" (56.30 ± 0.1 UAH), and the largest was for Laktuvit, "Yuriya-Pharm" (144.37 ± 8.57 UAH). The cheapest drug Ademethionine was Hepamethion, "Kyivmedpreparat" (477.42 ± 7.95 UAH), the most expensive – Heptral, "Abbott Laboratories GmbH" (1097.59 ± 50.38 UAH); among the analogues of Ursodeoxycholic acid, the lowest average WP was recorded at Ursomax, "Farmex Group" (515.45 ± 26.31 UAH) and the highest average WP – Ursolizin, "Magis Pharmaceuticals" (1551.31 ± 0 UAH).

Estimation of socio-economic accessibility of Spironolactone, Furosemide, Lactulose for monitoring equalization coefficient (C_{liq}), adequacy of population solvency ($C_{a.s}$) and availability (D) prevents drugs economically accessible for the average patient with LC, as well as for representatives of affordable. The increase in the availability of medicines has been proved since the period of their inclusion in the Register of Reimbursable Medicines. Thus, the average WP of Spironolactone in May 2017 decreased by 2.26 times compared to April 2017. At the same time, among the studied subgroups only Spironolactone and Furosemide are subject to reimbursement as diuretic drugs used for pharmacotherapy hypertension. According to the results of marketing research, a regression analysis was performed to predict the dynamics of DDD prices and drug availability.

The fourth stage of the dissertation research was to carry out pharmacoeconomic evaluation of pharmacotherapy schemes of patients with LC by pharmacoeconomic analysis (FA). Thus, the method of "Cost of Illness" determined that 1 case of inpatient treatment of a patient with LC class A and B by Child-Pugh in a separate HCF as of 30.06.2020 amounted to 54561.62 UAH (1930,7 \$), with 85% of the cost – the cost of the bed-days under the agreement with the National Health Service of Ukraine. The method of "Cost minimization analysis" was used to determine the most available drugs for the scheme of supportive pharmacotherapy in patients with LC, which included domestic generic drugs: Spironolactone (Spironolactone Darnitsa, tablets 100 mg № 30, "Darnitsa"), Furosemide

(Furosemide Darnitsa, tablets 40 mg № 50, "Darnitsa"), Lactulose (Lactulose, syrup 670 mg / ml jar, 200 ml №1, "Technologist"), Ademethionine (Rechol, enteric-coated tablets 400 mg № 24, "Microchem"). The results of FA by the method of "Cost-effectiveness analysis" found that in cirrhosis of the liver complicated by ascites, pharmacoeconomic advantage is the combination therapy Spironolactone + Furosemide; cirrhosis of the liver complicated by hepatic encephalopathy – pharmacotherapy with the addition of the drug Lactulose; among drugs to reduce intrahepatic cholestasis, it is advisable to use Ademethionine. The method of "Budget impact analysis" found that the use of generic drugs possible savings will be 325,630.00 UAH (11,522.65 \$) per 100 patients for 1 month. Processing of drug safety data has shown that the most commonly prescribed drugs are safe enough for the maintenance therapy of patients with class A and B cirrhosis and their complications other than Thiocetic acid, and Spironolactone should be taken under the supervision of a physician / pharmacist in order to prevent adverse reactions.

In the fifth stage of the work, for the first time, the expediency of improving the provision of pharmaceutical care for patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis at the pharmacy level was substantiated. And also the Draft Protocol of the pharmacist at release of over-the-counter medicines is developed. Prevention of the disease and promotion of adherence to treatment for chronic hepatitis – to prevent the development of cirrhosis and liver cancer, which has been tested among first-contact pharmacists. A survey of 100 pharmacy workers in Ivano-Frankivsk was conducted, who testified to the feasibility of implementing the Pharmacist Protocol (88%) and noted that its use (65%), compliance with the rules of dispensing prescription drugs (62%), strengthening health education among the population (48%) – the main role of pharmacists in overcoming the problem of increasing morbidity and mortality from cirrhosis of the liver in Ukraine. At the same time, only 3% of respondents believed that pharmacists did not play a role in solving this problem. Regarding the sources of information in the implementation of pharmaceutical care during the release of drugs from pharmacies, pharmacists are

often guided by the Pharmacist's Protocols (84%), knowledge gained during training (74%), personal experience (62%).

According to the systematization of comprehensive research at the sixth stage of the work was developed a conceptual model of improving pharmaceutical care for patients with LC classes A and B by Child-Pew on the principle of the causal diagram of Ishikawa and the rule 5 M: Mission (Mission) – scientific level - improving approaches to improving the effectiveness of pharmacotherapy; Human factor (Men) – the level of the pharmacy – improving the interaction "first contact pharmacist-patient"; Materials – the level of the health care institution – improvement of pharmaceutical support of pharmacotherapy; Management - the level of regulatory and legal management of pharmaceutical care - improvement of regulatory and legal documents; Monitoring is the level of feedback on the quality of pharmaceutical care provided. The implementation of the presented conceptual model, built on the principles of evidence-based medicine and pharmacoeconomic analysis data, is expected to solve an important medical, social and economic problem of streamlining pharmaceutical care for patients with cirrhosis of class A and B.

Based on the results of the dissertation, the Academic Council of Ivano-Frankivsk National Medical University developed and approved methodological recommendations, which were used in the practice of health care institutions - 3 hospitals: municipal non-profit enterprises "City Clinical Hospital № 1 Ivano-Frankivsk City Council", "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", University Clinic; 5 pharmaceutical (pharmacy): PE PC "Healthy Family", LLC "Iva-Pharm", LLC Pharmacy "Centorium", PC "MIF", LLC "Berehynia Pharm"; in the scientific and educational process of the departments of 8 medical (pharmaceutical) institutions of higher education.

Keywords: clinical and economic analysis, pharmaceutical care, real clinical practice, liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis.

Список публікацій здобувача:

1. Федяк І. О., Максименко О. В. Протокол провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити як елемент стандартизованої фармацевтичної допомоги. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 67–74. (Особистий внесок: розглянуто теоретичні основи стандартизації надання медико-фармацевтичної допомоги населенню загалом та одного з її документів – Протоколів провізора (фармацевта), підготовка публікації).

2. Вірстюк Н. Г., Федяк І. О., Максименко О. В. Проект протоколу провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 5. С. 34–39. (Особистий внесок: розробка проекту протоколу провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки, підготовка публікації).

3. Федяк І. О., Максименко О. В., Шолойко Н. В. Дослідження якісних особливостей фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки із встановленими ускладненнями основного діагнозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 4. С. 62–65. (Особистий внесок: проведено частотний аналіз листків призначень хворих на цирози печінки різної етіології, підготовка публікації).

4. Fedyak I. O., Maksymenko O. V. The study of the effect of comorbidities on pharmacotherapy of patients with liver cirrhosis. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 2. С. 33–37. (Особистий внесок: здійснено ранжування супутніх хвороб пацієнтів із ЦП та визначення ступеня їх впливу на призначення лікарів шляхом проведення ретроспективних методів клініко-економічного аналізу спожитих препаратів, підготовка публікації).

5. Федяк І. О., Максименко О. В. Підходи щодо розробки моделі функціонування агентств з оцінки медичних технологій в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 65–72. (Особистий внесок: аналіз

даних джерел літератури, обґрунтування актуальності створення Агентств з ОТОЗ в Україні).

6. Федяк І. О., Максименко О. В. Оцінка соціально-економічної доступності діуретиків спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01) на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т.5, № 1. С. 21–31. (Особистий внесок: щомісячний моніторинг ринку діуретиків, визначення соціально-економічної доступності препаратів, представлення результатів, підготовка публікації).

7. Fediak I., Maksymenko O. Assessment of the frequency and rationality of prescribed medicines in patients with liver cirrhosis. *EUREKA: Health Sciences*. №1, 2021. P. 86–93. URL: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001599> (Особистий внесок: аналіз медичних карт стаціонарних хворих дітей з цирозом печінки, здійснення ретроспективного сумісного АВС-частотного аналізу фармакротерапії, представлення результатів, підготовка публікації).

8. Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с. (Особистий внесок: аналіз ринку сечогінних препаратів та препаратів, що використовуються у терапії гепато-біліарної системи, підготовка публікації).

9. Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с. (Особистий внесок: аналіз летальності хворих на цирози печінки, проведення клініко-економічного аналізу фармакотерапії цирозів печінки, підготовка публікації).

10. Федяк І. О., Максименко О. В. Щодо питання доцільності створення в Україні різнорівневих агентств з оцінки медичних технологій. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: матер. наук.-практ. регіон. конф. м. Івано-Франківськ-Яремче, 11 травня 2016 р. м. Івано-Франківськ-Яремче: ПП Голіней О. М., 2016. С. 81–89.

11. Федяк І. О., Максименко О. В. Нормативно-правова оцінка обігу в Україні діуретиків груп спіронолактону (C03D A01) та фуросеміду (C03 CA01). *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. V всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 березня 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. С.97–109.

12. Федяк І. О., Максименко О. В. Актуальність використання фармакоекономічного підходу до оптимізації лікування хворих на цироз печінки. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VI наук.-практ. конф., м. Харків, 22 листопада 2013 р. Харків: НФаУ, 2013. С. 96–107

13. Федяк І. О., Максименко О. В. Характеристика хворих на цироз печінки Івано-Франківщини за 2013 рік. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 17-20 березня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С.291–293.

14. Федяк І. О., Максименко О. В. Визначення відповідності фармакотерапії хворих на цироз печінки із клінічним протоколом. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матер. II міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 27–28 березня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 231.

15. Федяк І. О., Максименко О. В. Результати аналізу використання гепатопротекторів у хворих на цироз печінки. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Львів, 25-26 вересня 2014 р. Львів: Вид-во «растр-7», 2014. С.162–164.

16. Федяк І. О., Максименко О. В. Протоколи провізора як складова стандартизації фармацевтичної допомоги населенню України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. III всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12 березня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 217.

17. Федяк І. О., Максименко О. В. Результати вікового та гендерного моніторингу як показники доцільності раціоналізації фармацевтичної допомоги пацієнтам із цирозами печінки. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: міжн. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27-30 квітня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 132–133.

18. Федяк І. О., Максименко О. В., Семенів Д. В. Підходи до мотивування творчого виконання самостійної позааудиторної роботи студентів при вивченні дисципліни «Фармакоекономіка». *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26-27 листопада 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 115–117.

19. Федяк І. О., Максименко О. В. Обґрунтування доцільності створення державного центру з оцінки технологій охорони здоров'я (ОЗ) в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26-27 листопада 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 36–37.

20. Федяк І. О., Максименко О. В. Динаміка представлення препаратів для терапії хворих на цирози печінки у державному формулярі. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матер. IV міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 24–25 березня 2016 р. Харків: НФаУ, 2016. С. 452–453.

21. Максименко О. В. Вивчення світового рівня смертності від цирозів печінки різної етіології. *Інновації в медицині*: матер. 85-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2016. С. 241.

22. Федяк І. О., Максименко О. В. Обґрунтування важливості фармацевтичної опіки хворих на цирози печінки в аптеці. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матер. VIII Націонал. з'їзду фармац. України, м. Харків, 13-16 вересня 2016 р. Харків: НФаУ, 2016. С. 178.

23. Федяк І. О., Максименко О. В. Щодо проблем функціонування в Україні незалежного органу з оцінки медичних технологій. *Інновації в*

медицині: матер. 87-ї наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2018. С.111–112.

24. Максименко О. В. Результати клініко-економічного аналізу фармакотерапії хворих на цирози печінки. *Інновації в медицині: матер. 87-ї наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2018. С. 93.*

25. Максименко О. В. Обґрунтування доцільності розширення асортименту комбінованих діуретичних засобів. *Інновації в медицині: матер. 88-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27-29 березня 2019 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2019. С. 241.*

26. Федяк І. О., Максименко О. В. Новітні підходи до фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження: матер. наук.-практ. дистанц. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 38– 40.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	26
ВСТУП	28
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ ТА ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЯМИ ПЕЧІНКИ (огляд літератури).....	37
1.1 Сучасний стан, тенденції розповсюдження та етіологія цирозів печінки у світі, Україні та Івано-Франківській області	37
1.1.1 Особливості поширення цирозів печінки у різних країнах світу.....	37
1.1.2 Особливості поширення цирозів печінки в Україні та Івано- Франківській області.....	45
1.1.3 Етіологічні особливості цирозів печінки.....	47
1.2 Клінічні та інші особливості перебігу цирозів печінки	49
1.3 Вітчизняні та закордонні підходи до лікування хворих на цирози печінки різної етіології.....	56
1.4 Інструменти щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки.....	67
РОЗДІЛ 2 МЕТОДОЛОГІЧНА ОСНОВА ДИСЕРТАЦІЇ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	71
2.1 Обґрунтування об'єктів та напрямків дослідження.....	71
2.2 Методика проведення досліджень. Методи вирішення поставлених завдань	74
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ, ПРИЗНАЧЕНОЇ ХВОРИМ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ КЛАСІВ А І В ЗА ШКАЛОЮ ЧАЙЛД-П'Ю, ЗА ДАНИМИ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ	87
3.1 Аналіз соціально-демографічних характеристик хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю, їх ускладнення, супутні захворювання	87

3.2 Результати частотного аналізу фармакотерапії, проведеної хворим на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю	94
3.3. Результати оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методом АТС / DDD-аналізу.....	103
3.4. Результати кількісної оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методом АВС-аналізу	106
3.5 Результати якісної оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методами формального VEN-аналізу та інтегрованого АВС/VEN-аналізу.....	110
Висновки до розділу 3.....	114
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ МАРКЕТИНГОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ ТА ЇХ УСКЛАДНЕННЯ	119
4.1 Результати маркетингового аналізу сечогінних препаратів АТС-класифікаційних підгруп C03D A01 «Spironolactone» і C03C A01 «Furosemide».....	119
4.2 Результати маркетингового аналізу гепатотропних препаратів АТС-класифікаційної підгрупи A05B A06 «Ornithine».....	130
4.3 Результати маркетингового аналізу лікарських препаратів АТС-класифікаційної підгрупи A06A D11 «Lactulose».....	136
4.4 Результати маркетингового аналізу лікарських препаратів амінокислот АТС-класифікаційної підгрупи A16A A02 «Ademethionine»	141
4.5 Результати маркетингового аналізу препаратів жовчних кислот АТС-класифікаційної підгрупи A05A A02 «Ursodeoxycholic acid»...	145
Висновки до розділу 4.....	151
РОЗДІЛ 5 ОБГРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ В УКРАЇНІ.....	155
5.1 Результати математичного прогнозування поширеності та летальності від цирозів печінки в Україні та Івано-Франківській області.....	155

5.2 Фармакоекономічна оцінка фармакотерапії хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю і їх ускладнення.....	158
5.2.1 Результати фармакоекономічного аналізу «загальна вартість захворювання»	158
5.2.2 Результати фармакоекономічного аналізу методом «мінімізація витрат» схеми підтримуючої терапії хворих на цирози печінки класів А і В.....	159
5.2.3 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» діуретичної терапії хворих на цирози печінки, ускладнені асцитом	159
5.2.4 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» терапії хворих на цирози печінки, ускладнені печінковою енцефалопатією	163
5.2.5 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» терапії хворих на цирози печінки з холестазом	165
5.2.6 Результати фармакоекономічного аналізу методом «вплив на бюджет» підтримуючої терапії хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю	166
5.3 Аналіз безпеки лікарських засобів, рекомендованих для фармакотерапії хворих на цирози печінки.....	168
5.4 Аналіз міжнародних протоколів лікування хворих на цирози печінки класів А і В та їх ускладнення	169
5.5 Обґрунтування доцільності розробки Проєкту протоколу фармацевта зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки	177
5.6 Результати експертної оцінки Проєкту протоколу фармацевта та презентація концептуальної моделі удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки.....	183
Висновки до розділу 5.....	190
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197
ДОДАТКИ.....	217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВРВС	—	варикозне розширення вен стравоходу;
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЕРХ	—	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба;
ГРС	—	гепато-ренальний синдром;
ГЦН	—	гепатоцелюлярна недостатність;
ДД	—	Продукти харчові спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки;
ДЕЦ	—	Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;
ЗВО	—	заклад вищої освіти;
ЗОЗ	—	заклад охорони здоров'я;
ЄС	—	Європейський Союз;
ІФНМУ	—	Івано-Франківський національний медичний університет;
КЕА	—	клініко-економічний аналіз;
КМУ	—	Кабінет міністрів України;
КП	—	клінічний протокол;
ЛЗ	—	лікарський засіб;
ЛП	—	лікарський препарат;
ЛФ	—	лікарська форма;
МКЛ	—	Міська клінічна лікарня;
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я України;
НПД	—	нормативно-правовий документ;
ОВЦ	—	оптово-відпускна ціна;
ОЗ	—	охорона здоров'я;
ОКЛ	—	Обласна клінічна лікарня;
ОЛЗ	—	основні лікарські засоби;
ПГ	—	портальна гіпертензія;

ПЕ	– печінкова енцефалопатія;
ПМД	– протокол медичної допомоги;
ПФ	– протокол фармацевта;
ПР	– побічна реакція;
СБП	– спонтанний бактерійний перитоніт;
СМД	– стандарт медичної допомоги;
СОЗ	– система охорони здоров'я;
США	– Сполучені Штати Америки;
ТН	– торгова назва;
УКПМД	– уніфікований клінічний протокол медичної допомоги;
УФ	– Управління фармаконагляду Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;
ФА	– фармакоекономічний аналіз;
ФД	– фармацевтична допомога;
ФР	– фармацевтичний ринок;
ФТ	– фармакотерапія;
ХГ	– хронічні гепатити;
ЦП	– цирози печінки;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
АТС	– Anatomical Therapeutically Chemical Classification System (анатомо-терапевтично-хімічна класифікація);
DDD	– Defined Daily Dose;
EASL	– European Association for the Study of the Liver;
INN	– International Non-Patent Name (Міжнародна непатентована назва, МНН);
LOLA	– L-орнітин L-аспартат;
TIPS	– Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (трансюгулярний внутрішньопечінковий портосистемний шунт).

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розробка підходів до удосконалення ФЗ пацієнтів із захворюваннями, що характеризуються несприятливим прогнозом протікання патологічного процесу та потребують використання високовартісних ЛЗ упродовж тривалого часу має важливе соціально-економічне значення для практичної ОЗ. Такими хворобами є ЦП як фінальна стадія ряду хронічних захворювань печінки із найбільш несприятливим перебігом. В Україні серед причин смертності від хвороб органів травлення ЦП займають 1 місце. Своєчасна фармакотерапевтична корекція їх ускладнень (вторинна профілактика) істотно впливає на прогноз життя пацієнтів із ЦП та якість життя. Водночас профілактика прогресування ХГ у ЦП (первинна профілактика) здатна зменшити відсоток летальних наслідків. У процесі сприяння прихильності до лікування хворих, підвищення їх комплаєнсу, попередження виникнення лікозалежних проблем ФТ, корегування витрат на ФТ значна соціальна роль відводиться фармацевтам.

Окремі дані про клініко-економічну оцінку ФТ хворих на ЦП наявні в роботах: К.Н. Онищенко (2009); О.В. Ткачової, К.О. Мінової (2014); проблемами ФР гепатопротекторів у свій час займалися А.С. Немченко, І.О. Федяк (2006–2011), Б.П. Громовик, В.П. Попович (2010–2013), В.В. Малий, М.М. Муса Істаніс (2015–2019), однак комплексне виявлення типових проблем ФЗ хворих на ЦП в розрізі регіонів України за даними реальної клінічної практики та моделювання шляхів їх вирішення не проводилися. Питанню удосконалення ФД населенню при різних хворобах були присвячені праці багатьох вітчизняних вчених: Б.П. Громовика, Т.А. Грошового, О.П. Гудзенка, О.М. Заліської, А.Б. Зіменковського, І.А. Зупанця, К.Л. Косяченка, А.А. Котвіцької, О.В. Кривов'яз, А.С. Немченко, Г.Л. Панфілової, Б.Л. Парновського, Н.О. Ткаченко, Л.В. Яковлевої та інших.

Враховуючи значну кількість хворих на ЦП в Україні, несприятливий прогноз, високу смертність від цієї патології та дефіцит ресурсів у

національній системі ОЗ актуальним завданням була розробка напрямків раціонального використання коштів, що направляються на організацію первинної та вторинної профілактики ЦП з метою удосконалення надання ФД даній категорії пацієнтів, що обумовило вибір теми, спрямованість, зміст та структуру дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри організації та економіки фармації і технології ліків ІФНМУ «Дослідження організаційно-економічних, фармакоекономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів ЛЗ природного і синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0113u004136).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи стало: фармакоекономічне обґрунтування підходів щодо раціоналізації ФД хворим на ЦП різної етіології.

Для досягнення даної мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- провести епідеміологічні дослідження захворюваності та летальності населення світу та України від ЦП;
- опрацювати міжнародні та вітчизняні рекомендації, НПД щодо організації надання МД і ФД хворим на ЦП класу А і В за шкалою Чайлд-П'ю різної етіології у світі та в Україні;
- за даними реальної клінічної практики провести КЕА призначеної лікарями ФТ пацієнтам із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у ЗОЗ за регіонами України;
- здійснити маркетинговий аналіз ЛЗ, що згідно діючих НПД найчастіше використовувалися у симптоматичній ФТ хворих на ЦП;
- здійснити ФА раціональності застосування різних схем ФТ хворих на ЦП;
- розробити та провести експертну оцінку Проекту Протоколу фармацевта з попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на ХГ для попередження виникнення ЦП в осіб групи ризику;

- за даними систематизації проведених комплексних досліджень розробити концептуальну модель удосконалення надання ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю.

Об'єкт дослідження: законодавчі та НПД, які регулюють надання МД та ФД хворим на ЦП у світі та в Україні; епідеміологія ЦП в різних країнах світу та в Україні; система ФЗ хворих на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у розрізі регіонів України; сегмент вітчизняного ФР, на якому представлені ЛЗ, що використовуються у симптоматичному лікуванні ЦП; фармакоекономічна оцінка схем лікування ЦП й інформаційний супровід надання ФД хворим на ХГ та ЦП.

Предмет дослідження: теоретичне підґрунтя та практичні аспекти організації надання ефективної ФД хворим на ЦП та їх ускладнення на засадах доказової медицини та фармакоекономіки.

Методи дослідження. У роботі використано основні наукові методи, що визнані найбільш доцільними при проведенні організаційно-економічних досліджень, а саме:

- *бібліографічний, спостереження, порівняння, аналізу, синтезу, системний* (для вивчення НПД, наукових, методичних, аналітичних матеріалів щодо визначення потреби у ФЗ лікування хворих на ЦП та їх ускладнень у світі та в Україні);
- *епідеміологічні* (для дослідження захворюваності і летальності від ЦП);
- *клініко-економічні:* частотний (для оцінки частоти призначення лікарями вітчизняних ЗОЗ різних регіонів ЛЗ для ФТ хворих на ЦП за АТС-групами, МНН, ТН), АТС/DDD-аналіз (для оцінки структури споживання ЛЗ, рекомендованих для ФТ хворих на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю), АВС-аналіз (для класифікації призначених ЛЗ і структури витрат на ЛЗ залежно від їхньої значущості за принципом Паретто), формальний VEN-аналіз (для оцінки раціональності призначених ЛЗ відповідно до чинних НПД за кількістю та витратами коштів на їх придбання у динаміці років та за

регіонами України); інтегрований ABC/VEN-аналіз лікарських призначень хворим на ЦП (для якісної оцінки стану ФЗ хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю на стаціонарному рівні надання МД).

- *маркетингові* (для аналізу структури ФР і щомісячної динаміки ціни та показників соціально-економічної доступності ЛЗ Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02);

- *фармакоекономічні*: «аналіз загальної вартості захворювання», «мінімізація витрат», «витрати–ефективність», «аналіз впливу на бюджет» (для порівняння клінічних результатів і фінансових витрат схем ФТ хворих на ЦП та їх ускладнень для визначення їх переваг);

- *соціологічний* (для проведення анкетування фармацевтів першого контакту);

- *науково-технічного прогнозування*: регресійного аналізу (для передбачення динаміки розповсюдженості, летальності ЦП; ціни, доступності ЛЗ); експертної оцінки (для оцінки розділів розробленого Проекту протоколу фармацевта практичними працівниками); структурно-логічного моделювання (для розробки концептуальної моделі удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В);

- *статистичної обробки даних* (для опрацювання результатів анкетування);

- *графічний* (для ілюстрації результатів роботи).

Інформаційною базою дослідження були дані НПД, які регулюють надання МД та ФД хворим на ЦП в різних країнах світу та в Україні, наукові праці вітчизняних і зарубіжних учених і практиків, присвячені проблемам ФД пацієнтам із ЦП та їх ускладненнями; статистичні дані щодо захворюваності та летальності від ЦП у світі та в Україні; дані Державного реєстру ЛЗ МОЗ України, Державних формулярів ЛЗ за роками видання, «Rx index – Довідника еквівалентності ЛЗ» (Україна, Rx index), Кокранівської бази, програмного комплексу «Аптека».

Наукова новизна отриманих результатів полягає у фармакоекономічному обґрунтуванні підходів до раціональної ФТ хворих на ЦП за умов обмеженого ресурсного забезпечення національної системи ОЗ.

Найвагоміші результати дослідження, що характеризують наукову новизну, полягають у тому, що:

уперше:

- проведено клініко-економічну оцінку стану лікарських призначень хворим на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у ретроспективі років за регіонами України;
- здійснено комплексні дослідження сегменту вітчизняного ФР, на якому представлені ЛЗ, що використовують у симптоматичній ФТ хворих на ЦП, проведено ретроспективний аналіз їх фізичної і економічної доступності;
- проведено ФА («аналіз загальної вартості захворювання», «мінімізація витрат», «витрати–ефективність», «аналіз впливу на бюджет») раціональності використання схем симптоматичної ФТ хворих на ЦП;
- розроблено *Проект Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ* – для попередження виникнення ЦП в осіб групи ризику;
- розроблено концептуальну модель удосконалення ФД хворим на ЦП на засадах діаграми Ісікави та правила 5 М;

удосконалено:

- використання результатів КЕА у розробці напрямків удосконалення надання ФД хворим на витратні захворювання у стаціонарних умовах;
- застосування методики прогнозування епідеміологічних показників за даними захворюваності та летальності від ЦП і коефіцієнтів доступності ЛЗ, які використовуються для симптоматичної ФТ хворих на ЦП, за результатами моніторингу їх ОВЦ для моделювання потреби у ФЗ;

набуло подальшого розвитку:

- використання методу щомісячного моніторингу асортименту ЛЗ на вітчизняному ФР, їх ОВЦ для оцінки доступності ФТ хворих на ЦП;
- використання комплексу епідеміологічних, клініко-економічних, маркетингових, фармакоекономічних, організаційно-економічних досліджень з метою розробки концептуальної моделі раціоналізації ФД хворим на ЦП.

Теоретичне значення роботи полягає у науковому обґрунтуванні фармакоекономічних підходів до удосконалення надання ФД хворим на ЦП різної етіології за умов обмеженого фінансування національної системи ОЗ.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці *Проекту Протоколу фармацевта з попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на ХГ й концептуальної моделі удосконалення ФД хворим на ЦП, комплексна реалізація яких покликана сприяти підвищенню рівня ефективності ФЗ зазначеній групі хворих в Україні.*

За результатами дисертаційних досліджень схвалено Вченою радою ІФНМУ методичні рекомендації: «Клініко-економічна оцінка призначеної ФТ хворим на ЦП та підходи щодо її удосконалення» (2021); «Маркетинговий аналіз ЛП для ФТ хворих на ЦП та їх ускладнення» (2021).

Результати проведених досліджень упроваджено у *практичну діяльність ЗОЗ – лікарняних закладів:* комунальних некомерційних підприємств «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради», «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Університетської клініки ІФНМУ (акти впровадження від 29.06.2021 р., 16.08.2021 р., 19.08.2021 р.); *фармацевтичних (аптечних) закладів:* ПП ФК «Здорова Родина», ТОВ «Іва-Фарм», ТОВ Аптека «Центорія», ПФ «МІФ», ТОВ «Берегиня» (акти впровадження від 29.06.2021 р., 26.07.2021 р., 16.08.2021 р., 19.08.2021 р.); *у науково-освітній процес кафедр медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти:* організації та економіки фармації і технології ліків; клінічної фармакології і фармакотерапії; фармакології та внутрішньої медицини № 3 ім. М. М. Бережницького; загальної практики

(сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини; внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є. М. Нейка; інфекційних хвороб з курсом епідеміології ІФНМУ (акти впровадження від 11.06.2021 р., 14.06.2021 р., 16.06.2021 р., 18.06.2021 р., 22.06.2021 р., 23.06.2021 р.); управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету (акти впровадження від 24.06.2021 р.); організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (акти впровадження від 25.06.2021 р.); фармацевтичного менеджменту та маркетингу; організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 23.06.2021 р., 25.06.2021 р.); організації та економіки фармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акти впровадження від 29.06.2021 р.); управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 30.06.2021 р.); організації та економіки фармації Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (акти впровадження від 02.07.2021 р.); фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акти впровадження від 02.07.2021 р.) (Дод. Д.1–Д.38).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом спільно з науковим керівником проведено визначення мети, завдань, виокремлено об'єкт, предмет дослідження, вибрано основні методики реалізації практичної частини, обговорення результатів роботи. Автором особисто проведено дослідження захворюваності та летальності серед осіб із ЦП в Україні та за кордоном; вивчено вітчизняні та міжнародні стандарти лікування хворих на ЦП та їх ускладнення; за допомогою методів КЕА проведено оцінку отриманої ФТ пацієнтами із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у стаціонарних умовах реальної клінічної практики; здійснено маркетинговий аналіз ФР ЛП для симптоматичної ФТ ЦП; проведено ФА схем ФТ хворих на ЦП та їх ускладнення; здійснено анкетування фармацевтів (асистентів фармацевтів)

першого контакту; опрацьовано концепцію ФД хворим на ЦП; сформульовано основні положення, висновки і рекомендації щодо подальшого впровадження результатів роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві з к.фарм.н., доц. І.О. Федяк (науковий керівник), д.мед.н., проф. Н.Г. Вірстюк, к.фарм.н., доц. Н.В. Шолойко дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Матеріали, що належать співавторам, у дисертації не використовувалися. Персональний внесок дисертанта в опублікованих наукових працях зі співавторами вказано в анотації та авторефераті дисертації у списку публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення досліджень викладені, доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях (НПК) різного рівня: VI і VIII НПК «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2013 р., 2015 р.); II і IV міжнародних НПК «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2014 р., 2016 р.); НПК з міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (Львів, 2014 р.); міжнародних НПК «Соціальна фармація: стан, проблеми, перспективи» (Харків, 2014 р., 2015 р.); III і V Всеукраїнських НПК «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2015 р., 2019 р.); регіональний НПК «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (Івано-Франківськ, 2016 р.); 85-ій, 87-ій, 88-ій НПК студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2016 р., 2018 р., 2019 р.); VIII Національному З'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016 р.); дистанційній НПК з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020 р.).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 26 наукових праць: 9 статей (6 – у наукових фахових виданнях України, 1 – у науковому періодичному виданні країн Європейського Союзу з напрямку, з якого підготовлено дисертацію, 2 – у матеріалах НПК), 2 науково-методичні рекомендації, 15 тез-доповідей на НПК.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 293 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 5 додатків. Обсяг основного тексту – 140 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 46 таблицями і 62 рисунками. Список використаних джерел містить 194 найменування, з яких 129 кирилицею та 65 латиницею.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ ТА ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЯМИ ПЕЧІНКИ

(Огляд літератури)

1.1 Сучасний стан, тенденції розповсюдження та етіологія цирозів печінки у світі, Україні та Івано-Франківській області

Проблема хронічних захворювань печінки на теперішній час є однією з найважливіших у сучасній гастроентерології, має загально медичне і соціальне значення. Збиток, що ними наноситься, обчислюється сотнями мільярдів доларів, вони призводять до стійкої втрати працездатності, нерідко – до інвалідності та смерті хворих [1, 2]. За прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у XXI ст. поширеність патології органів травної системи загалом та печінки зокрема займе провідне місце нарівні із серцево-судинними хворобами. Більше 60 % осіб, які страждають ЦП є людьми працездатного віку. За даними Gerok W., Blum H., Шерлок Ш., Дулі Д. в США і країнах Європи за останні 50 рр. хвороби печінки перемістились з 10–11-го місця на 3–4-те у структурі захворюваності й смертності [3].

Цирози печінки – одна з найпоширеніших форм хронічних хвороб печінки; це хронічний поліетіологічний дифузний патологічний процес, який характеризується загибеллю метаболічно-активних гепатоцитів, розростанням сполучної тканини із порушенням архітекτονіки печінки (Бабак О. Я., Харченко Н. В., 2012) [4–5]. Серед усіх захворювань печінки ЦП мають найнесприятливіший перебіг, оскільки у 85–90 % випадках є причиною смерті при хронічних хворобах цього органу [6–9].

1.1.1 Особливості поширення цирозів печінки у різних країнах світу

Справжнє поширення ЦП та смертність від них значно відрізняються в різних країнах і мають тенденцію до збільшення. Так, групою експертів із

різних університетів США та Австралії (Ali A. Mokdad, Alan D. Lopez, Saied Shahrzaz, Rafael Lozano, Ali H. Mokdad, Jeff Stanaway, Christopher J.L. Murray, Mohsen Naghavi, 2014) була проведена оцінка щорічного вікового рівня смертності від ЦП у 187 країнах за період 1980–2010 роки [10]. Основні результати їх дослідження представлено на рис. 1.1–1.2.

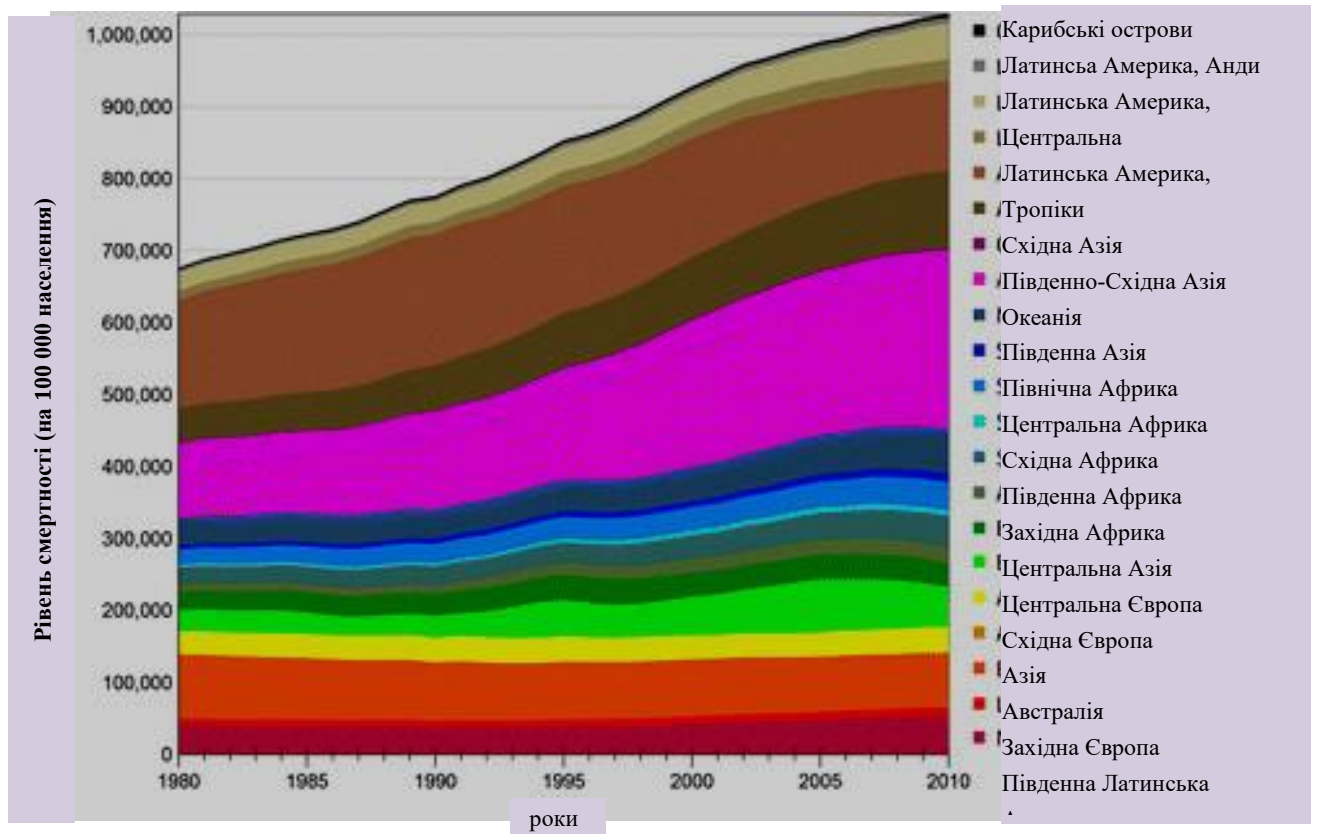


Рис. 1.1. Динаміка рівня летальності від ЦП у 21 регіоні світу за період 1980–2010 роки [10]

Як свідчать дані систематичного аналізу (рис. 1.1–1.2) [10], рівень смертності від ЦП у всьому світі неухильно збільшувався упродовж останніх 30 років і склав більше, ніж 1 млн. у 2010 році, що становило 2 % усіх смертей населення планети. За аналізований період рівень смертності від ЦП коливався у середньому від 676 079 осіб у 1980 році до 1 029 042 осіб у 2010 році.

Серед померлих у 2010 році у 752 100 осіб діагностували рак печінки і у 307 661 особи – гострий гепатит В. У цьому ж році летальність від ЦП (1 029 042) була на 5-му місці серед причин смертності людей, а саме: після ішемічної хвороби серця (7 025 343), цереброваскулярних захворювань

(5 870 446), раку легень (1 527 260), ВІЛ-інфекції/СНІДу (1 465 807). У середньому летальність від ЦП у чоловіків є удвічі більшою, ніж у жінок.

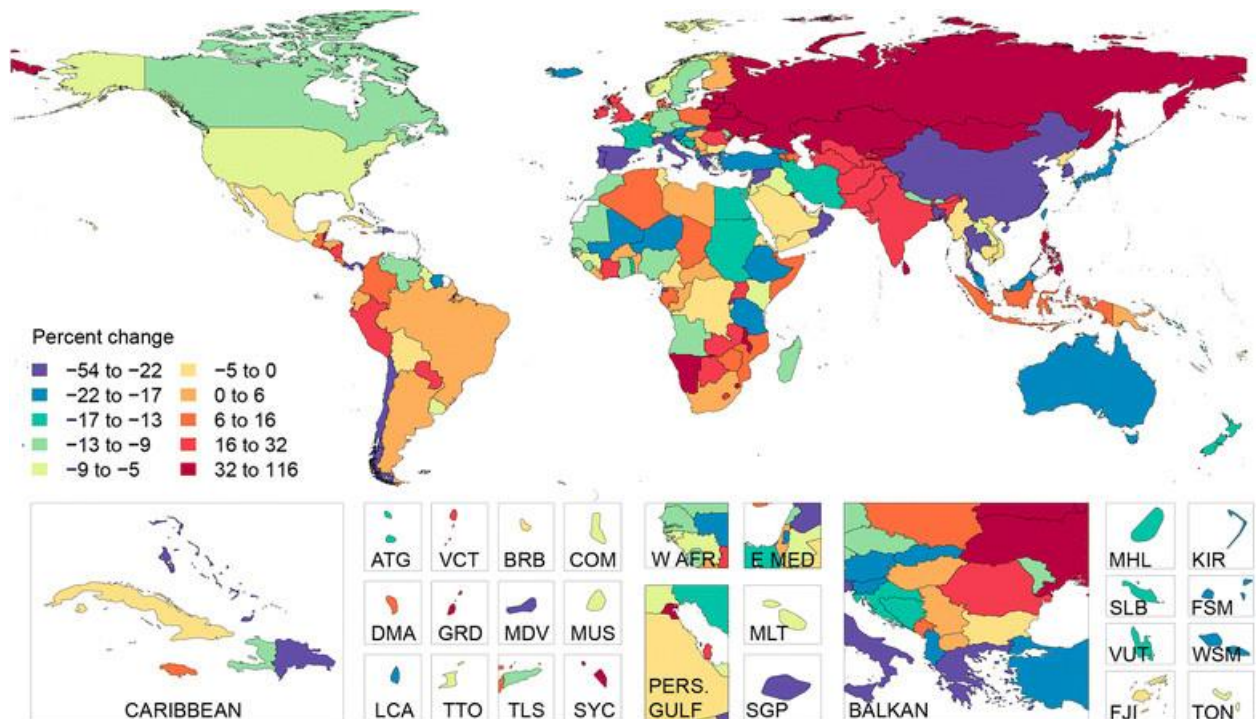


Рис. 1.2. Коливання стандартизованої за віком смертності від ЦП у світі за період 1990–2000 роки [10]

У 2017 році ЦП був причиною смертей понад 1,32 млн [1,27–1,45], з яких жінок – 440 000 [416 000–518 000] та чоловіків – 883 000 [838 000–967 000] у всьому світі, порівняно з 899 000 [829 000–948 000] смертей у 1990 році. Смертність від ЦП становила 2,4 % [2,3–2,6] загальної кількості смертей у світі в 2017 році порівняно з 1,9 % [1,8–2,0] у 1990 році [11].

Водночас стандартизована за віком смертність від ЦП глобально зменшилися від 20,0 (у 1980 році) до 15,8 (2010) смертей на 100 000 людино-років, що становило 21,6 % зниження (рис. 1.2) [10]. Коефіцієнт смертності, стандартизованої за віком (з поправкою на вік), введено для усунення впливу вікового складу населення на показник смертності від окремих причин. Він показує, якою була б смертність в порівнюваних групах населення, за умови, що віковий склад цих груп був однаковий [12]. Загалом у 2010 році ЦП був на 23-ій сходинці за тягарем хвороб в усьому світі, викликаючи 31 млн. або 1,2 %

глобального індексу DALY у майже рівній пропорції за етіологією – гепатит В: гепатит С: зловживання алкоголем [10].

Водночас, на національному рівні віковий рівень стандартизованої смертності від ЦП був найнижчим у Сінгапурі у 2017 р. (3,7 [3,3–4,0] на 100 000) та найвищим у Єгипті за всі роки з 1990 р. (103,3 [64,4–133,4] на 100 000) [11]. За даними ВООЗ стандартизований рівень смертності внаслідок ЦП на 100 000 населення серед жінок і чоловіків в 2016 р. у різних країнах склав: найвищий в Єгипті – 121,6 і 200,4; найнижчий у Фіджі – 0,8 і 1,6 [13].

Згідно із останніми даними ВООЗ, опублікованими у 2018 році, смертність від захворювань печінки в світі досягла 1,247,237 та загалом посідає 11 сходинку у світовому рейтингу [13].

У розрізі регіонів світу ЦП є пріоритетною проблемою ОЗ в Центральній Азії (займає 9-е місце за тягарем хвороб), Центральній Європі (10 місце), Східній Європі (11 місце), Центральній Латинській Америці (12 місце). Вплив алкоголю як причина ЦП за останні 20 років знизився у країнах Європи, але істотно збільшився у Латинській Америці. Водночас у країнах Азійського континенту більше половини хворих на ЦП – інфіковані вірусами гепатиту В і С [10]. У Східній Європі наприкінці 1980-х і початку 1990-х років помітне збільшення летальності ЦП співпало із розпадом СРСР. У цей період відбулося різке збільшення споживання алкоголю поганої якості, а в Російській Федерації й Україні були зняті обмеження на торгівлю алкоголем. У Східноєвропейському регіоні смертність від ЦП залишається на тривожно високому рівні у Молдові та Угорщині, що зумовлено практикою споживання гепатотоксичних самогонних фруктових алкогольних напоїв.

В азійських пострадянських країнах (Туркменістані, Узбекистані та Киргизстані) наявне мінімальне споживання алкоголю через переважання мусульманського населення, однак тут спостерігається високий рівень смертності від ЦП, що пов'язано з розповсюдженням хронічних вірусних гепатитних інфекцій. У сусідній з ними Монголії 99 % пацієнтів з ЦП мали вірусний гепатит, а 20 % з них – мікс-інфекцію. Основні фактори такої високої

розповсюдженості гепатиту: небезпечність стоматологічних і хірургічних процедур, неправильна утилізація медичних відходів, пізнє впровадження скринінгу крові, масова вакцинація від натуральної віспи в перші десятиліття XX століття забрудненими шприцами [10].

Смертність від ЦП неухильно росте в Індії з 1980 року, що пояснюється вживанням алкоголю, поширенням гепатитів В і С, цукрового діабету (основний фактор ризику неалкогольної жирової хвороби печінки). Це контрастує зі зниженням смертності від ЦП у Китаї, що може бути частково пов'язане зі зниженням розповсюдженості гепатиту В з 9,8 % у 1992 до 7,2 % у 2006 році та суворого контролю за дотриманням Національної програми боротьби з гепатитами [10].

Зниження смертності від ЦП у країнах Західної Європи, особливо в Іспанії, Франції та Італії, пояснюється зниженням споживання алкоголю, що супроводжувалося поліпшенням якості вина і наявністю обмежень на виготовлення домашніх алкогольних напоїв. Однак, насторожує збільшення смертності від ЦП у Великобританії, що, швидше за все, викликано збільшенням споживання алкоголю, ростом показника розповсюдженості гепатиту С і зростаючої епідемії ожиріння [10–11, 14–16].

Вживання великої кількості алкоголю, ймовірно, є основною причиною ЦП у більшості регіонів Латинської Америки. Тим не менш, наявне значне скорочення смертності від ЦП в Мексиці та Чилі, що спостерігалось без істотних змін у споживанні алкоголю, а поширеність гепатитів В і С, як правило, низька в цих регіонах [10].

Аналіз понад 100 000 смертей від ЦП в Африці на південь від Сахари показав, що більше половини з них були спричинені ендемічними гепатитами В і С. Основні режими передачі інфекції пов'язані з неадекватним скринінгом крові та ятрогенними медичними причинами (повторного використання шприців). Найвищі показники смертності від ЦП спостерігаються саме у Африканських країнах (Уганді та Габоні). Особливе занепокоєння розповсюдженості ЦП у цьому регіоні стосується Єгипту та Центральної Африки. Спостерігався ріст захворюваності на ЦП після масових ін'єкційних

кампаній для парентеральної терапії шистосоміазу і трипаносомозу. Водночас у Пакистані та Ефіопії повторне використання шприців в медичних установах було звичайною практикою [10].

Новітній метод лікування ЦП – трансплантація печінки – поліпшує виживання хворих, однак число трансплантованих хворих недостатнє для покращення світової статистики ЦП. У США, наприклад, близько 6000-ам пацієнтів печінку пересаджують щорічно, однак це становить лише 5 % пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки [18–19]. Глобальна летальність хворих з декомпенсованим ЦП залишилася незмінною, складаючи приблизно 20 % у 1990 і 22 % у 2010 роках (навіть у розвинених країнах) [10].

Загалом, за іншими джерелами, частота ЦП у світі становить від 25 до 400 випадків на 100 000 населення. Дані щодо смертності від ЦП також неоднозначні (від 8 до 80 на 100 000 населення). Різні автори однак щодо світової летальності ЦП: щорічно у світі від вірусних ЦП і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) помирає від 1 до 2 млн. осіб [4–11, 14, 18].

Відмінності у рівнях смертності між регіонами і країнами переважно зумовлені різним станом споживання у них алкоголю, його виду та якості, а також розповсюдженням вірусних гепатитів В і С [10–11, 14, 17–25].

За оцінками спеціалістів, захворюваність на ЦП в США становить 360 випадків на рік на 100 000 осіб, він є 11-ою причиною смерті населення (більш, ніж 30 000 смертей / рік) та однією із провідних причин смерті серед людей у віці понад 65 років. Водночас з 1980 року у цій країні спостерігалось зниження летальності від ЦП на 25 %, що пов'язано із зниженням споживання алкоголю, вакцинацією від гепатиту В, поширенням трансплантації печінки [18–19].

За іншими авторами [14], дані з поширеності та захворюваності на ЦП мізерні. Тим не менш, опосередковано припускають, що близько 0,1 % населення Європи страждає ЦП із показником 14–26 нових випадків на 100 000 осіб та, за оцінками, 170 000 смертей на рік. Однак, спостерігаються великі відмінності у летальності у розрізі країн ЄС: щорічно близько 0,1 % угорських чоловіків помирають від ЦП, порівняно з 0,001 % грецьких жінок.

ГЦК (що складає 70–90 % випадків первинного раку печінки) є п'ятою, найбільш поширеною причиною раку в Європі і одним з найсерйозніших наслідків ЦП. Європейські епідеміологічні дані свідчать, що 1–13 нових випадків ГЦК спричинює 1–10 смертей на 100 000 населення ЄС у рік. ВООЗ оцінює, що у країнах ЄС рак печінки спричинює приблизно 47 000 смертей на рік, що становить 1,8 % [14, 26].

В останні десятиліття ХХ-го ст. спостерігається значний градієнт відмінності у поширеності та смертності від ЦП на Сході і Заході Європи (рис. 1.3).

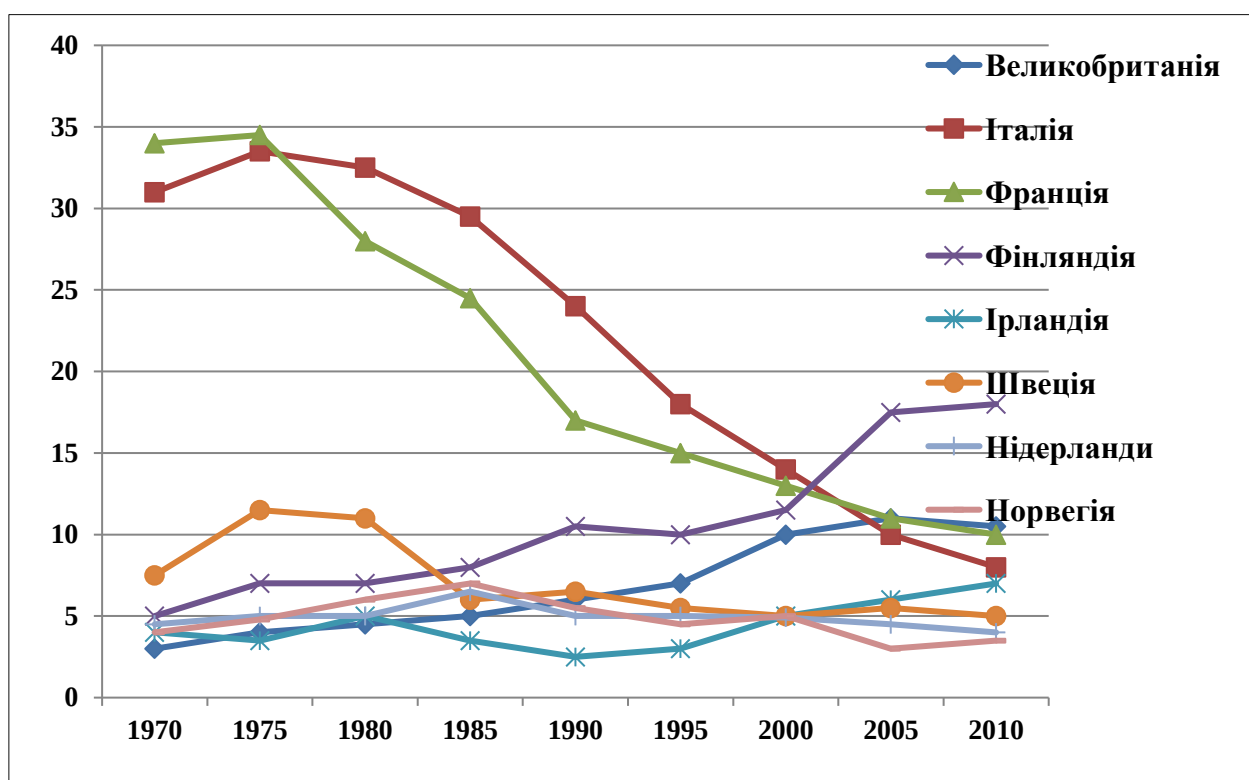


Рис. 1.3. Динаміка рівня стандартизованої смертності від ЦП у деяких європейських країнах за період 1970–2010 років [26]

Найвищий він у країнах Південно-Східної (Угорщині, Молдові, Словаччині, Словенії, Румунії) та Північно-Східної Європи. Окрім того, в останні роки ЦП став серйозною загрозою для здоров'я і у деяких Західноєвропейських країнах, таких як Сполучене Королівство та Ірландія, де за останні 10 років значно збільшилася смертність від ЦП [14, 26]. Саме у Великобританії захворювання печінки становлять 5-у поширену причину смерті з тенденцією до зростання на рівні 8–10 % на рік (рис. 1.4) [26].

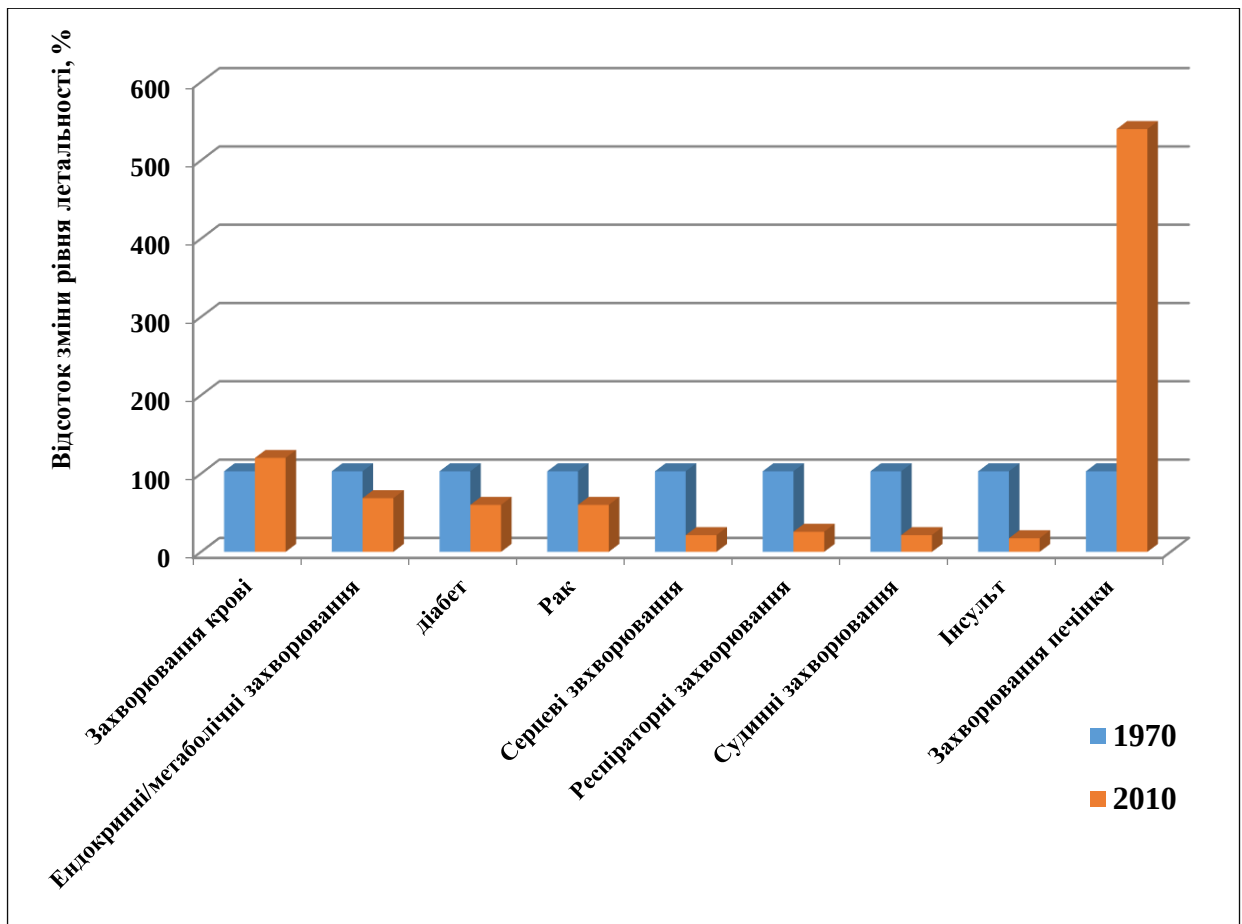


Рис. 1.4. Процентний рівень стандартизованої летальності (лікарняної смертності) осіб віком до 64 років у 2010 році відносно рівня 1970 року, який прийнятий за 100 % (Великобританія) [27]

Середньоєвропейський вік смерті від хвороб печінки складає 59 років, у порівнянні з 82–84-ма роками для хвороб серця, легень чи інсульту. За останні 10 років відбулося 5-кратне збільшення випадків ЦП в 35–55-річних. І все ж, на думку британських вчених [27], захворюваність і смертність від хвороб печінки значною мірою можна попередити збільшенням лікарів-гепатологів. Оскільки на даний час на захворювання печінки припадає 60 % усіх стаціонарних гастроентерологічних випадків із середньою тривалістю госпіталізації 30–90 днів та 25–30 % – нових амбулаторних звернень, а гепатологи становлять лише 15 % від загального числа гастроентерологів і то третина з них – спеціалісти з пересадки печінки у Великобританії [26–27].

Отже, захворюваність та поширеність цирозу і первинного раку печінки є ключем до розуміння тягаря хвороб печінки загалом. Вони є кінцевим етапом патології печінки і, таким чином, свідчать про пов'язану з ними смертність.

1.1.2 Особливості поширення цирозів печінки в Україні та Івано-Франківській області

В Україні серед причин смертності від хвороб органів травлення (виключаючи рак) ЦП займають перше місце (Денисюк В. І., 2009, Вірстюк Н. Г., Радченко О. М., 2010, Гаврилюк О. М., 2013).

Статистичні показники, представлені у табл. 1.1, демонструють, що найбільшу кількість зареєстрованих пацієнтів із ЦП на 100 000 населення в Україні було зафіксовано в 2015 р. – 150,1 осіб, враховуючи окуповані території України. Попередній пік захворюваності спостерігався у 2008 р. (146,5 осіб на 100 000 населення). Щодо кількості уперше діагностованих зареєстрованих пацієнтів, то сплески також спостерігались у ті ж роки: у 2008 р. – 36,2 осіб і у 2015 р. – 25,9 осіб на 100 000 тисяч населення відповідно.

Окрім того, найвища частка осіб, померлих у стаціонарі, у відсотковому співвідношенні до кількості, які вибули, тобто найвища лікарняна летальність від ЦП в Україні спостерігалася у 2013 та 2018 роках – 17,6 % та 17,34 % відповідно. А упродовж 2014–2017 рр. в Україні утримувався стабільно високий рівень цього показника, який знаходився у діапазоні 16,2 %–16,8 %, що дозволяє віднести цирози печінки до загрозливих для життя станів (табл. 1.1) [28–33].

Статистичні показники захворюваності на ЦП в Івано-Франківській області, представлені у табл. 1.2, демонструють, що найбільшу кількість зареєстрованих пацієнтів із ЦП на 100 000 населення було зафіксовано в 2013 р. – 128,4 осіб. Щодо лікарняної летальності в області, то найвище значення її показника спостерігалось у 2012 році – 16,77%, а упродовж 2013–2017 рр. він утримувався у межах 13,73°%–15,48°%.

Кількість зареєстрованих хворих на цирози печінки в Україні

Роки	Кількість зареєстрованих пацієнтів на 100 тис. населення, осіб	Кількість уперше діагностованих зареєстрованих пацієнтів на 100 тис. населення, осіб	Кількість осіб, померлих в стаціонарі, в % до кількості, які вибули, %
1	2	3	4
2003	109,8	23,6	14,0
2004	117,6	27,4	14,3
2005	128,3	31,5	14,6
2006	131,8	31,3	14,7
2007	136,8	33,0	15,2
2008	146,5	36,2	14,9
2009	145,9	32,8	14,13
2010	143,8	29,8	13,85
2011	143,1	27,4	15,07
2012	144,7	28,0	17,06
2013	144,4	26,5	17,6
2014	136,9	24,3	16,8
2015	136,2 (150,1)	23,5 (25,9)	16,2
2016	134,4 (148,2)	22,6 (24,9)	16,7
2017	133,0 (146,8)	22,4 (24,7)	16,5
2018	-	-	17,34

**Кількість зареєстрованих хворих на цирози печінки в Івано-
Франківській області**

Роки	Кількість зареєстрованих пацієнтів на 100 тис. населення, осіб		Кількість уперше діагностованих зареєстрованих пацієнтів на 100 тис. населення, осіб		Кількість осіб, померлих в стаціонарі, в % до кількості, які вибули, %	
	абс.		абс.		абс.	
1	2	3	4	5	6	7
2004	1070	100,6	296	27,8	97	9,86
2005	1165	108,9	325	30,4	118	10,48
2006	1193	111,1	322	30,0	135	11,03
2007	1216	112,8	327	30,3	140	9,89
2008	1319	122,0	425	39,3	148	9,71
2009	1317	121,4	384	35,4	121	9,49
2010	1344	123,5	345	32,0	107	8,43
2011	1340	122,8	291	26,7	147	12,61
2012	1390	127,0	328	30,0	104	16,77
2013	1409	128,4	294	26,8	160	14,51
2014	1404	127,8	294	26,8	195	15,45
2015	1326	120,6	251	22,8	167	13,73
2016	1270	115,6	236	21,7	166	14,29
2017	1251	113,9	219	19,9	194	15,48
2018	-	-	-	-	175	12,54

1.1.3 Етіологічні особливості цирозів печінки

За даними багатьох авторів [1–11, 14–18, 20–25, 34–41], причинами розвитку ЦП є:

- хронічний вплив вірусів В, С, D;

- тривале вживання алкоголю;
- вплив токсичних речовин (хлорвмісні розчинники, інсектициди), деяких ЛЗ (метотрексат, циклофосфамід, аміодарон тощо);
- аліментарна недостатність (дефіцит білків, вітамінів, ліпофакторів);
- порушення обміну окремих речовин: заліза (гемохроматоз), міді (хвороба Коновалова–Вільсона), дефіцит 1-антитрипсину;
- тривалий внутрішньо- і позапечінковий холестаз (хвороба жовчовивідних шляхів), порушення венозного відтоку з печінки (синдром Бадда–Кіарі, констриктивний перикардит) [35–41].

Доведено, що у 80 % випадків ГЦК – це цироз-рак печінки. 5-тирічне виживання після вперше діагностованого ЦП складає 50–60 %, після першого прояву ускладнень – цей показник різко знижується до 5 % [39, 41].

За оцінкою експертів ВООЗ [42], у світі вірусними гепатитами В і С інфіковано по 1 млрд. людей, на хронічну форму цих хвороб страждають 400 і 180 млн. осіб, щороку помирають – 500–700 і 350 тис. осіб відповідно. Надзвичайно складна ситуація спостерігається із захворюванням на вірусний гепатит С, проти якого не існує вакцини і який має безсимптомний перебіг з подальшим розвитком хронічного процесу у більш як 80 % пацієнтів. За даними науковців [1, 6, 10–11, 14–15, 39], на сьогодні спостерігається пандемія вірусного гепатиту С, яка за масштабами та кількістю інфікованих в 4–5 разів перевищує хворих на ВІЛ-інфекцію. А відсутність в Україні невідкладних комплексних заходів, спрямованих на боротьбу з вірусними гепатитами В і С, призведе до значного підвищення рівня захворюваності та смертності [42].

Етанол є загальновизнаним гепатотоксином. Він проявляє на гепатоцити як пряму дію, перш за все на їх мембрани, так і опосередковану – внаслідок метаболічних порушень. Індукція мікросомальної етанолокислюючої системи може сприяти утворенню з багатьох ендогенних субстратів потенційно канцерогенних сполук та посилювати гепатотоксичність екзогенних речовин [1, 43–45].

Однак особливо небезпечним чинником розвитку ЦП є вживання алкоголю хворими, інфікованими вірусами гепатиту, що підвищує ризик захворюваності на ЦП у 10 разів. За результатами обстеження хворих на алкогольну хворобу печінки доведено, що серед причин її прогресування є продовження вживання алкоголю, активація запального процесу, розвиток автоімунних реакцій, наявність внутрішньопечінкового холестазу, порушення в системі пероксидації ліпідів – антиоксидантного захисту, розвиток метаболічної інтоксикації, що спричиняють наростання клініко-біохімічних порушень від стадії стеатозу печінки через алкогольний гепатит до цирозу печінки (Вірстюк, 2010) [1, 46–48].

Дослідження останніх років довели, що печінка є органом-мішенню при метаболічному синдромі. Відповідно до даних ВООЗ (2013) [49], майже 1,7 млрд. мешканців планети вже мають надмірну масу тіла, а, за прогнозами, до 2025 року від ожиріння потерпатимуть майже 40 % чоловіків та 50 % жінок.

При наростанні хронічної серцевої недостатності зміни функціонального стану застійної печінки розвиваються у 61,1 % випадків серед хворих з порушеннями гуморального і клітинного імунітету, що супроводжується розвитком системної запальної відповіді і появою у крові антинуклеарних антитіл з розвитком метаболічної інтоксикації [50].

Доведено, що у 68,7 % хворих на псоріатичний артрит спостерігається ураження печінки у вигляді реактивного гепатиту, у 12,3 % з них характерним є розвиток внутрішньопечінкового холестазу [1].

На ЦП хворіють переважно особи чоловічої статі працездатного віку (у 2 рази частіше зустрічається у чоловіків віком понад 40 років) [35].

1.2 Клінічні та інші особливості перебігу цирозів печінки

З часу інфікування до появи перших клінічних або лабораторних ознак ЦП проходить від 10 до 20 років. Найшвидше хронічний гепатит прогресує у ЦП в осіб, які мають маркери вірусів В і D або вірусів В та С. Найбільш цирозогенним є HCV-генотип 1b [34–35, 41, 51–52].

ЦП вірусної етіології характеризується тривалим перебігом із різними темпами прогресування, повторними загостреннями, що виникають спонтанно або під впливом провокуючих факторів. Виділяють два варіанти вірусного ЦП: ранній, що розвивається після гострого гепатиту, і пізній – після тривалого латентного періоду. Проміжним варіантом можна вважати ЦП після тривалого хронічного гепатиту, зумовленого вірусом В або С. Незалежно від варіанта розвитку клінічна картина в періоди загострень нагадує гостру фазу вірусного гепатиту: жовтяниця, астеновегетативний і диспепсичний синдроми, лихоманка. Жовтяниця при вірусному ЦП помірна, але стійка, є гіпербілірубінемія. Окрім гістологічних досліджень, показником ЦП є тромбоцитопенія – маркер фіброзу та несприятливий прогностичний маркер ЦП за відсутності клінічних та лабораторних критеріїв [3–4, 34–35, 41].

Для ЦП вірусної етіології характерні системні позапечінкові прояви: виявляються виражені функціональні і дистрофічні зміни внутрішніх органів. Дистрофія міокарда проявляється серцебиттям, розширенням межі серця вліво, глухістю тонів, задишкою; наявний гіперкінетичний тип гемодинаміки. Значні зміни можуть відбуватися в нирках (гепаторенальний синдром): розвивається порушення функції нирок без виражених анатомічних змін. У разі вираженого порушення функції нирок може розвиватися хронічна ниркова недостатність. Її поява може прискорюватися такими факторами, як кровотеча з розширених вен стравоходу, шлунку, повторні пункції при асциті, застосування діуретиків, інтеркурентні інфекції. У багатьох хворих на ЦП має місце збільшення селезінки і гіперспленізм, які проявляються анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією (табл. 1.3).

Нерідко при ЦП розвивається рефлюкс-езофагіт, що зумовлений підвищенням внутрішньочеревного тиску за рахунок асциту і закидом вмісту зі шлунку в стравохід. Він може трансформуватися в гастрофагеальну рефлюксну хворобу. Дуже часто при ЦП розвивається хронічний гастрит, що проявляється тупими болями в епігастрії після їди, нудотою, відчуттям важкості в епігастральній ділянці, відрижкою, зниженням апетиту [3–4].

Характеристика основних ознак та вигляду пацієнтів із ЦП

№	Основні ознаки ЦП	Характерний вигляд хворих із ЦП
1	Кровотеча з ясен, носа	Змарніле обличчя;
2	Погіршення стану здоров'я, поява субіктичності, іктеричності шкіри після прийому ЛЗ, інсоляції, вживання алкоголю;	Нездоровий субіктичний колір шкіри;
3	Субфебрильна температура;	Яскраві губи;
4	Гемороїдальні кровотечі, легке утворення синців, особливо на бокових поверхнях гомілок, стегон, ліктьових згинах рук;	Випнуті виличні кістки;
5	Поява «судинних зірочок» на верхній половині тулуба, обличчі;	Еритема виличної ділянки;
6	Ущільнений фестончастий край печінки;	Розширення капілярів шкіри обличчя;
7	Поява асцити, варикозне розширення вен стравоходу;	Збільшений живіт (унаслідок асцити);
8	Тромбоцитопенія;	Атрофія мускулатури (тонкі кінцівки);
9	Активність АсАТ перевищує активність АлАТ;	Розширення вен черевної і грудної стінок;
10	Зниження рівня альбуміну;	Набряки нижніх кінцівок.
11	Подовження протромбінового часу;	
12	Зниження показників проконвертину;	
13	Зниження показників холінестерази;	
14	Збільшення γ -глутатіонтрансферази.	

У 10–20 % хворих на ЦП виявляються виразки шлунку і дванадцятипалої кишки за відсутності або слабкої вираженості больового синдрому. Часто ці виразки вперше проявляються симптоматикою кровотечі. Значні зміни при ЦП відбуваються в ендокринній системі. Майже у 50 % хворих виявляються порушення вуглеводного обміну у вигляді зниження толерантності до вуглеводів, що супроводжується підвищенням умістом у крові інсуліну. У 10–12 % хворих через 5–7 років після появи очевидних симптомів ЦП розвивається клінічно виражений цукровий діабет [3–4, 53–55].

При декомпенсованому ЦП порушується функціональний стан статевих залоз у чоловіків, що проявляється зниженням умісту в крові тестостерону, підвищенням естрогенів, пролактину, глобуліну. Клінічно ці зміни проявляються гіпогонадізмом (атрофія яєчок, статевого члена, зменшення вираженості вторинних статевих ознак, статева слабкість), гінекомастією, фемінізацією. У жінок патологія статевої системи виражається в порушенні менструального циклу, атрофії грудних залоз, зниженні статевого потягу. Порушення функціонального стану наднирників проявляється гіперальдостеронізмом, що сприяє розвитку асцити у хворих [3–4, 53–56].

Ураження центральної нервової системи проявляється симптомами токсичної енцефалопатії, що характеризується астеною, порушенням сну (сонливість удень, безсоння вночі), зниженням пам'яті, головними болями, парестезіями в руках і ногах, тремтінням пальців рук, апатією, байдужістю до навколишнього. Крайній прояв печінкової енцефалопатії (ПЕ) – печінкова кома (ендогенна, екзогенна, мінеральна або змішана). Зазначений стан розвивається внаслідок печінковоклітинної недостатності і порто-системного шунтування венозної крові та є ускладненням цирозу печінки. Основні ускладнення ЦП подано на рис. 1.5 [4, 53–60].

Білоруський професор Н. Н. Силивончик в методичних рекомендаціях «Лікування ускладнень цирозу печінки» (2000) на основі 20-літнього досвіду роботи та спостережень більше 300 хворих з декомпенсованим цирозом серед

ускладнень виділяє найбільш специфічні – кровотеча із варикозних вен стравоходу та шлунку, асцит, портосистемна енцефалопатія [57].



Рис. 1.5 Основні ускладнення, які можуть розвиватися у хворих на ЦП

Градувати тяжкість перебігу ЦП, а, отже, прогнозувати стан хворого, інтенсивність і вибір лікувальних методів прийнято за шкалою Чайлд-П'ю (табл. 1.4). Кожна ознака в класі А оцінюється в 1 бал, В – 2 бали, С – 3 бали. Процес при 5–6 балах вважається компенсованим, 7–9 – субкомпенсованим, 10–15 – декомпенсованим. Найчастіше ускладнення бувають в термінальній стадії, яка за системою оцінки тяжкості ЦП відповідає класу С. Більша частина осіб із ЦП (50–70 %) має варикозне розширення вен стравоходу і шлунку, яке розвивається упродовж 10–12 років у 90 %. В 1/3 хворих є один чи декілька епізодів кровотечі через розрив варикозних вен. Кровотечі – драматичні ускладнення з високою летальністю: близько 30–50 % хворих після першого епізоду помирають, 1/3 із них – у перший тиждень; 70 % епізодів кровотечі зупиняються спонтанно. Ризик розвитку повторної кровотечі пацієнтів, які вижили, дуже високий і залежить від класу тяжкості ЦП: в 1-й рік рецидив спостерігається у 28 % осіб з класом А, 48 % – В, 68 % – С. Пік рецидивів – 1-й тиждень, а висока небезпека зберігається до 2-3-го місяців.

Шкала тяжкості стану хворого на ЦП за Чайлд-П'ю (Child-Pugh)

Параметри	Оцінка		
	1 бал	2 бали	3 бали
Асцит	немає	помірний	виражений
Енцефалопатія	немає	I-II ст.	III-IV ст.
Сиворотковий альбумін (г/л)	> 35	28-35	< 28
Сиворотковий білірубін (мкм/л)	< 34	34-51	< 51
При первичному біліарному цирозі	< 68	68-169	> 169
Протромбіновий індекс	70	70-40	< 40
Клас А	5-6 балів		
Клас В	7-9 балів		
Клас С	10-15 балів		

У пацієнтів з варикозно розширеними венами стравоходу першочерговими є завдання: профілактики першої та повторних кровотеч, лікування гострого епізоду кровотечі. Для їх вирішення в останні 15 років у світі використовують наступні методи: медикаментозна терапія; балонна томпонада: зонд Sengstaken-Blakemore, зонд Linton-Nachlas; ендоскопічні методи: склеротерапія, облітерація, лігування; хірургічні методи: прошивання варикозних вен, портосистемне шунтування (декомпресійні портокавальні анастомози), неселективні, селективні, трансекція стравоходу, трансплантація печінки; трансюгулярний внутрішньопечінковий портосистемний шунт (TIPS) [53–62].

Асцит – часте ускладнення ЦП, що свідчить про його декомпенсацію. Він розвивається у 50 % хворих упродовж 10 років після встановлення діагнозу ЦП. 50 % з них, які приймають діуретики, переживають 2-річний

термін і лише 50 % пацієнтів, резистентних до медикаментозної терапії, живуть більше 6 місяців. Можливі методи лікування хворих із асцитом: обмеження прийому натрію, постільний режим, прийом діуретиків, серійні парацентези, перитонеовенозний шунт, портосистемне шунтування [53–62].

Портосистемна енцефалопатія – це синдромокомплекс потенційно оборотних психічних і неврологічних проявів на тлі ЦП (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Фактори, що провокують печінкову енцефалопатію у хворих на ЦП

Фактори	Механізми
Навантаження харчовим білком Закреп Шлунково-кишкові кровотечі Інфекції Переливання крові Азотемія Гіпокаліємія	Підвищена продукція аміаку
Системний алкалоз	Підвищена дифузія аміаку через гемотоецефалічний бар'єр
Дегідратація: органічні рідини, діуретичний ефект, збитковий парацентез, діарея Артеріальна гіпотензія: кровотеча, периферична судинна дилатація, артеріальна гіпоксемія, анемія	Зменшення метаболізму токсинів внаслідок гіпоксії печінки
Прийом бензодіазепінів	Активація центральних ГАМК-бензодіазепінових рецепторів
Прийом інших психотропних препаратів	Приєднання ефекту депресії центральної нервової системи
Портосистемне шунтування: спонтанне, хірургічне	Зменшення печінкового метаболізму внаслідок шунтування портальної крові
Прогресування пошкодження паренхіми печінки: розвиток гепатомі, приєднання гострого гепатиту (вірусного, алкогольного, медикаментозного)	Зменшення печінкового метаболізму токсинів внаслідок зниження функціональних резервів печінки

ПЕ виявляється у 70–80 % хворих, включаючи випадки, коли відхилення від норми визначалися лише психометричними тестами [53–67].

Отже, головні передумови загибелі пацієнтів при ЦП – печінкова кома і кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Усунення причин, які сприяють прогресуванню захворювання і виникненню декомпенсації, покращує прогноз і збільшує тривалість життя хворого (Вірстюк Н.Г., 2010).

1.3 Вітчизняні та закордонні підходи до лікування хворих на цирози печінки різної етіології

ЦП належить до хвороб, лікування яких на практиці переважно симптоматичне чи стосується тільки ускладнень, оскільки у більшості випадків для етіотропної та патогенетичної терапії вже є запізно. Режим і лікувальні заходи у хворих на ЦП визначаються етіологічними факторами, ступенем активності та компенсації, наявністю системних ускладнень і супутніх захворювань (Свідницький А.С., 2007).

В Україні підходи до лікування пацієнтів прописані у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на ЦП, регламентовано наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. Відповідно до нього лікування хворих на ЦП компенсований (клас А за Чайльдом-Пью) повинно починатися з виключення алкоголю і гепатотоксичних факторів, дотримання дієти № 5 або № 5а (при диспепсичному синдромі). Хворим з компенсованими та неактивними формами ЦП медикаментозне лікування, як правило, не призначається. При вірусному цирозі В і С у HBV-DNA- та HCV-RNA-позитивних хворих відповідно проводять противірусне лікування з метою покращення вірусологічних та біохімічних показників, стабілізації процесу та попередження ускладнень. При алкогольних ЦП – повна відмова від алкоголю. При первинному біліарному цирозі – використання ЛП урсодезоксихолевої кислоти (тривалий час), при наявності свербіжу – ЛП, що зв'язують жовчні

кислоти у кишечнику, препарати кальцію, метаболіти [68]. Хворі повинні дотримуватися дієти з обмеженою кількістю білка (0,5 г/кг маси тіла) і солі. Вимоги до терапії хворих на субкомпенсований і декомпенсований ЦП (клас В, за Чайльд-Пью), а також лікування ускладнень подано у табл. 1.6.

Таблиця 1.6

Терапія хворих на субкомпенсований/декомпенсований ЦП і ускладнень

Проблема	Підходи до лікування
1	2
Базисна терапія	Гепатопротектори: • рослинні гепатопротектори (1–2 міс.), • препарати есенціальних фосфоліпідів (1–2 міс.), • метаболітні гепатопротектори (1–2 міс.). Ферментні препарати – при хронічному панкреатиті та екзокринній панкреатичній недостатності.
При наявності набряково-асцитичного синдрому	Сечогінні у вигляді монотерапії або комбінованого призначення. Позитивний діурез не повинен перевищувати 500 мл за добу. При рефрактерному асциті – парацентез.
При бактеріальному асциті-перитоніті	Антибактерійні препарати
При наявності холестазу	Урсодезоксихолева кислота (1-2 міс.); ЛЗ кальцію і жиророзчинних вітамінів А, Е, Д, К
При портальній гіпертензії	Зниження портального тиску шляхом призначення β-адреноблокаторів або нітратів.
При печінковій енцефалопатії	Різде обмеження білку в раціоні до 40 г на день або навіть виключення білків тваринного походження; Інфузійна терапія; Пребіотики, антибіотики (для зменшення утворення аміаку в кишках); Препарати амінокислот (для стимулювання знешкодження аміаку в печінці та м'язах).

Продовж. табл. 1.6

1	2
При кровотечах з варикозних вен стравоходу та шлунку	Гормональні препарати; Гемостатична терапія, препарати крові; Інгібітори протонної помпи / H ₂ -гістаміноблокатори; Балонна тампонада (зондовим балоном Блекмора); Ендоскопічне лікування (накладання лігатур на венозні вузли, якщо кровотеча триває – склеротерапія); Видалення крові з ШКТ за допомогою промивання шлунку через зонд льодяним ізотонічним розчином хлориду натрію та очисних клізм; Хірургічне лікування (при неефективності консервативних засобів); Еферентні методи лікування.

Клінічний протокол медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гастроентерологія» (наказ МОЗ № 271) був прийнятий у 2005 році, переглядався 2014 р., проте на даний час він має ряд недоліків. Найбільш суттєві: протокол вміщує лише загальні фармакологічні групи ЛП, а не конкретні препарати за МНН, з рекомендованими дозами, формами випуску, умовами приймання у залежності від стану хворого, наявності супутнього і ускладнень основного захворювання. Тому для надання рекомендацій щодо його удосконалення було вивчено підходи до ФД хворим на ЦП, запропоновані провідними науковцями (табл. 1.7–1.8) [4–6, 34–35, 54, 69–73].

Таблиця 1.7

Схема лікування хворих на ЦП за професором Радченко О. М. [6]

Повна відмова від алкоголю та гепатотоксичних речовин (препаратів)		
Етіотропна противірусна терапія	За умов компенсації ЦП та доведеного вірусного походження	Інтерферони

Патогенетична проти-фіброзна терапія	Не розроблена. Даних доказової медицини немає	Глюкокортикостероїди, колхіцин, пригнічення активації зірчастих клітин (антиоксиданти, цитокіни, інгібітори синтезу колагену)
Симптоматична терапія	Зменшення портального тиску	β-Блокатори
	Асцит, набряки	Діуретики
	Холестатичний синдром	Урсодезоксихолева кислота
	Печінкова енцефалопатія	Лактулоза
Допоміжна терапія	Даних доказової медицини немає	Гепатопротектори
Лікування ускладнень	Шлунково-кишкові кровотечі	Кров, колоїдні замінники, гемостатичні препарати
	Інфекції (перитоніт)	Антибіотики
Хірургічне лікування		

Таблиця 1.8

Схеми ФТ хворих на ЦП за професорами Харченко Н. В., Бабаком О. Я.[5]

№ схеми	Лікарські засоби	Дозування і тривалість
1	2	3
1.	Противірусна терапія (L03A: пегінтерферон α-2a + ламівудин)	180 мкг 1 раз в тиждень + 100 мг 1 раз в день 3-6-12 місяців
	Гепатопротектори (A05B: есенціальні фосфоліпіди)	600 мг 3 рази в день 3-6 місяців
	Препарати метаболічної дії (J05A: адеметіонін)	400 мг 1 раз в день 1 місяць
	Антихолестатичні препарати (C03: урсодезоксихолева кислота)	250 мг 3 рази в день 3-6 місяців

1	2	3
	Діуретики (спіронолактон + фуросемід)	50 мг 2 рази в день + 20-40 мг 1 раз в день Пожиттєво
	Детоксикаційна терапія (лактолоза)	10 мл 2-3 рази в день Пожиттєво
	Корекція диспепсії (панкреатин 8000 ОД)	1 капс. 3 рази в день При потребі
	Корекція дисбактеріозу	При потребі
2.	Противірусна терапія (L03A: пегінтерферон α -2a + рибавірин)	180 мкг 1 раз в тиждень + 400 мг 2 рази в день 3-6-12 місяців
	Гепатопротектори (A05B: есенціальні фосфоліпіди)	600 мг 3 рази в день 3-6 місяців
	Препарати метаболічної дії (J05A: адеметіонін + α -ліпоєва кислота)	400 мг 1 раз в день + 300 мг 2 рази в день 1 місяць
	Антихолестатичні препарати (C03: урсодезоксихолева кислота)	250 мг 3 рази в день 3-6 місяців
	Діуретики (спіронолактон + фуросемід)	100 мг 2 рази в день + 20-40 мг 1 раз в день Пожиттєво
	Детоксикаційна терапія (лактолоза)	10 мл 2-3 рази в день Пожиттєво
	Корекція диспепсії (панкреатин 8000 ОД)	1 капс. 3 рази в день При потребі
	Корекція дисбактеріозу	При потребі
3.	Гепатопротектори (A05B: есенціальні фосфоліпіди)	600 мг 3 рази в день, потім 300 мг 1 раз в день Пожиттєво

1	2	3
	Препарати метаболічної дії (J05A: адеметіонін + аргінін глутамат)	400 мг 1 раз в день + 1 г в добу 1 місяць
	Антихолестатичні препарати (C03: урсодезоксихолева кислота)	250 мг 3 рази в день Пожиттєво
	Діуретики (спіронолактон + фуросемід)	100 мг 2 рази в день + 40 мг 1 раз в день Пожиттєво
	Детоксикаційна терапія (лактолоза + ентеросорбент)	10 мл 2-3 рази в день + 10 г 2 рази в день Пожиттєво
	Корекція диспепсії (панкреатин 8000 ОД)	1 капс. 3 рази в день Пожиттєво
	Корекція дисбактеріозу (антидіарейні мікробні препарати)	2 флак. 2 рази в день Пожиттєво

Окрім вітчизняних підходів до лікування хворих на ЦП, нами були вивчені закордонні рекомендації та протоколи лікування. Так, у методичних рекомендаціях: «Лікування ускладнень цирозу печінки» [58] зазначено:

- *Портальна гіпертензія і кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і шлунку.* 1. Використовувати комбінацію вазоактивних ЛЗ якомога раніше, бажано ще під час транспортування в клініку, ендоскопічні процедури. 2. Можливе застосування октреотиду, вазопресину в комбінації з нітрогліцерином. Вазопресин спочатку вводять внутрішньовенно (протягом 20 хв) в дозі 20 ОД на 100 мл 5 % розчину глюкози, після чого переходять на повільне вливання, вводячи ЛЗ упродовж 4–24 год зі швидкістю 20 ОД/год до повної зупинки кровотечі. Поєднання з гліцерил-тринітратом дозволяє зменшити вираженість системних побічних проявів вазопресину. Октреотид вводиться болюсно в дозі 25–50 мкг, потім – шляхом тривалої інфузії 25-50 мкг/год (до 2-5 днів). 3. Ендоскопічне лігування або склеротерапія – тактика

вибору при гострих кровотечах з вен стравоходу. Ендоскопічне лікування повинно бути виконане упродовж 12 год від початку кровотечі. 4. Всім пацієнтам необхідно профілактично призначити антибіотики широкого спектру дії. 5. При неефективності ендоскопічних і медикаментозних методів лікування рекомендується накладення TIPS. Первинна профілактика кровотеч проводиться у хворих на ЦП класів А і В за Child–Pugh і / або при портальній гіпертензивній гастропатії. Для цього використовують неселективні β -адреноблокатори (пропранолол, надолол), які дозволяють знизити ризик першої кровотечі приблизно на 30–40 %. Дози пропранололу коливаються від 80 мг/добу всередину (початкова) до 320 мг/добу (максимальна).

- *Асцит.* Якщо призначення сечогінних ЛЗ не призводить до зменшення асциту, його називають резистентним (10 % випадків в усіх осіб з ЦП та асцитом, виживання упродовж 1 року $\leq$ 50 %). До його діагностичних критеріїв відносяться: тривалість лікування – інтенсивна терапія сечогінними ЛЗ (максимальні дози антагоністів альдостерону 400 мг/добу, фуросеміду 160 мг/добу) упродовж 1 тижня при дотриманні дієти з вмістом солі до 5,2 г/добу; відсутність відповіді на лікування – зниження маси тіла менше 0,8 кг кожні 4 дні; ранній рецидив; ускладнення після прийому діуретичних ЛЗ. Препаратом вибору для антибактерійної терапії є антибіотик з групи цефалоспоринів III покоління цефотаксим – у дозуванні по 2 г кожні 8 год упродовж 5–7 днів (ефективний у 90 % випадків). Також показані цефтріаксон, цефоніцид. Альтернативний метод – комбінація 1 г амоксициліну і 0,2 г клавуланової кислоти кожні 6 год (ефективний у 85 % осіб). Застосування офлоксацину 400 мг 2 рази на день перорально у хворих з неускладненим перебігом спонтанного бактеріального перитоніту (СБП) так само ефективно, як і цефотаксиму внутрішньовенно. Хворим, що отримували з профілактичною метою хінолони, призначають цефотаксим. Призначення альбуміну в дозі 1,5 г/1 кг маси тіла в день постановки діагнозу та 1 г/кг упродовж наступних 3-х днів дозволяє знизити летальність, зумовлену розвитком гострої ниркової недостатності, з 30 до 10 %. Профілактику антибактерійними ЛЗ здійснюють і у випадку

кровотечі з верхніх відділів ШКТ незалежно від наявності або відсутності асцити. ЛЗ вибору у цих пацієнтів є норфлуксацин у дозі 400 мг 2 рази на добу per os або через назогастральний зонд упродовж щонайменше 7 днів.

- *Печінкова енцефалопатія.* Загальні принципи лікування: 1. Елімінація етіологічного фактору (при алкогольному цирозі). 2. Елімінація пускових і обтяжливих факторів ПЕ (зупинка кровотечі, корекція гіповолемії, підтримання кислотно-лужного і електролітного балансу, ліквідація інфекції). 3. Санація кишечника застосуванням високих клізм (для видалення азотовмісних субстанцій), краще з лактулозою (300 мл на 700 мл води). 4. Дієта (обмеження надходження білка з їжею). 5. Медикаментозна терапія: лактулоза (2–3 рази на добу, дозування індивідуальне), рифаксимін (добова доза 1200 мг упродовж 1–2 тижнів), L-орнітин-L-аспартат (20–30 г на добу упродовж 7–14 днів з подальшим переходом на пероральний прийом 9–18 г на добу, можлива комбінація внутрішньовенного та перорального способів застосування). При побічній дії бензодіазепінів – призначають антагоніст бензодіазепінових рецепторів – флумазеніл (внутрішньовенно струминно в дозі 0,2–0,3 мг, потім крапельно 5 мг/год, після поліпшення стану – пероральний прийом 50 мг/добу). Для корекції амінокислотної рівноваги показано ентеральне або парентеральне застосування ЛЗ амінокислот у дозі – 0,3 г/кг/добу.

- *Гепаторенальний синдром.* Лікування хворих з проводиться на тлі тривалої ФТ печінкової недостатності. ЛЗ вибору є системні вазоконстриктори і плазмозамінники. Альбумін призначають по 1 г/кг у перший день, потім 20–40 г/день, мідодрин – перорально в дозі 2,5–7,5 мг (максимальна 12,5 мг) 2 рази на день у комбінації з підшкірним введенням октреотиду 100 мг 2 рази на день (максимальна доза 200 мг). Разом з альбуміном може застосовуватися також норадреналін 0,5–3 мг/год внутрішньовенно через інфузоматор або дофамін 100 мг за 12 год. Тривалість лікування 1–2 тижнів, мета – зниження рівня сироваткового креатиніну нижче 1,5 мг/л. Для профілактики гепаторенального синдрому при СБП призначають альбумін у дозі 1,5 г/1 кг маси тіла внутрішньовенно в день постановки діагнозу, а через 48 год – 1 г/кг. Він

знижує частоту розвитку гепаторенального синдрому з 30 до 10 %. Призначення пентоксифіліну 400 мг 2–3 рази на день перорально протягом місяця у хворих алкогольним гепатитом зменшує частоту синдрому та летальність з 35 і 46 % до 8 і 24 % відповідно.

- *Дилуційна гіпонатріємія.* Рекомендовано обмеження введення рідини до 1 л на добу, безсольова дієта, відміна діуретичних препаратів (рівень Na нижче 125 ммоль/л). У деяких випадках, що визначають індивідуально залежно від стану пацієнта, необхідна корекція гіпонатріємії.

Програма лікування хворих на ЦП за Окороковим А. Н. має вигляд [74]:

1. Етіотропне лікування.
2. Лікувальний режим, лікувальне харчування.
3. Покращення метаболізму гепатоцитів.
4. Зниження активності патологічного процесу і пригнічення аутоімунних реакцій (патогенетичне лікування).
5. Пригнічення синтезу сполучної тканини в печінці.
6. Лікування набряково-асцитного синдрому.
7. Лікування кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу і шлунку.
8. Лікування хронічної печінкової енцефалопатії.
9. Лікування синдрому гіперспленізму.
10. Лікування синдрому холестазу.
11. Хірургічне лікування.

ЛЗ, які рекомендовано використовувати для лікування осіб із ЦП за білоруським клініцистом Н. Н. Силівончиком [57] і які лягли в основу Клінічного протоколу Республіки Білорусь [75], згруповано у табл. 1.9.

Нами були проаналізовані підходи до лікування хворих на ЦП відповідно до британських та штатівських рекомендацій [56, 59, 61, 63–67]. Вони аналогічні до вітчизняних та рекомендацій пострадянських країн у концептуальній частині. Тобто основна мета лікування осіб із ЦП – симптоматичне зупинення погіршення стану хворого і попередження загрозливих для життя ускладнень, попередження раку печінки.

Рекомендована фармакотерапія пацієнтів із ЦП за Н. Н. Силівончиком

Препарат	Дози
Лікування гострої варикозної кровотечі	
Vasopressin	20 ОД повільно в/в болюсно за 20 хв., 0,3-0,6 ОД/хв при постійному введенні
Nitroglycerin	40-400 мкг/хв в/в при постійному введенні. Призначається в комбінації з вазопресином
Somatostatin	250 мкг в/в болюсно, 250-500 мкг/год при постійному введенні
Профілактичне лікування варикозних кровотеч	
Propranolol	80 мг / доба per os початкова доза, 320 мг / доба per os максимальна доза
Nadolol	20 мг / доба per os початкова доза, 240 мг / доба per os максимальна доза
Isosorbide mononitrate	20 мг per os
Isosorbide dinitrate	10-20 мг per os При переносимості доза підвищується
Лікування асцити	
Spironolacton	100-400 мг / добу однократний ранковий прийом
Furosemid	40-160 мг / добу однократний ранковий прийом
Лікування портосистемної енцефалопатії	
Lactulose sirop	30-60 мл сиропу в добу
Metronidasole	800 мг / доба 5-10 днів
Vancomycin	0,6-2,0 / доба 5-10 днів
Rifaximin	1200 мг / доба 5-10 днів
L-Ornithine-L-aspartate	20,0-40,0 в/в або 9-18,0 per os в добу 2 тижні, профілактично - 9,0 per os тривало (напр. 6 місяців)
Flumazenil	0,3 мг в/в початкова доза, потім титрується по 0,1 мг через 60 с, не перевищуючи сумарно 2,0 мг в добу

Однак детальний аналіз європейських та американських рекомендацій виявив і деякі відмінності. Насамперед вони стосуються детальних вказівок щодо корекції поведінки пацієнтів при встановленні діагнозу ЦП, адже саме спосіб життя хворого ці рекомендації вважають ведучим серед методів лікування ЦП. У них сказано: зупинка прогресування ЦП найперше потребує внесення змін у спосіб життя пацієнта. Це абсолютне виключення алкоголю і наркотиків; дотримання збалансованої дієти без недоїдання з достатнім вмістом білка і калорій з одного боку і нормалізація маси тіла при надмірній вазі – з іншого; часта їда невеликими порціями; регулярні фізичні вправи для зменшення атрофії м'язів; дотримання гігієни і проведення профілактичних щеплень (щорічна вакцинація від грипу при подорожах) для зниження ризику розвитку інфекцій; максимальне обмеження прийому будь-яких ЛЗ; профілактичний прийом полівітамінів з вмістом вітамінів D і K. Хворий повинен слідкувати за артеріальним тиском і за необхідності приймати ЛЗ для його зниження. Ці заходи допомагають сповільнити прогресування хвороби.

До недавнього часу вважалося, що печінка з цирозом не може бути вилікувана, бо більшість хвороб, які викликають утворення рубців в печінці (фіброз) довгострокові і спричиняють незворотні процеси. Однак недавні дослідження показали, що можливим є зцілення рубців і навіть ЦП, якщо подолати основні причини ЦП. Так, якщо ЦП спричинений вірусами В чи/і С – показана етіотропна антивірусна терапія; якщо ЦП спричинив аутоімунний гепатит – терапія на основі кортикостероїдних препаратів (преднізолон) або імунодепресантів; гемохроматозом можна керувати за допомогою кровопускання чи переливання крові, що дозволяють знизити рівень заліза.

Для успішного прогнозу необхідно якомога раніше почати лікування ускладнень ЦП. Для терапії портальної гіпертензії і кровотечі з варикозних вузлів рекомендоване використання бета-блокаторів (пропранололу) або нітратів, що зменшують ризик кровотечі і знижують її тяжкість. Інші методи припинення кровотечі: ендоскопія, склеротерапія, внутрішньопечінковий портосистемний стент-шунт для з'єднання двох вен: ворітної і печінкової.

Основні методи лікування асцити, периферичних набряків, СБП – обмеження вживання натрію; використання діуретиків (спіронолактон і фуросемід), антибіотиків (для пацієнтів з високим ризиком інфекції – доцільним є превентивний щоденний прийом антибіотиків), у важких випадках для відводу рідини з черевної порожнини можуть використовувати дренажні трубки. Процедуру необхідно повторювати кожні декілька тижнів.

Для терапії ПЕ, у першу чергу, показана лактулоза, яка діє не лише як проносне, але і допомагає організму видалити токсини. Можуть призначатися інші проносні засоби та / чи клізма.

Лікування кровотеч включає використання вітаміну К і плазми, строгий контроль інвазивних процедур (стоматологічних, гінекологічних).

Гепаторенальний синдром – це ниркова недостатність при хворобах печінки. Для більшості таких пацієнтів необхідна пересадка печінки. Загалом у всіх важких випадках розвитку ЦП показана трансплантація печінки.

Американські фахівці [56], окрім того, радять пожиттєво (або до пересадки) споживання урсодезоксихолевої кислоти у дозі 15 мг на кг ваги, яка, на їх переконання, здатна зупиняти прогресування деяких форм цирозу.

Лікування осіб із ЦП необхідно проводити у стаціонарі під наглядом лікаря-гепатолога, який повинен кожні півроку робити пацієнту тест на рак печінки і стежити за збільшенням вен як індикаторів початку кровотечі.

Отже, терапія осіб із ЦП за Клінічними рекомендаціями США і Великобританії не переобтяжена ЛЗ, а основний акцент зроблено на фармацевтичну опіку. У ній вбачаємо основну роль фармацевтів у подоланні проблеми хронічних хвороб печінки загалом і цирозу та ГЦК зокрема.

1.4 Інструменти щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки

З метою зниження показників захворюваності та летальності осіб від ЦП, підвищення якості терапії та життя пацієнтів в умовах обмежених

фінансових ресурсів ВООЗ рекомендує впровадження формулярної системи [76–78].

Це механізм запровадження принципу доказовості в щоденну медичну практику, реальний спосіб підвищення якості ФТ і доступності ЛЗ. Державний формуляр лікарських засобів України був складений за прикладом формулярів ВООЗ та Британського. Основні принципи створення цих формулярів забезпечують достовірність, незаангажованість, об'єктивність та доведеність інформації про ЛЗ, а саме, доведену клінічну ефективність за конкретними показаннями, доступність ЛЗ за наявністю на ФР та за фармакоекономічними показниками «вартість-ефективність». Власне, вказані властивості формулярів і дають змогу зробити МД, а саме ФТ, призначену кожним практикуючим лікарем в країні для кожного пацієнта, який звернувся в ЗОЗ, сучасною, раціональною та, як результат, – ефективною [79–86]. Тому включенню ЛЗ до соціально-економічних регулюючих переліків повинно передувати комплексне вивчення препаратів з метою вибору ефективніших, безпечніших та доступніших.

Сучасні економічні умови вказують на зростання зацікавленості у результатах комплексних клініко-економічних, маркетингових, фармакоекономічних досліджень, як з боку держави, так і з боку інших користувачів даної інформації, а саме: виробників медикаментів, лікарів, фармацевтів. Оскільки підвищення економічної ефективності системи ОЗ є в інтересах усіх її членів. В Україні практика проведення таких досліджень тільки набирає обертів, тоді як в європейських державах, США, Канаді ці дослідження стають обов'язковими для прийняття рішень в СОЗ. За рекомендаціями ВООЗ, в першу чергу такі дослідження застосовуються до ЛПІ для фармакотерапії розповсюджених та небезпечних хвороб [79–91].

За результатами опрацювання літературних джерел, до основних завдань сучасної гепатології необхідно віднести оптимізацію ФД пацієнтам із хронічними хворобами печінки на основі:

- вивчення складних патогенетичних ланок розвитку ХГ і ЦП,

- розробки нових діагностично-прогностичних критеріїв ранньої діагностики порушень функціонального стану печінки, несприятливого перебігу захворювання, розвитку фіброзу печінкової тканини, гепатоцелюлярної недостатності на ранніх стадіях,
- прогнозування розвитку ГЦК і її діагностика на доклінічних стадіях з метою проведення адекватного лікування,
- розробки і впровадження нових ефективних схем терапії із застосуванням вітчизняних ЛЗ та підвищення ефективності існуючих схем лікування,
- застосування диференційованих підходів до терапії з врахуванням етіології, патогенезу, стадії і активності хвороби, наявності супутньої патології для попередження її прогресування, розвитку ускладнень, зменшення інвалідизації і летальності, досягнення економічного ефекту.

Також встановлено, що вітчизняні рекомендації лікування хворих на ЦП і їх ускладнення є старішими (2005, 2014), загальними та потребують раціоналізації в частині фармацевтичного забезпечення даних осіб.

У світлі сказаного, значна роль у профілактиці та лікуванні хворих на ЦП повинна бути віддана фармацевтам, які безпосередньо контактують з пацієнтами, їх родичами та волонтерами. Оскільки закордонні підходи до ФД цій категорії хворих переконують у превалюванні корекції способу життя пацієнта над вживанням ЛЗ для забезпечення сприятливого прогнозу. Хоча і арсенал ЛЗ, схеми і способи вживання, а головне – фінансова їх доступність – потребують удосконалення в Україні.

Проте, в доступній літературі [92–95] відсутні дані про результати комплексної оцінки організаційно-економічної, маркетингової, законодавчо-правової, медико-соціальної та фармакоекономічної складових фармацевтичної допомоги пацієнтам із цирозами печінки різної етіології в Україні, що і зумовило актуальність даної роботи.

Результати опрацювання літературних джерел, представлені в розділі 1, знайшли своє відображення у публікаціях, поданих у табл. 1.10.

Оприлюднення результатів розділу 1

№ з/п	Назва публікації
Статті	
1.	Fediak I., Maksymenko O. Assessment of the frequency and rationality of prescribed medicines in patients with liver cirrhosis. <i>EUREKA: Health Sciences</i> . №1, 2021. P. 86–93
Методичні рекомендації	
2.	Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с.
Тези	
3.	Федяк І. О., Максименко О. В. Актуальність використання фармакоекономічного підходу до оптимізації лікування хворих на цироз печінки. <i>Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку</i> : матер. VI наук.-практ. конф., м. Харків, 22 листопада 2013 р. Харків: НФаУ, 2013. С. 96–107.
4.	Максименко О. В. Вивчення світового рівня смертності від цирозів печінки різної етіології. <i>Інновації в медицині</i> : матер. 85-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2016. С. 241.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДОЛОГІЧНА ОСНОВА ДИСЕРТАЦІЇ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування об'єктів та напрямків досліджень

Оптимізація фармацевтичної допомоги населенню в Україні відповідно до постулатів Належної аптечної практики, даних доказової медицини та фармакоекономіки – вимога сучасного рівня організації охорони здоров'я. Особливої ваги процес раціоналізації існуючої моделі ФД набуває тоді, коли мова йде про витратні захворювання із несприятливим прогнозом [31, 82].

Значну проблему для сучасної медицини становить фіброз і ЦП, адже з кожним десятиліттям суттєво зростає частота циротичних уражень печінки. Це пов'язують із ростом інфікування вірусами гепатитів В, С і D та надмірним вживанням алкоголю. Дана патологія призводить до значного зниження якості життя хворих, стійкої втрати працездатності, тому має не тільки загально медичне, а й соціальне значення. Як свідчать дані літературних джерел [1, 6, 34–36], на ЦП хворіють переважно особи чоловічої статі працездатного віку, у зв'язку з чим вивчення даної патології представляє як теоретичний, так і практичний інтерес. Адже за даними ВООЗ, ЦП є причиною 1,8 % всіх смертей в Європі. Приблизно 0,1 % європейського населення страждає на ЦП, що відповідає 14-26 новим випадкам на 100 000 населення / рік, або 170 000 летальним випадкам / рік. Суттєво впливає на показники летальності від ЦП пізнє звернення пацієнтів до лікарів, яке має місце в Україні, що призводить до розвитку ускладнень ЦП, несумісних із життям. [42].

Саме ускладнення ЦП мають велику клінічну значимість – вони визначають картину хвороби, її прогноз та кінець і складають основний предмет лікування. Своєчасна ФТ ускладнень ЦП (вторинна профілактика) істотно впливає на прогноз та якість життя пацієнтів із ЦП. А профілактика прогресування ХГ у ЦП (первинна профілактика) здатна зменшити відсоток

летальних наслідків. У вирішенні проблем прихильності до ФТ, комплаєнсу, попередження лікозалежних наслідків та корегування витрат на ФТ значна соціальна роль повинна бути відведена фармацевтам першого контакту, які, здійснюючи якісну фармацевтичну опіку, беруть участь у первинній та вторинній профілактиці розвитку ЦП та їх ускладнень.

Тому фармакоекономічне обґрунтування підходів щодо раціоналізації ФД хворим на ЦП різної етіології було своєчасною роботою. Для її виконання окреслено наступне коло завдань: проведення епідеміологічних досліджень захворюваності та летальності населення світу та України від ЦП; опрацювання міжнародних та вітчизняних рекомендацій, НПД щодо організації надання МД і ФД хворим на ЦП класу А і В за шкалою Чайлд-П'ю різної етіології у світі та в Україні; за даними реальної клінічної практики проведення КЕА призначеної лікарями ФТ пацієнтам із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у ЗОЗ за регіонами України; здійснення маркетингового аналізу ЛЗ, що згідно діючих НПД найчастіше використовувалися у симптоматичній ФТ хворих на ЦП; здійснення ФА раціональності застосування різних схем ФТ хворих на ЦП; розробка і проведення експертної оцінки Проєкту Протоколу фармацевта з попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на ХГ для попередження виникнення ЦП в осіб групи ризику. І як результат роботи – за даними систематизації проведених комплексних досліджень розробка концептуальної моделі удосконалення надання ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю.

Таким чином, до основних об'єктів дослідження були віднесені:

- законодавчі та НПД, які регулюють надання МД та ФД хворим на ЦП у світі та в Україні;
- епідеміологія ЦП в різних країнах світу та в Україні;
- система ФЗ хворих на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у розрізі регіонів України;
- сегмент вітчизняного ФР, на якому представлені ЛЗ, що використовуються у симптоматичному лікуванні ЦП;

- фармакоекономічна оцінка схем лікування ЦП й інформаційний супровід надання ФД хворим на ХГ та ЦП.

У межах об'єктів основними предметами дослідження стало: теоретичне підґрунтя та практичні аспекти організації надання ефективної ФД хворим на ЦП та їх ускладнення на засадах доказової медицини та фармакоекономіки.

Інформаційною базою дисертаційної роботи були дані:

- НПД, які регулюють надання МД та ФД хворим на ЦП в різних країнах світу та в Україні;
- наукові праці вітчизняних і зарубіжних учених і практиків, присвячені проблемам ФД пацієнтам із ЦП та їх ускладненнями;
- статистики щодо захворюваності та летальності від ЦП у світі та в Україні;
- Державного реєстру ЛЗ МОЗ України;
- Державних формулярів ЛЗ за роками видання;
- «Rx index – Довідника еквівалентності ЛЗ» (Україна, Rx index);
- Кокранівської бази;
- програмного комплексу «Аптека».

Вище зазначене обумовило такі напрямки досліджень:

1. опрацювання тенденцій захворюваності та летальності ЦП в Україні;
2. вивчення реального стану ФЗ пацієнтів із ЦП в умовах стаціонару ретроспективними методами КЕА;
3. вивчення стану вітчизняного ринку груп ЛЗ, рекомендованих для фармакотерапії ЦП і їх ускладнень;
4. здійснення ФА схем лікування хворих на ЦП і їх ускладнення;
5. розробка Проєкту Протоколу фармацевта з попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на ХГ для попередження виникнення ЦП в осіб групи ризику;
6. розробка концептуальної моделі удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В за даними систематизації проведених комплексних досліджень.

2.2 Методика проведення досліджень. Методи вирішення поставлених завдань

Загальна методика проведення досліджень складалася із п'яти основних блоків завдань, які представлені на рис. 2.1.

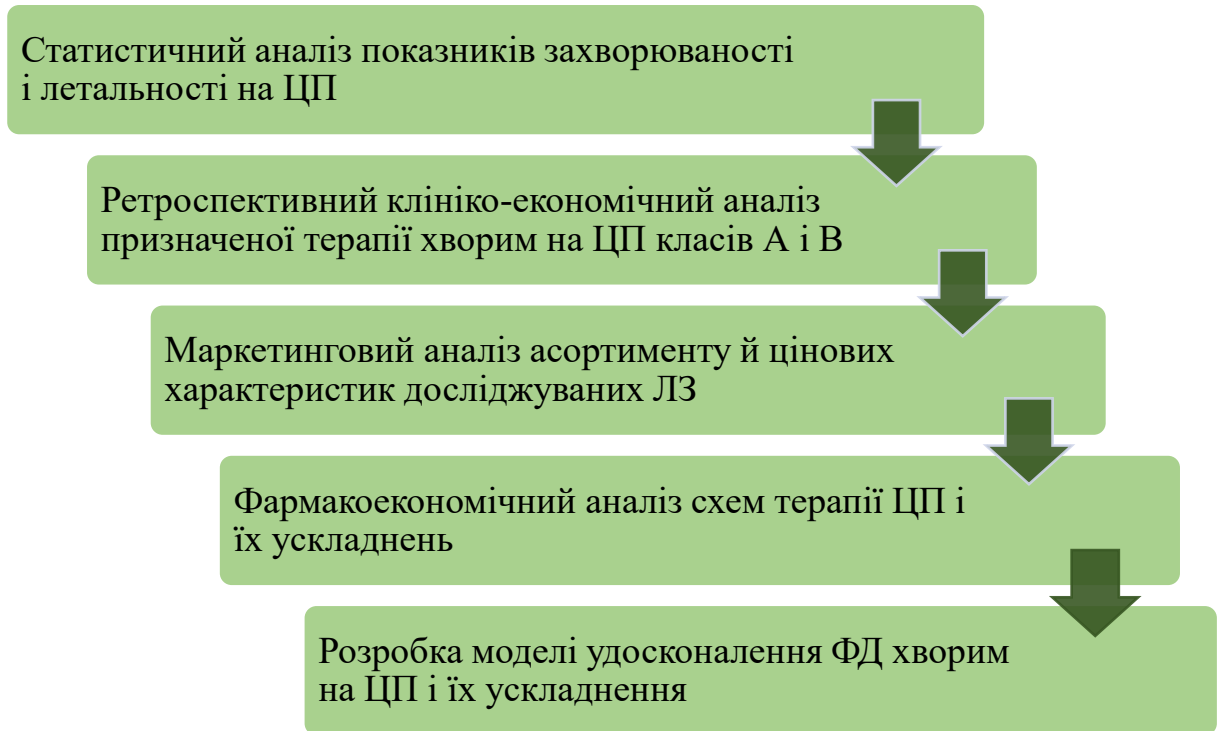


Рис. 2.1. Блок-схема проведення дисертаційних досліджень

Перший блок – вивчення проблематики ЦП у світі та в Україні і підходів до ФЗ хворих, що здійснювалося на основі аналізу даних фахової літератури.

Другий блок завдань склав проведення ретроспективного КЕА реальної клінічної практики лікарських призначень за аналізом медичних карт стаціонарних хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю та їх ускладнення. Було здійснено дослідження 754 вибірково отриманих медичних карт стаціонарних хворих форми № 003/о, з яких 746 належали пацієнтам із фіброзом та цирозом печінки (К 74), 6 – із алкогольним цирозом печінки (К 70), 2 – токсичним ураженням печінки (К 71). У вибірку медичних карт увійшли архівні документи із 9-ти ЗОЗ із 7-ми областей України за 2005–2009 рр., 2012–2016 рр. 2019–2020 рр.: КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»; КНП «Міська клінічна лікарня № 1» м. Івано-Франківська,

КНП «Київська міська клінічна лікарня №16»; Клініка ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків; КНП «Міська багатoproфільна лікарня № 18» Харківської міської ради; КНП «Вінницька міська клінічна лікарня № 1»; Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака; КНП «Луганська обласна клінічна лікарня» зі збереженням таємниці персональних даних хворих. У ретроспективі років проаналізовано соціально-демографічну характеристику пацієнтів із ЦП із зазначених медичних карт стаціонарних хворих. Для подальшого КЕА були відібрані листки призначень із медичних карт хворих за 2012–2020 рр. Здійснено ранжування призначених ЛЗ за частотою призначення, вартістю, раціональністю щодо чинних НПД зі стандартизації МД, регіональними підходами до їх використання, які вивчалися на прикладі ЗОЗ 1 (Івано-Франківська ОКЛ), ЗОЗ 2 (Вінницька МКЛ), ЗОЗ 3 (Харківська МКЛ). Аналіз виявив, що показники смертності населення від фіброзу і ЦП в областях дослідження регіональних особливостей щодо ФТ хворих на ЦП були на однаковому рівні.

Третій блок включав проведення 42-місячного моніторингу асортименту та ОБЦ ЛЗ груп Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02) вітчизняного ФР, які використовувались у фармакотерапії хворих на ЦП та їх ускладнення і, водночас, рекомендовані НПД, за період 01.01.2017 – 31.01.2019 рр. та 01.08.2019 – 31.12.2020 рр.

Четвертий блок завдань охоплював проведення ФА схем терапії ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю і їх ускладнення методами «аналіз загальної вартості захворювання» (визначення вартості 1 випадку лікування хворого на ЦП); «мінімізація витрат» (визначення найдоступніших ЛП для схеми підтримуючої ФТ ЦП); «вартість–ефективність» (ФТ хворих на ЦП, ускладнених асцитом, ПЕ); «вплив на бюджет» (вартість підтримуючої ФТ при порівняльному застосуванні оригінальних/інноваційних і генеричних ЛП) з

метою обґрунтування показників ефективності, безпеки, доступності ЛП для симптоматичної терапії хворих на ЦП і їх ускладнення.

П'ятий блок завдань передбачав обґрунтування та розробку Проекту Протоколу фармацевта з попередження захворювання і сприяння прихильності до ФТ хворих на ХГ для попередження виникнення ЦП, а також вивчення його адаптації у середовищі фармацевтів за результатами анкетування 100 працівників аптек Івано-Франківська. На цьому ж етапі на основі систематизації проведених досліджень здійснено розробку концептуальної моделі удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В.

Для виконання окреслених етапів було використано методи досліджень, які представлено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Перелік основних методів, використаних для проведення дослідження, та характеристика їх призначення

Метод	Призначення
1	2
Емпіричні (узагальнено-логічні)	
<i>Бібліографічний, спостереження, порівняння, аналізу, синтезу, системний</i>	Для вивчення НПД, наукових, методичних, аналітичних даних щодо визначення потреби у ФЗ лікування хворих на ЦП та їх ускладнень у світі та в Україні.
<i>епідеміологічні</i>	Для вивчення поширеності та летальності від ЦП
Клініко-економічні ретроспективні	
<i>Частотний аналіз, АТС/DDD-аналіз, ABC-аналіз, формальний VEN-аналіз, інтегрований ABC/VEN-аналіз</i>	Для оцінки частоти призначення лікарями вітчизняних ЗОЗ різних регіонів ЛЗ для ФТ хворих на ЦП за АТС-групами, МНН, ТН (частотний); структури споживання ЛЗ, рекомендованих для ФТ хворих на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю (АТС/DDD-аналіз); класифікації призначених ЛЗ і структури витрат на ЛЗ залежно від їхньої значущості за принципом Паретто (ABC-аналіз);

1	2
	раціональності призначених ЛЗ відповідно до чинних НПД за кількістю та витратами коштів на їх придбання у динаміці років та за регіонами України (формальний VEN-аналіз); якісної оцінка стану ФЗ хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю на стаціонарному рівні надання МД (інтегрований ABC/VEN-аналіз лікарських призначень хворим на ЦП).
Маркетингові	
<i>Моніторинг ринку ЛП, визначення їх коефіцієнтів доступності</i>	Для аналізу структури ФР і щомісячної динаміки ціни та показників соціально-економічної доступності ЛЗ, які рекомендовано для симптоматичної терапії ЦП і їх ускладнень
Фармакоекономічні	
<i>«Аналіз загальної вартості захворювання», «Мінімізація вартості», «Вартість–ефективність», «Аналіз впливу на бюджет»</i>	Для порівняння клінічних результатів і фінансових витрат схем ФТ хворих на ЦП та їх ускладнень для визначення їх переваг.
Науково-технічного прогнозування	
<i>Регресійного аналізу, експертної оцінки, структурно-логічного моделювання</i>	Для передбачення динаміки розповсюдженості, летальності ЦП; ціни DDD ЛЗ; для оцінки розділів розробленого Проєкту Протоколу фармацевта практичними працівниками; для розробки концептуальної моделі удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В.
Допоміжні	
<i>Соціологічний</i>	Для проведення анкетування фармацевтів.
<i>Статистичної обробки даних</i>	Для опрацювання результатів анкетування.
<i>Графічний</i>	Для ілюстрації одержаних результатів роботи.

Методи ретроспективного KEA – частотний аналіз, АТС/DDD-аналіз, АВС-аналіз, формальний VEN-аналіз, інтегрований АВС/VEN-аналіз – було використано при аналізі призначеної ФТ хворим на ЦП і їх ускладнення для усторонньої оцінки раціональності лікування стаціонарних хворих на ЦП класів А і В та їх ускладнень в Україні. Дані методи відображали різні сторони використання ЛП: частотний аналіз – характер призначення і застосування ЛЗ; АТС/DDD-аналіз – об'єм споживання ЛЗ, АВС-аналіз і формальний VEN-аналіз – економічні аспекти і якість ФТ [87–89, 92–94, 96–106].

Частотний аналіз ФТ – вид кількісного аналізу споживання ЛЗ, який дав можливість оцінити тенденції ФТ хворих на ЦП, відобразив факт призначення або не призначення ЛЗ та показав пріоритети лікарів та фінансові можливості хворих на ЦП у стаціонарних умовах у розрізі років та регіонів. Він був здійснений шляхом розподілу ЛЗ за частотою призначень за різними класифікаційними ознаками: ЛЗ за МНН (INN), ТН, АТС-класифікаційними групами [92–93, 97–98, 103–107].

АТС/DDD-метод був використаний для розрахунку фактичного споживання ЛП. Числовий показник споживання встановлених добових доз – NDDD (number of DDD) або DDDs – розраховували за формулою [102, 104–106, 108]:

$$NDDD = Q/DDD,$$

де DDD – певна добова доза, розрахована центром БООЗ;

Q – кількість препарату (величина, що враховує дозу, число одиниць ЛФ, кількість пацієнтів, які приймають певний препарат і тривалість його споживання у днях) і розраховується за формулою:

$$Q = \text{доза ЛЗ} \times \text{кількість одиниць ЛФ} \times \text{число пацієнтів} \times \text{дні прийому}.$$

При фармакоепідеміологічних дослідженнях, які проводили на стаціонарному етапі, результати було представлено у вигляді показника NDDD/100 ліжка / днів, який вказує на кількість встановлених добових доз ЛЗ на 100 ліжка / днів, та дає дані про частку пацієнтів із ЦП у стаціонарі, які одержали певний ЛЗ [102, 104–106, 108].

$$\text{NDDD} / 100 \text{ ліжко} / \text{днів} = (\text{NDDD} * 100) / (\text{кількість ліжко} / \text{днів}).$$

ABC-аналіз (activity-based-costing) – метод для оцінки структури призначень та витрат на ФЗ. За цим методом ранжували ЛЗ за частотою призначення та рівнем витрат від найбільших до найменших числових показників для оцінки найбільш пріоритетних та затратних ЛЗ. Розподіл здійснюється за принципом Паретто (група А – 80 % призначень / вартості ЛП, група В – 15 %, а група С – 5 %) [87–89, 92, 96–100, 103–107].

VEN-аналіз був здійснений за формальною ознакою залежно від наявності / відсутності ЛП у НПД України та міжнародних рекомендаціях:

- клас V – необхідні ЛП – ЛП, що були наявні в:

European Association for the Study of the Liver (EASL): Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (2010);

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL (2014);

Клінічній настанові «Цироз печінки та його ускладнення» (2017), які базується на даних доказової медицини,

а також присутні у Державному формулярі ЛЗ відповідних років призначень ЛП;

- клас E – важливі ЛП, які згадуються у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на ЦП (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. у редакції наказу № 638 від 10.09.2014 р.);
- клас N – інші ЛП, які не ввійшли до класів V і E [87–89, 94–100, 103–107].

Методи маркетингового дослідження [88–89, 98, 109–112] були використані для визначення стану і динаміки вітчизняного оптового ФР ЛП, рекомендованих для ФТ хворих на ЦП і їх ускладнення. Нестабільність економічної ситуації в Україні пояснює зміни ОВЦ на ЛП упродовж місяця. Тому був використаний метод щомісячного моніторингу за асортиментом, ОВЦ, показниками доступності ЛП досліджуваних груп [113–115]. Щомісячному моніторингу піддавалися дані ресурсу «Програмний комплекс «Аптека» (<http://pharmbase.com.ua/>) за період 01.01.2017 – 31.01.2019 рр. та

01.08.2019 – 31.12.2020 рр. Окрім того, використовували для опрацювання стан реєстрації ЛЗ за даними ресурсів «Державний реєстр ЛЗ України» (<http://www.drlz.com.ua/>) і Компендіумів ЛП станом на 2006, 2011., 2015, 2020 роки [116–117]. У кожному місяці моніторингу для характеристики фізичної і фінансової доступності ЛЗ було розраховано 4 середні показники:

- 1) оптово-відпускну ціну;
- 2) коефіцієнт ліквідності ціни:

$$C_{lig} = (C_{max} - C_{min}) / C_{min}$$

де C_{lig} – коефіцієнт ліквідності ціни;

C_{max} – ціна максимальна;

C_{min} – ціна мінімальна.

Вважали, що ФР ЛП є лояльним до вітчизняного споживача при значенні у межах 0,16 – 0,5 [88, 98, 109–114].

- 3) коефіцієнт адекватності платоспроможності населення:

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100 \%,$$

де $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$\bar{P}$ – середня роздрібна ціна ЛП в кожному періоді;

$W_{a.w.}$ – середня заробітна плата в кожному періоді.

При зрості цього показника вважали, що доступність ЛП знижується. Роздрібна ціна ЛП була отримана шляхом множення середньої ОВЦ ЛП кожного місяця на коефіцієнт роздрібною націнки 1,15 для ЛЗ, які внесені у Реєстр ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню, і 1,25 для інших ЛЗ з урахуванням 7 % ПДВ. Середня заробітна плата в Україні була взята із сайту www.ukrstat.gov.ua [118].

- 4) коефіцієнт доступності D:

$$D = \frac{I_x \times Z_{min}}{I_g \times V_k}, \text{ де}$$

I_x – індекс зміни середньої заробітної плати кожного місяця моніторингу;

$Z_{\min}$ – мінімальна заробітна плата в країні за аналогічний період;

V_k – прожитковий мінімум за досліджуваний період;

I_g – зведений індекс ціни на ЛП (поточний місяць відносно попереднього).

Вважали оптимальним рівень доступності ЛП при його значенні $D \geq 1$.

Математичне прогнозування дозволило здійснити передбачення поведінки ціни DDD ЛП на майбутній період. Для цього було використано аналіз часових рядів або регресійний аналіз [119]. Тренд одержали методом одномірного регресійного аналізу. Було використано лінійну і параболічну залежності. За аналізом часових рядів вивчали процеси, які попередньо вимірювалися через рівні проміжки часу. Модель подана у вигляді рівності:

$$y(t) = t_{\gamma}(t) + S(t) + C(t) + \varepsilon,$$

де $t_{\gamma}(t)$ – тренд, що відображає вплив факторів із довготривалою дією;

$S(t)$ – сезонна складова, яка відображає регулярну повторюваність процесів у часі;

$C(t)$ – циклічна складова, що описує довготривалі періоди відносного спаду чи підйому.

Для апроксимації періодичної складової використали регресійну модель:

$$\tilde{y}_t = a_0 + \sum_{i=1}^k (a_i \cdot \cos it + b_i \cdot \sin it),$$

де k – число, підібране експериментальним шляхом для забезпечення найкращої апроксимації;

t – номери часових періодів, для введення яких у формулу попередньо перетворили у радіанну міру:

$$\frac{2 \cdot \pi \cdot (t - 1)}{n},$$

де n – кількість часових інтервалів;

a_0, a_i, b_i – значення інших коефіцієнтів, які обчислили за формулами:

$$a_0 = \frac{\sum_{j=1}^n y_{tj}}{n}; \quad a_i = \frac{2 \cdot \sum_{j=1}^n (y_{ij} \cdot \cos it)}{n}; \quad b_i = \frac{2 \cdot \sum_{j=1}^n (y_{ij} \sin it)}{n}.$$

Використання регресійного аналізу дозволило зробити приблизний прогноз на майбутній період ціни DDD для найдешевших ЛЗ серед досліджуваних груп ЛП і майбутньої динаміки розповсюдженості та летальності ЦП. Розрахунки приблизні, оскільки припустили, що сукупність факторів, які діятимуть на досліджувані показники, не зміниться за прогнозований період [119].

Фармакоєкономічний аналіз (pharmacoeconomic analysis) – аналіз, визначення та порівняння клінічних і фінансових витрат альтернативних медичних технологій та визначення їх переваг для окремої особи, СОЗ, держави в цілому [85–87, 96–100, 104–106, 120–126]. У роботі було використано такі методи ФА:

– «загальна вартість захворювання» (cost of illness) – розраховували усі прямі і непрямі (середні) витрати на діагностику, ФТ, вартість ліжко-дня перебування у ЗОЗ [87, 96–98, 104–106, 120–121];

– «мінімізація вартості» (cost-minimization) – різновид ФА, призначений для вибору ЛП з мінімальною ОВЦ. Вважали, що препарати-аналоги мали однакову клінічну ефективність [87, 96–98, 104–106, 120–121];

– «вартість–ефективність» (cost-effectiveness) – метод порівняння альтернативних медичних технологій, при якому вимірювали показники витрат і результатів лікування кожної з них. Цей аналіз дозволив оцінити вартість одиниці ефективності схем ФТ хворих на ЦП. Достовірність клінічних результатів була обґрунтована даними Кокранівської бібліотеки [87, 96–98, 104–106, 120–125]. Витрати на 1 одиницю ефективності за розраховували за формулою:

$$CER = DC / Ef, \text{ де}$$

де CER – коефіцієнт «витрати–ефективність»;

DC – прямі витрати (витрати на ФТ);

E_f – показник ефективності лікування.

Пріоритетним вважали ту схему ФТ, яка на 1 ефективності була менш витратною – мала менше значення CER [87, 96–98, 104–106, 120–125].

– «аналіз впливу на бюджет» (budget impact analysis) – метод, який дозволив оцінити зміни у бюджетних витратах при застосуванні альтернативних медичних технологій [87, 96–98, 120–126].

Серед індивідуальних методів соціологічного опитування найбільш неупередженим та простим у використанні є метод анкетування [127]. Було проведено анонімне анкетування 100 фармацевтів Івано-Франківська, які зазвичай першими контактують з особами груп ризику з метою апробації Проєкту *Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ* (Дод. В.1). Серед опитаних респондентів було 54 % фармацевтів і 46 % їх асистентів. Дані працівники мали різний стаж роботи та кваліфікаційну категорію (рис. 2.2).

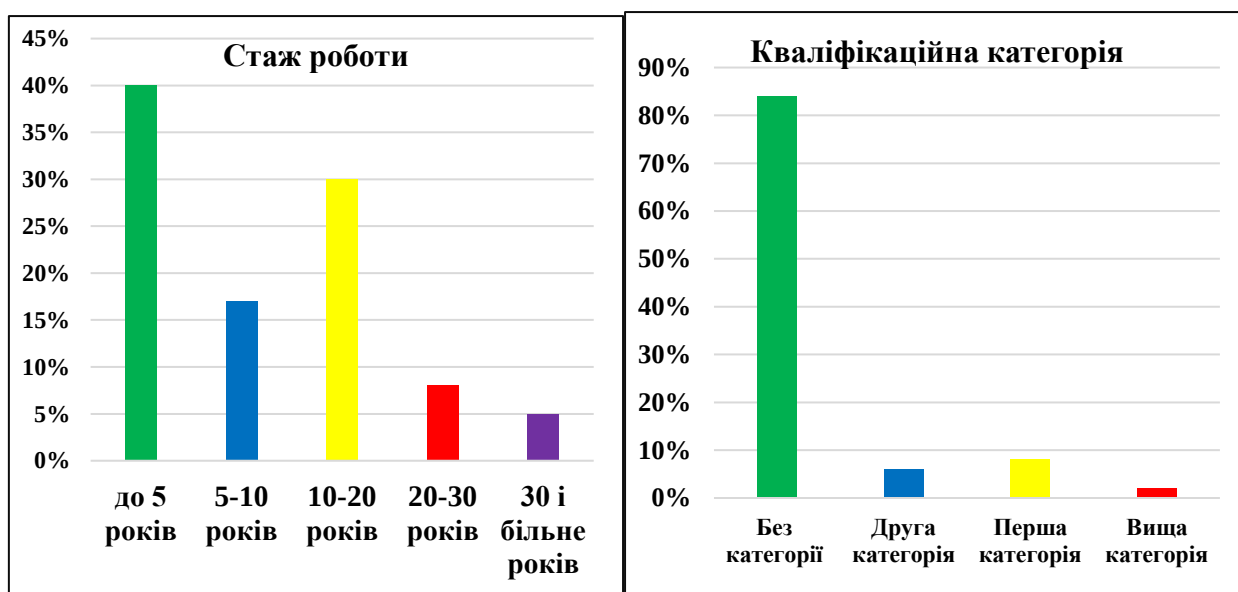


Рис. 2.2. Стаж роботи та кваліфікаційна категорія респондентів

Анкета складалася із 3 частин: ознайомчої (фармацевти вказували назву аптеки, в якій працюють, спеціальність, посаду, стаж роботи, кваліфікаційну категорію); інформаційної (фармацевти зазначали своє бачення розв'язку проблеми поширення ХГ і ЦП в Україні); експертної (фармацевти кожному із

7-ми розділів ПФ ставили бальну оцінку) (Дод. В.2). Метод анкетування відрізняється можливістю статистичної обробки результатів. Її здійснювали за допомогою дослідницького факторного аналізу, що є статистичним методом для виявлення базової структури щодо великого набору змінних. Його було обрано з огляду на відсутність апіорної гіпотези про фактори вимірюваних змінних [119]. Оскільки у нашому дослідженні було 7 головних компонент / факторів (розділів ПФ для аналізу), тому було прийнято, що кожен фактор – це 1 питання з анкети (табл. 2.2). Результати графіку власних значень показують (рис. 2.3), що 6-те питання – найбільш значущий фактор. Інші питання – 6 факторів – несуть однакове інформаційне навантаження.

Таблиця 2.2

Повернута матриця компонент

	Компонент						
	1	2	3	4	5	6	7
Питання 1	0,941						
Питання 5		0,915					
Питання 7			0,928				
Питання 2				0,910			
Питання 3					0,894		
Питання 4						0,888	
Питання 6							0,873

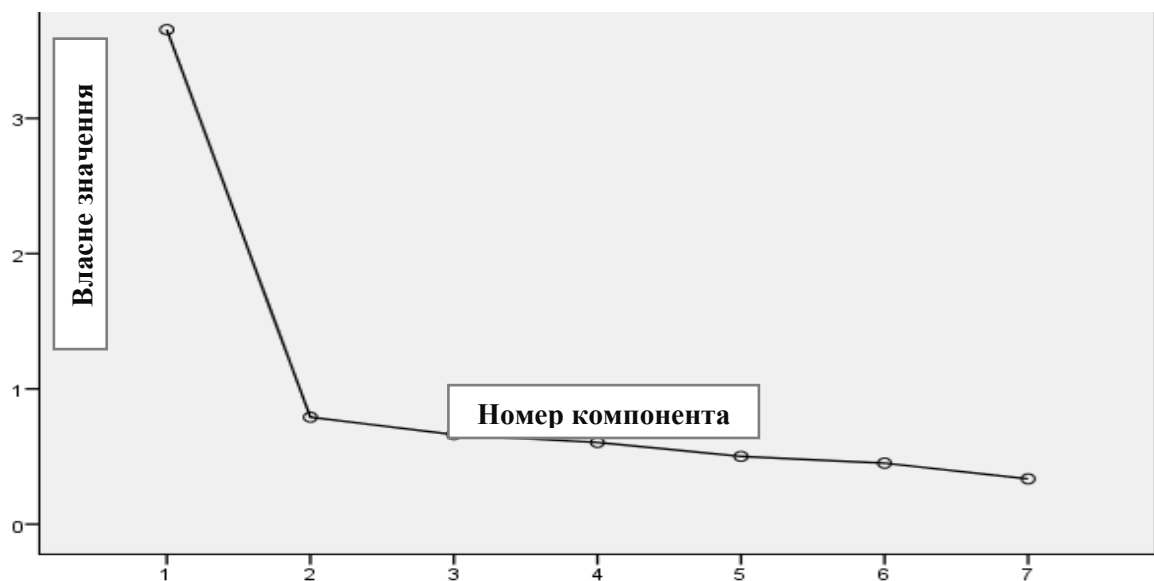


Рис. 2.3. Графік власних значень

За допомогою методу аналізу надійності (аналіз завдань) виключили невідповідні завдання, а ті, що залишилися включили у підсумкову форму тесту. Тест був складений не як метод статистичної перевірки (наприклад, t-тест або U-тест), а як метод дослідження особистісних ознак (табл. 2.3–2.4).

Таблиця 2.3

Зведений звіт за спостереженням

	N	%
Спостереження Валідні	100	0,6
Виключені	16283	99,4
Всього	16383	100,0

Примітка: виключення повністю на основі всіх змінних в процедурі

Таблиця 2.4

Зведені статистики пунктів

	Середнє	Мінімум	Максимум	Діапазон	Максимум / Мінімум	Дисперсія	Кількість елементів
Середнє пунктів	3,346	3,250	3,450	0,200	1,062	0,005	7
Дисперсії пунктів	0,484	0,364	0,634	0,270	1,743	0,008	7
Міжпунктові коваріації	0,213	0,126	0,338	0,213	2,689	0,003	7
Міжпунктові кореляції	0,440	0,266	0,581	0,315	2,183	0,005	7

Причинно-наслідковий діаграма – інструмент, що дозволяє виявити найбільш істотні причини, що впливають на кінцевий результат. Була запропонована професором Токійського університету К. Ісікава. Роботу з діаграмою Ісікави методом мозкового штурму проводили у декілька етапів: виявляли та збирали усі фактори і причини; групували фактори за причинно-наслідковими блоками; ранжували фактори і аналізували результат; відкидали

фактори, на які не можливо впливати; ігнорували непринципові чинники [128–129]. Досліджувану проблему – «Удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю» – записали у середині чистого аркуша паперу й помістили у рамку основної горизонтальної стрілки – «хребет». Записали головні причини (причини рівня 1), що вирішують проблему, за методом «5 М». Далі наводили вторинні причини (причини рівня 2), які впливають на головні причини («більшої кістки»), а ті, своєю чергою, є наслідком вторинних причин. Вторинні причини записували й розміщували у вигляді «середніх кісток», що прилягають до «більших» (рис. 2.4) [128].

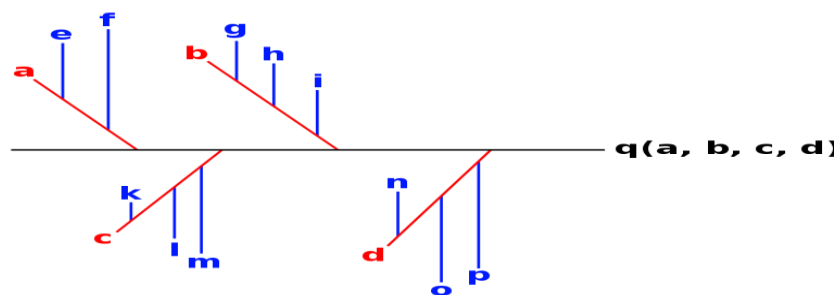


Рис. 2.4. Приклад діаграми причинно-наслідкових зв'язків, на якій відображено 2 рівні кісток.

Всі причини розподілили за групами (категоріями) за принципом «5 М»:

1. Місія (Mission) – науковий рівень – удосконалення підходів до підвищення ефективності ФТ;
2. Людський фактор (Men) – рівень аптеки – удосконалення взаємодії «фармацевт першого контакту–пацієнт»;
3. Матеріали (Materials) – рівень ЗОЗ – удосконалення ФЗ ФТ;
4. Управління (Management) – рівень нормативно-правового менеджменту ФД – удосконалення НПД;
5. Моніторинг (Monitoring) – рівень зворотного зв'язку за якістю наданої ФД.

Реалізація представлених методів дослідження очікувано дозволила вирішити важливу медичну, соціальну та економічну проблему щодо раціоналізації ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ, ПРИЗНАЧЕНОЇ ХВОРИМ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ КЛАСІВ А І В ЗА ШКАЛОЮ ЧАЙЛД-П'Ю, ЗА ДАНИМИ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

3.1 Аналіз соціально-демографічних характеристик хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю, їх ускладнення, супутні хвороби

Здійснення комплексного КЕА розпочато із оцінки соціально-демографічних особливостей осіб із ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю. Розподіл медичних карт за статтю і місцевістю проживання хворих показано на рис. 3.1.

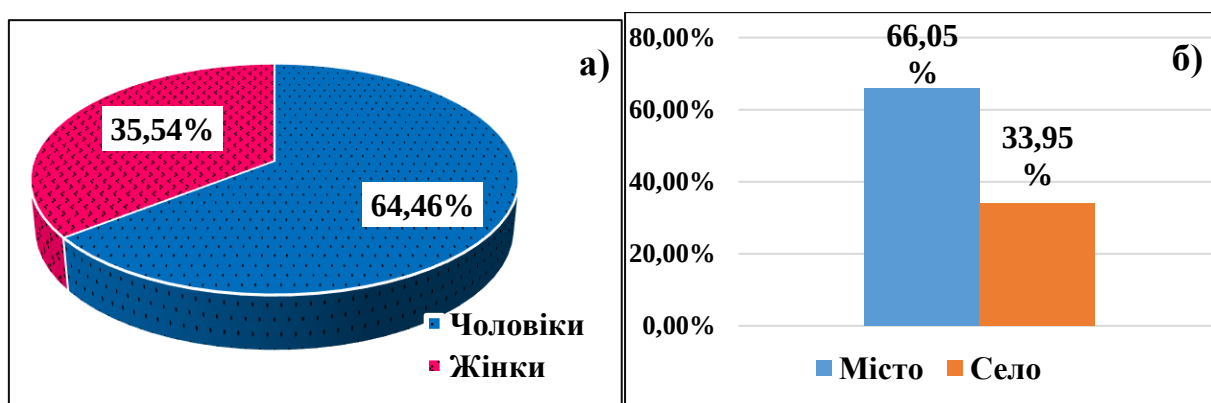


Рис. 3.1. Розподіл аналізованих медичних карт хворих на ЦП за гендерною ознакою (а) та місцевістю проживання (б)

Так, гендерний розподіл виявив, що серед хворих частка осіб чоловічої статі становила 64,46 %, жіночої – 35,54 %. (рис. 3.1, а). Отже, чоловіки, порівняно із жінками, схильні до вищого ризику ушкодження печінки через більше зловживання алкоголем, паління, недотримання режиму харчування та вживання гепатотоксичних ЛЗ.

Аналіз продемонстрував (рис. 3.1, б), що частка мешканців міста переважала (66,05 %) над часткою сільського населення (33,95 %), що можна пояснити нижчими екологічними умовами проживання у містах, а також

вищою організованістю міського населення, що веде до більшої ймовірності захворюваності на вірусні ХГ як переважаючого етіологічного чинника ЦП.

Дослідження вікового ценза даної групи пацієнтів зображено на рис. 3.2.

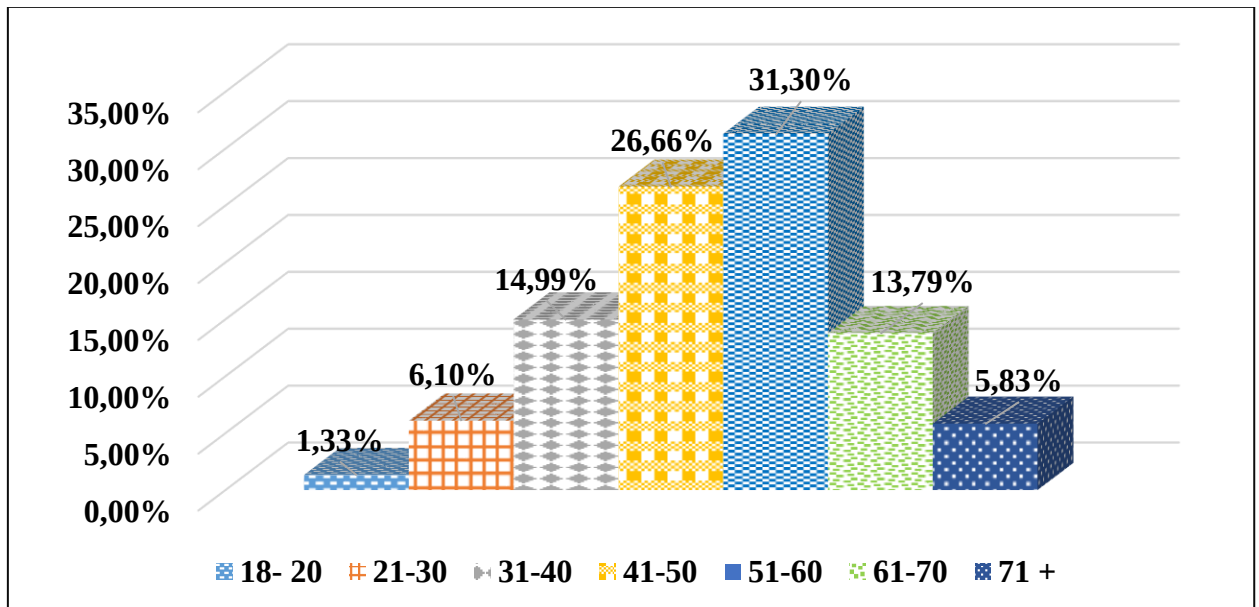


Рис. 3.2. Віковий розподіл хворих на ЦП у досліджуваній вибірці медичних карт

Відповідно до результатів аналізу (рис. 3.2), найчастіше на ЦП хворіли особи у віці від 51 до 60 років, що показує тенденцію до омолодження осіб із ЦП, порівняно із даними літератури [130]. Результати інших дослідників стверджують, що середній вік жінок із ЦП в Україні у 2002 р. становив $62,4 \pm 8,5$, а у 2007 р. – вже $59,8 \pm 8,2$ [33, 131]. Водночас, відповідно до даних наших останніх досліджень, у 2019–2020 рр. спостерігалось подальше омолодження пацієнтів із ЦП, серед яких домінувала група осіб віком 31–40 років (36,4 %). У віці 41–50 років було 27,3 % пацієнтів, 51–60 років – 16,4 %. Загалом серед вибірки медичних карт частка осіб працездатного віку (до 60 років) – 80,38 %, що несе обтяжуючий характер на економіку країни загалом.

Результат аналізу соціального статусу хворих на ЦП представлений на рис. 3.3. Отже, серед осіб, які проходили лікування, були різні соціальні прошарки: безробітні – 247 осіб (32,76 %), пенсіонери – 159 (21,09 %), особи із інвалідністю – 139 (18,44 %), менше було робітників – 123 (16,31 %),

службовців – 84 (11,15 %) та учасників бойових дій – 2 (0,27 %). Цей розподіл показав, що частка непрацюючих серед усіх пацієнтів склала більше 70 %.

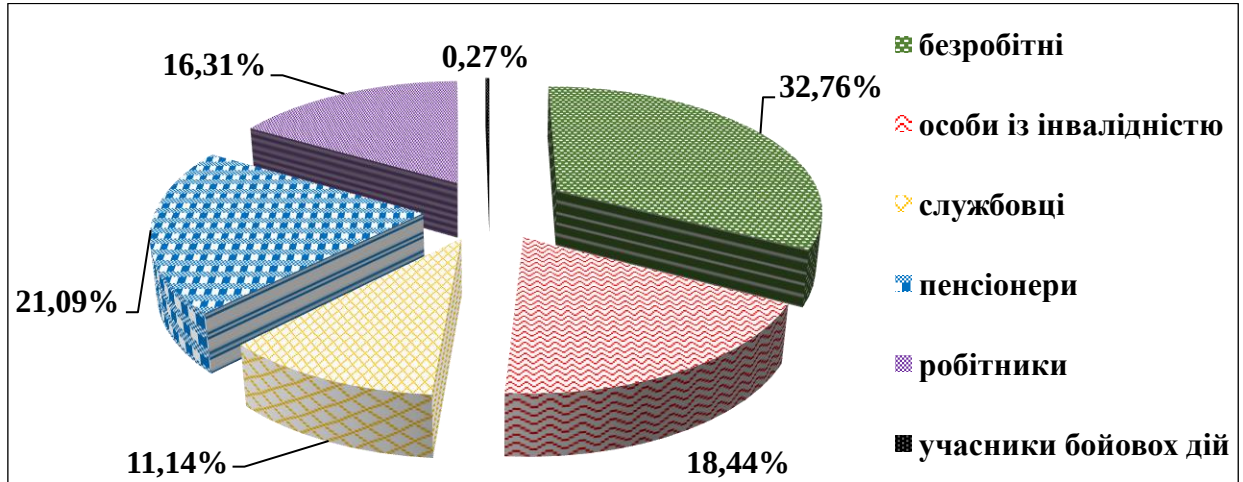


Рис. 3.3. Розподіл пацієнтів із ЦП за соціальним статусом

Отже, пацієнти із ЦП працездатного віку в силу свого соціального статусу самотужки не спроможні фінансово забезпечити власне лікування, яке лягає тягарем на їхні родини та державу в цілому.

Виявлено, що більшість осіб хворіли змішаним (37,80 %) і криптогенним (29,18 %) ЦП, проте частка вірусного ЦП була високою – 23,87 % (рис. 3.4).

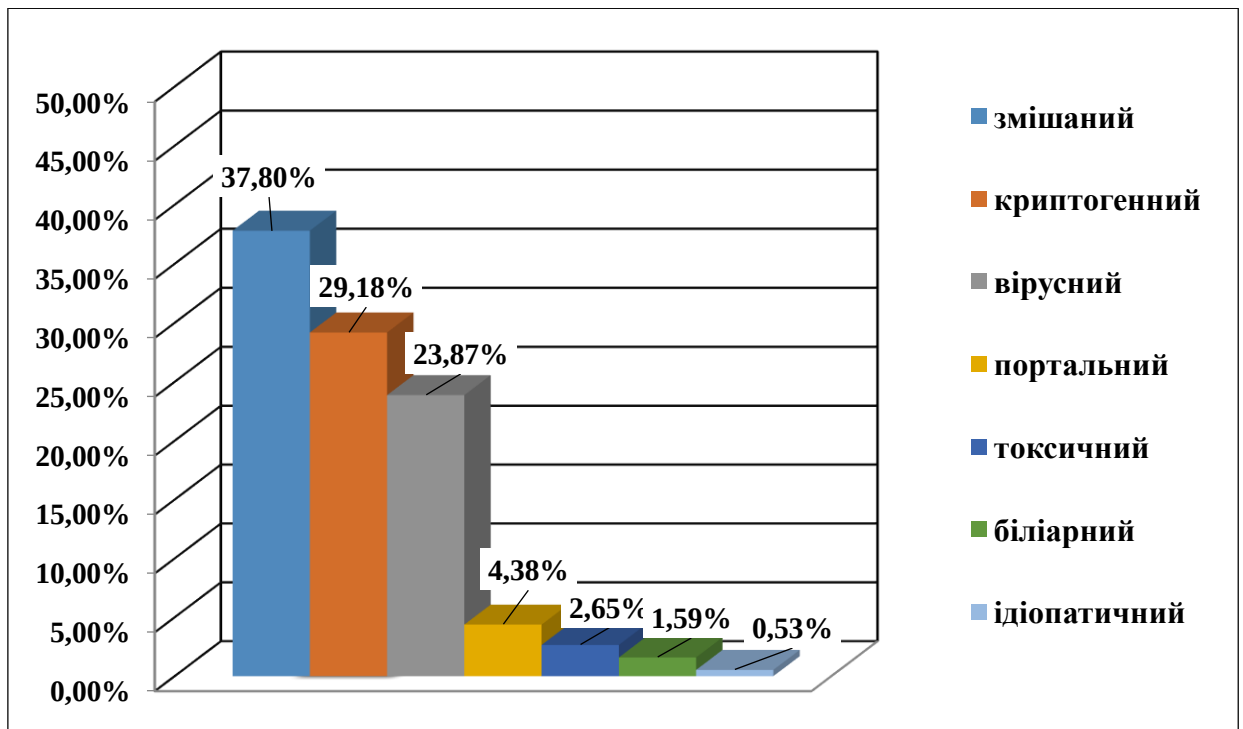


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів із ЦП за етіологічними видами цирозу

При аналізі карт хворих виявлено, що неускладненого перебігу ЦП не мав жоден пацієнт. У всіх хворих були наявні ускладнення ЦП різного ступеня. Найчастіше лікарі діагностували портальну гіпертензію (63,93 %) та її наслідки: асцит, кровотечу із розширених вен стравоходу, спленомегалію (54 %), печінкову недостатність (54,1 %), печінкову енцефалопатію (21,88 %), печінково-нирковий синдром (4,64 %) тощо.

Портальна гіпертензія (ПГ) – це складний симптомокомплекс, який характеризується помітним підвищенням тиску в ворітній вені через утруднений кровообіг [34–34, 53–61, 130, 132]. Так, ПГ діагностовано у 482 хворих, що становило 63,93 %. Найбільш поширеним симптомом ПГ є асцит, який діагностували у 254 осіб із ЦП, що становило 33,69 % усіх пацієнтів із ЦП і 52,70 % – ПГ. Отримані дані підтверджують дані літературних джерел, а саме: у майже половини пацієнтів із синдромом ПГ спостерігається дане ускладнення [34, 53, 132]. Як прояв синдрому ПГ, варикозне розширення вен стравоходу (ВРВС) встановлено у 123 хворих на ЦП, що становило 16,31 % усіх пацієнтів. Окрім цього, у 42 хворих мала місце кровотеча з ВРВС. Така кровотеча – одне з найсерйозніших ускладнень ПГ при ЦП. Смертність після першої кровотечі сягає 45–65 %; надалі 30 % хворих, які вижили, гинуть під час рецидиву кровотечі, що найчастіше виникає упродовж від кількох днів до 6 місяців після першого випадку [34, 53]. Також як наслідок крововтрати розвивається анемія, яку діагностовано у 108 пацієнтів (14,3 %). Ще одним проявом ПГ є гепатоспленомегалія (патологічне збільшення розмірів селезінки, зазвичай понад 12 см), яку виявили у 29 хворих (4 %).

Важливим діагностичним критерієм у хворих на ЦП є визначення функціонального стану печінки. Так, різні ступені гепатоцелюлярної недостатності (ГЦН) було діагностовано у 408 пацієнтів, що склало 54,1 %. При цьому ускладнення ПЕ (комплекс потенційно зворотних психічних та нервово-м'язових порушень, зумовлений тяжкою печінковою недостатністю) зареєстровано у 165 (21,88 %) осіб із ЦП. Як крайня форма печінково-клітинної недостатності – гепато-ренальний синдром (ГРС) – виявлено у 35

пацієнтів (4,64 %). Окрім перелічених вище ускладнень, у 22 хворих на ЦП було діагностовано коагулопатію (2,9 %), нефропатію і кардіопатію – по 21 (2,8 %), гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) – у 16 (2,1 %), нейропатію і гідроторакс – по 8 (1,06 %), лімфостаз і спонтанний бактерійний перитоніт – по 3 (0,4 %), тромбоз ворітної вени – у 2 (0,27 %), гемангіому печінки – у 1 (0,14 %). Графічно дані зображені на рис. 3.5.

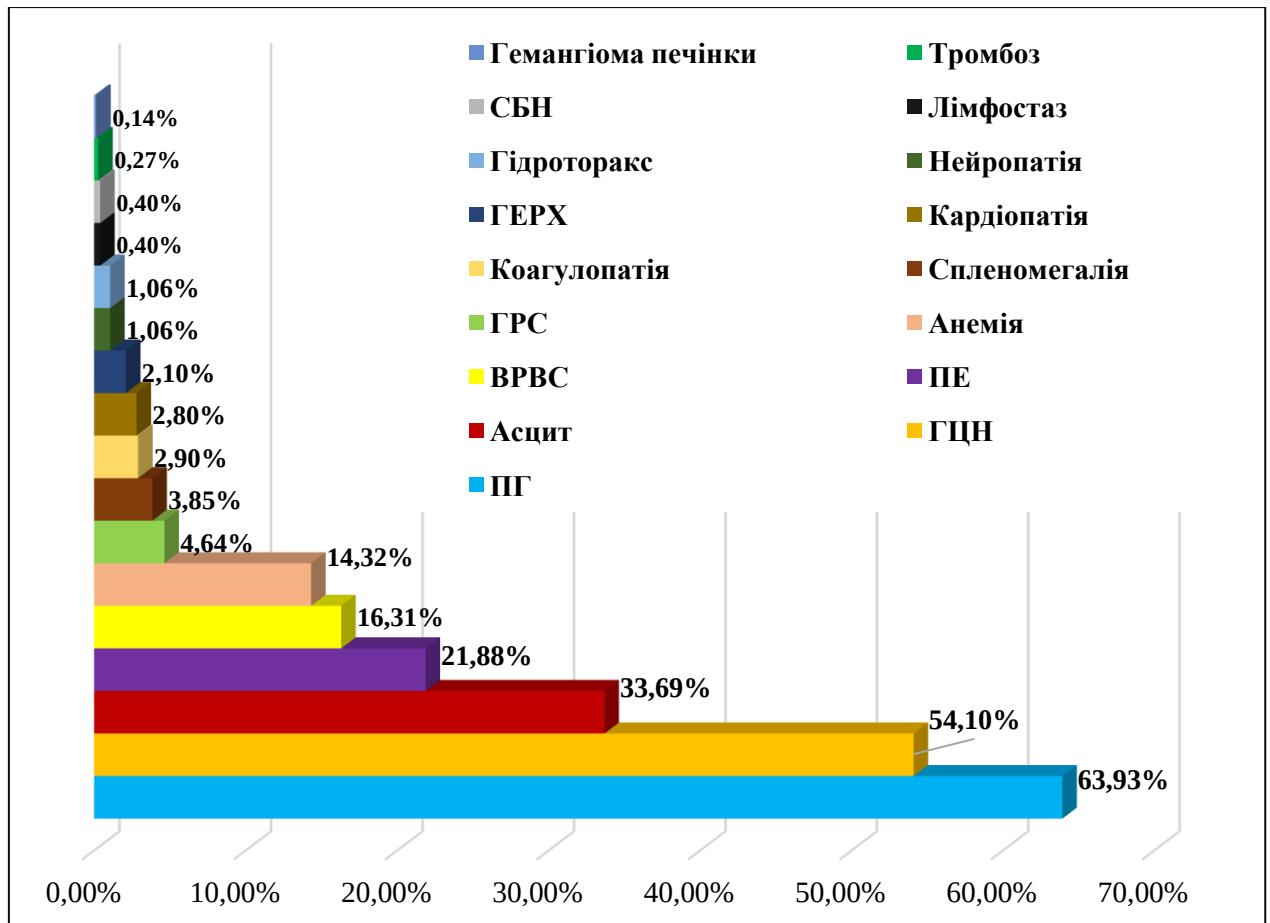


Рис. 3.5. Розподіл хворих на ЦП за ускладненнями основної хвороби

Відповідно до результатів аналізу, найчастішими ЦП ускладненнями були: ПГ (63,93 %), ГЦН (54,10 %), асцит (21,88 %), ПЕ (16,31 %) і варикозне розширення вен стравоходу (14,32 %).

Окрім основного, пацієнтам із ЦП класів А і В були встановлені і супутні діагнози, яких здебільшого було декілька. Більшість їх стосувалися гепато-біліарної системи і належали до патології підшлункової залози, печінки та жовчовидільних шляхів (табл. 3.1).

Перелік супутніх захворювань, виявлених у пацієнтів із ЦП

№ з/п	Назва захворювання	Кількість хворих	
		абсолютна	відносна
1	Хронічний панкреатит (K80)	376	49,87 %
2	Хронічний холецистит (K81)	359	47,61 %
3	Хронічний гастродуоденіт (K29)	208	27,59 %
4	Гіпертонічна хвороба (I10)	74	9,81 %
5	Цукровий діабет II типу (E11)	66	8,75 %
6	Серцева недостатність (I50)	60	7,96 %
7	Ішемічна хвороба серця (I25)	59	7,82 %
8	Кардіосклероз (I52)	45	5,97 %
9	Виразкова хвороба шлунку (K25)	40	5,31 %
10	Пієлонефрит (N11)	27	3,58 %
11	Атеросклероз (I70)	22	2,92 %
12	Гастрит (K29)	22	2,92 %
13	Коліт (K52)	16	2,12 %
14	Остеохондроз (M42)	16	2,12 %
15	Жовчно-кам'яна хвороба (K 80)	13	1,72 %
16	Хронічна ниркова недостатність (N18)	13	1,72 %
17	Алкоголізм (F10)	10	1,33 %
18	Хронічне обструктивне запалення легень (J44)	10	1,33 %
19	Геморой (I84)	8	1,06 %
20	Фібріома матки (D26)	8	1,06 %
21	Сольовий діатез (N20-N23)	7	0,93 %
22	Абстинентно-нервовий синдром (F48)	6	0,80 %
23	Непереносимість ліків (Z88)	6	0,80 %
24	Тромбофлебіт (I80)	6	0,80 %
25	Цукровий діабет I типу (E10)	5	0,66 %

Отже, найчастіше серед хворих на ЦП як супутні захворювання було зафіксовано: хронічний панкреатит (К 80) – у 49,87 % пацієнтів, хронічний холецистит (К 81) – у 47,61 %, хронічний гастродуоденіт (К 29) – у 27,59 % осіб. Відповідно до отриманих даних, можна стверджувати, що особи зверталися за стаціонарною допомогою у важкому стані. Тому наявність ускладнень основної патології і присутність супутніх хвороб поряд із ЦП у пацієнтів досліджуваної вибірки збільшило кількість призначень ЛЗ.

На рис. 3.6 показано розподіл хворих на ЦП за результатами проведеного стаціонарного лікування.

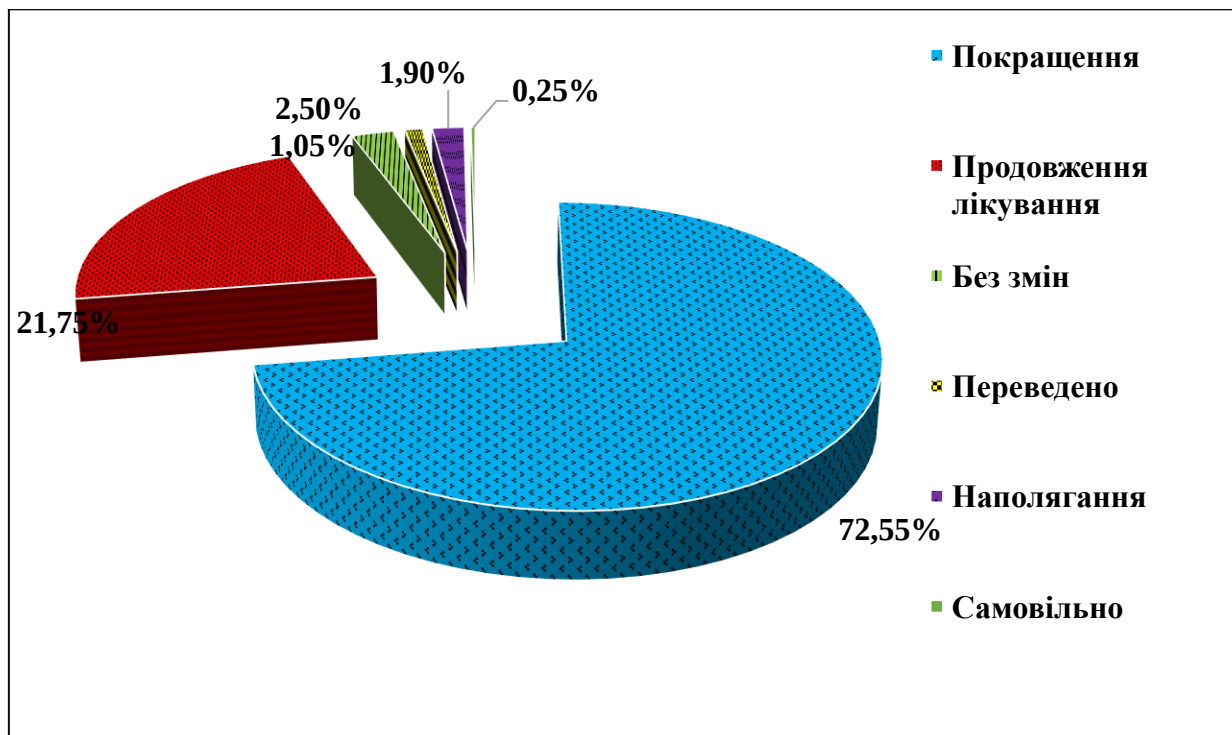


Рис. 3.6. Розподіл хворих на ЦП за причиною виписки з стаціонару

Отже, аналіз стану осіб із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю при виписці зі стаціонару (рис. 3.6), виявив, що найбільше хворих було виписано із покращенням – 547 осіб (72,55 %); із продовженням лікування за місцем проживання – 164 особи (21,75 %); без змін – 19 осіб (2,5 %); 8 осіб (1,06 %) було переведено у стаціонар іншого профілю; 14 хворих на ЦП, що склало 1,9 %, достроково покинули ЗОЗ за особистим наполяганням, а 2 пацієнти (0,27 %) самовільно покинули ЗОЗ.

3.2 Результати частотного аналізу фармакотерапії, проведеної хворим на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю

Виявлено, що у середньому особи із ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю перебували у ЗОЗ $13,85 \pm 7,2$ ліжко-днів. Методом частотного аналізу була надана оцінка спожитих ЛЗ: визначено сумарне і середнє число призначень; загальну і відносну кількості ЛЗ за ТН, МНН, АТС-групами (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники частотного аналізу фармакотерапії хворих на цирози печінки

Показник аналізу	Величина
Кількість медичних карт	754
Загальне число призначень ЛП за ТН	8326
Середнє число призначень ЛП за ТН на 1 медичну карту	11,04
Кількість призначених ЛП за ТН	536
Кількість призначених ЛП за МНН	312

Відповідно до продемонстрованих результатів частотного аналізу (табл. 3.2), хворим на ЦП лікарями було здійснено 8326 призначень 536 ЛП за ТН (312 за МНН), а кількість призначень на одну медичну картку становила 11,04 ТН, що є досить великим числом як для цієї патології, однак пояснюється наявністю ускладнень та супутніх хвороб. Для етіотропного лікування вірусних ЦП було використано 7 ЛП за ТН, що склало 1,3 % призначених ЛП. Усі інші ЛЗ були призначені для симптоматичної ФТ ЦП, їх ускладнень та супутніх захворювань. Наступним етапом дослідження став розподіл призначених ЛП за АТС-класифікаційною ознакою (рис. 3.7).

Дані, графічно показані на рис. 3.7, ілюструють, що лідерами серед АТС-класифікаційних груп були групи: А – «Засоби, які впливають на травну систему та метаболізм» (42,35 %), С – «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (13,81 %), J – «Протимікробні засоби для системного застосування» (10,82 %), N – «Засоби, що діють на нервову систему» (9,51 %).

Серед АТС-класифікаційної групи «Протимікробні засоби для системного застосування» присутні 7 ЛП за ТН (1,3 %), які впливають на вірус гепатиту В і С. Така незначна кількість етіотропних ЛП вказує на важкий стан хворих в аналізованій вибірці та вже недоцільність призначень цих ЛЗ. Водночас частка Продуктів харчових спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок (ДД) становила 4,48 % і за період дослідження (2005–2020 рр.) зростає з 1,65 % до 6,52 % [107], що свідчить про складну і тривалу процедуру реєстрації ЛЗ в Україні.

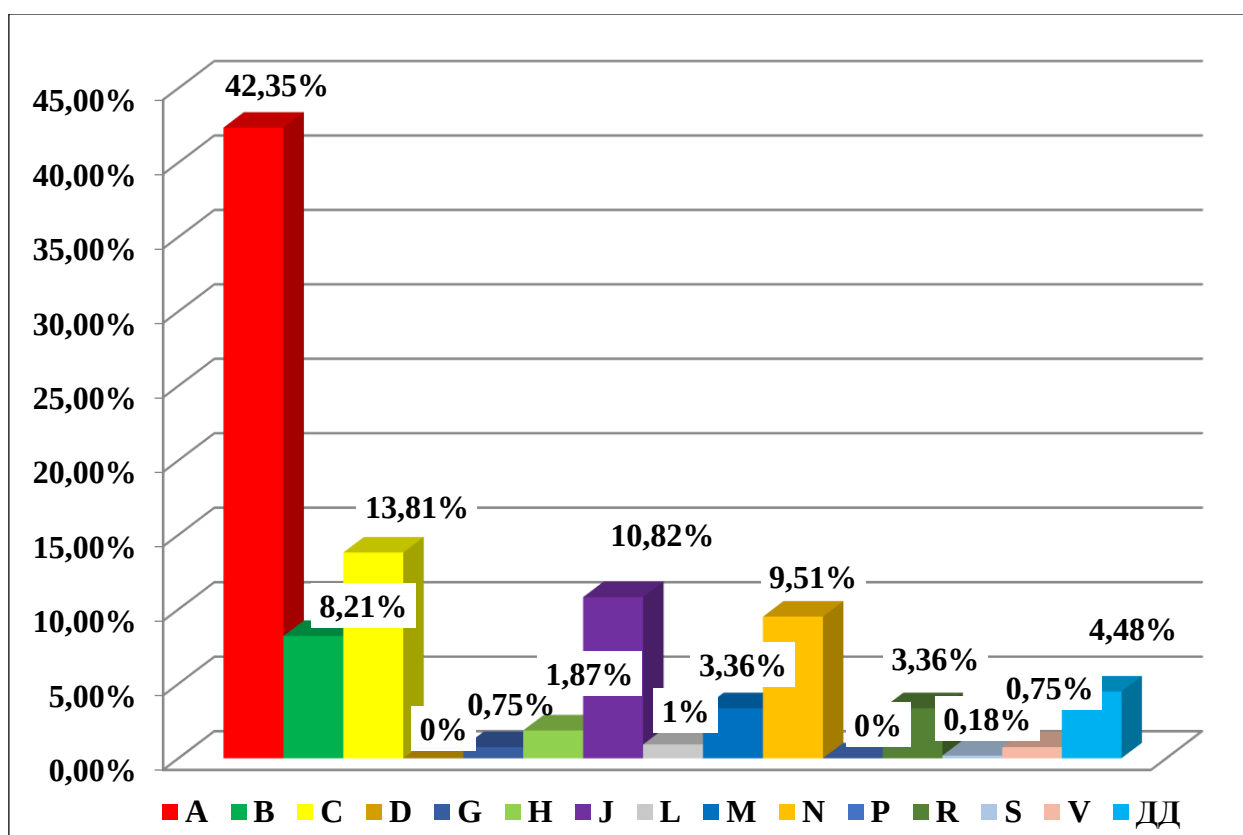


Рис. 3.7. Рівень споживання ЛП за АТС-класифікаційними групами

З метою оцінки частки призначених ЛП за принципом Паретто було проведено сумісний АВС-частотний аналіз. Він виявив, що групу А (79,75 %) склали 6 640 призначень ЛП за ТН, які були призначені більше, ніж 15 хворим (20,15 % серед усіх ЛЗ); В (16,61 %) – 1 353 призначень ЛЗ за ТН (3–15 хворих, 38,62 %); С (3,64 %) – 303 призначень ЛЗ за ТН (1–2 хворих, 41,23%) (рис. 3.8).

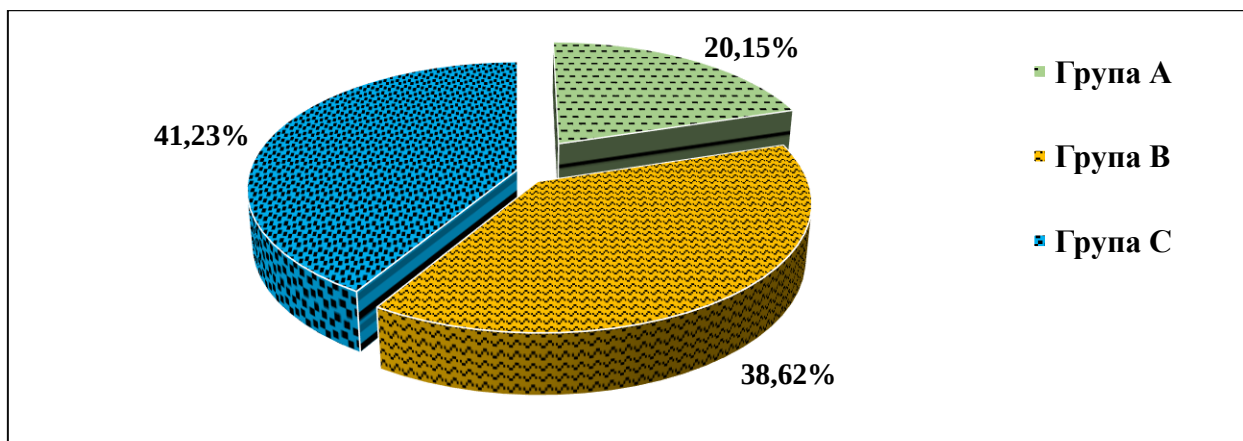


Рис. 3.8. Розподіл за кількістю ЛП відповідно до результатів сумісного АВС-частотного аналізу призначень ЛП у терапії хворих на ЦП

Виявлено, що 1 раз було призначено 25,75 % ЛП у загальній сукупності. Широкий спектр АТС-груп, а також 79,48 % ТН, які призначили від 1 до 15 пацієнтам дозволяє припустити, що хворі, поряд з терапією ЦП та їх ускладнень, отримали значне число ЛЗ для лікування супутніх хвороб, що вплинуло на вартість ФТ. Загалом даний результат показав класичний стан забезпечення ФТ, коли 20 % ЛЗ забезпечують 80 % призначень.

Результат вивчення загальних пріоритетів лікарів у підходах до призначення ЛЗ хворим на ЦП класів А і В в умовах вітчизняних стаціонарів представлено у табл. 3.3. Виявлено, що абсолютним лідером призначень досліджуваних медичних карт хворих на ЦП був універсальний розчинник – ізотонічний розчин Sodium chloride, який використовували як основу для інфузійної терапії (Ademetionine, Arginine, Ornithine). Як вказує аналіз табл. 3.3, першу сходинку рейтингу зайняв калійзберігаючий діуретик Spironolactone (88,43 %), який є ЛП вибору при лікуванні асцитів [59, 75, 133–137]. Другу позицію у рейтингу посів Ademetionine (65,67 %), який підвищує рівень печінкового глутатіону у пацієнтів з ураженням печінки як алкогольного, так і неалкогольного генезу [135, 138–140]. Наступну позицію рейтингу займав Asparaginat K-Mg (57,84 %), який використовується з метою відновлення в організмі мінералів калію і магнію, які втрачаються при сечогінній терапії [141–142].

ТОП-20 МНН за рейтингом призначень хворим на ЦП класів А і В

№ з/п	Лікарські препарати за МНН, які прийняли хворі на ЦП класів А і В за шкалою Чайл-П'ю	% хворих	% у заг. сукупності призначень
1	Spironolactone	88,43	5,69
2	Ademetionine	65,67	4,23
3	Asparaginat K-Mg	57,84	3,72
4	Furosemide	55,97	3,60
5	Thioctic acid	53,92	3,47
6	Lactulose	51,87	3,34
7	Pancreatin	50,37	3,24
8	Arginine glutamate	46,64	3,00
9	Phospholipids	43,84	2,82
10	Ursodeoxycholic acid	39,74	2,56
11	Ornithine	35,63	2,29
12	Pantoprazole	35,26	2,27
13	Tiazotic acid	25,37	1,63
14	Electrolytes in combination with other drugs	24,63	1,59
15	Menadione	24,07	1,55
16	Torasemide	23,32	1,50
17	Ascorbic acid	21,46	1,38
18	Omeprazole	21,27	1,37
19	Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide	20,34	1,31
20	Pyridoxine	19,03	1,23

У табл. 3.4 наведено ТОП-20 ЛП за ТН, які найчастіше призначали пацієнтам із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю у досліджуваних медичних картах стаціонарних хворих за даними реальної клінічної практики в Україні.

ТОР -20 ТН за рейтингом призначень хворим на ЦП класів А і В

№ з/п	Лікарські препарати за торговими назвами, які прийняли хворі на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю	Частка хворих, які приймали ЛП, %	Частка ЛП у сукупності призначень, %
1	2	3	4
1	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, ВАТ Гедеон Ріхтер, Угорщина	84,89	5,46
2	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	44,22	2,85
3	Фуросемід-Дарниця, р-н д/ін. 10 мг/мл амп. 2 мл № 10, ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна	43,28	2,79
4	Дуфалак, сироп, 667 г/мл фл. 500 мл №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	38,99	2,51
5	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	38,62	2,49
6	Аспаркам, табл. № 50, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	27,05	1,74
7	Ессенціале Н, р-н д/ін. 250мг /5мл амп. № 5, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	26,68	1,72
8	Тіотріазолін, р-н д/ін. 2,5 % амп. 4 мл № 10, ПАТ «Галичфарм», Україна	25,37	1,63
9	Вікасол Дарниця, р-н д/ін. 1 % амп. 1 мл № 10, ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна	24,07	1,55
10	Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	22,01	1,42
11	Аскорбінова кислота-Здоров'я, р-н д/ін. 10 % амп. 2 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	21,46	1,38

1	2	3	4
12	Реосорбілакт р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	21,46	1,38
13	Піридоксину гідрохлорид-Здоров'я, р-н д/ін. ампл. 1 мл №10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	19,03	1,23
14	Анаприлін-Здоров'я, табл. 10 мг №50, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	18,66	1,20
15	Панкреатин 8000, табл. гастрорезист. № 50, ПрАТ «Технолог», Україна	17,35	1,12
16	Ентеросгель, паст. для орал. заст. 405 г № 1, ПрАТ «ЕОФ «Креома-Фарм», Україна	17,16	1,10
17	Альбумін Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	16,60	1,07
18	Ціанокобаламін, р-н д/ін. 0,05 мг 1 мл № 10, ПАТ «Галичфарм», Україна	16,42	1,06
19	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	15,86	1,02
20	Берлітрон® 600 ОД, конц. д/р-ну д/інф. 600 ОД ампл. 24 мл №5, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	14,74	0,95

Отже, відповідно до результатів дослідження, найчастіше хворим на ЦП було призначено Верошпірон, капс. 100 мг № 30, ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина – 84,89 %; Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина – 44,22 %; Фуросемід Дарниця, р-н д/ін. 10 мг/мл ампл. 2 мл № 10, ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна – 43,28 % (табл. 3.4).

З метою дослідження динаміки призначень ЛП в розрізі років (2012–2020 рр.) і регіонів було проаналізовано 399 медичних карт хворих на ЦП із ЗОЗ 1, ЗОЗ 2, ЗОЗ 3. Розподіл карт за періодом перебування хворих у лікарні: 2012–2013 рр. – 239 карт, 2014–2016 рр. – 105 карт, 2019–2020 рр. – 55 карт.

У табл. 3.5 наведено ТОП-20 ЛП за МНН за частотою використання для лікування хворих на ЦП у розрізі років призначення. Так, упродовж **2012–2013 pp.** рейтинг ЛЗ за МНН очолили: 1. Spironolactone (65,70 % – частка хворих, які приймали ЛЗ / 6,27 % – частка ЛЗ у сукупності призначень ЛЗ) → 2. Thiocctic acid (58,26 % / 5,56 %) → 3. Ademetonine (50,00 % / 4,77 %) → 4. Lactulose (44,63 % / 4,26 %) → 5. Pancreatin (42,98 % / 4,10 %); упродовж **2014–2016 pp.:** 1. Spironolactone (71,23 % / 6,48 %) → 2. Furosemide (60,85 % / 5,53 %) → 3. Ademetonine (54,25 % / 4,93 %) → 4. Glucose (51,89 % / 4,72 %) → 5. Ornithine (45,28 % / 4,12 %); упродовж **2019–2020 pp.:** 1. Ademetonine (90,91 % / 10,33 %) → 2. Pantoprazole (45,45 % / 5,17 %) → 3. Spironolactone (43,64 % / 4,96 %) → 4. Thiocctic acid (38,18 % / 4,34 %) → 5. Ursodeoxycholic acid (38,18 % / 4,34 %).

Отже, наявна позитивна динаміка у призначеннях ЛЗ згідно із міжнародними рекомендаціями: зменшення на 20,1 % частки хворих, яким призначали Thiocctic acid, що рекомендована при коморбідній патології з цукровим діабетом; зменшення частоти призначень гепатопротекторів групи A05B (Arginine, Phospholipids), ефективність яких не доведена.

Щодо уподобань у призначеннях ЛЗ серед лікарів ЗОЗ різних регіонів за період 2012-2016 pp., наведених у табл. 3.6, то у **ЗОЗ 1** п'ятірка лідерів мала вигляд: 1. Spironolactone (64,75 % / 6,05 %) → 2. Thiocctic acid (64,34 % / 6,01 %) → 3. Ademetonine (55,33 % / 5,17 %) → 4. Asparaginat K-Mg (50,0 % / 4,67 %) → 5. Pancreatin (47,54 % / 4,44 %); у **ЗОЗ 2:** 1. Spironolactone (69,43 % / 6,38 %) → 2. Furosemide (68,15 % / 6,26 %) → 3. Ademetonine (49,04 % / 4,51 %) → 4. Ornithine (40,76 % / 3,75 %) → 5. Asparaginat K-Mg (33,12 % / 3,04 %); у **ЗОЗ 3:** 1. Spironolactone (81,13 % / 7,86 %) → 2. Phospholipids (71,70 % / 6,95 %) → 3. Propranolol (69,81 % / 6,76 %) → 4. Tiazotic acid (58,49 % / 5,67 %) → 5. Ademetonine (45,28 % / 4,39 %).

Отже, найбільш обґрунтованими, згідно із міжнародними тенденціями були ТОП-5 ЛЗ, призначених лікарями ЗОЗ 2, для хворих на ЦП класів А і В.

ТОП-20 ЛЗ за МНН за частотою призначень хворим на ЦП у розрізі часових відрізків за період 2012–2020 рр.

ЛЗ за МНН, які прийняли хворі на ЦП	2019–2020 рр.			2014–2016 рр.			2012–2013 рр.		
	рейтинг	% хворих, які отримали ЛП	% у заг. сукупності призначень	рейтинг	% хворих, які отримали ЛП	% у заг. сукупності призначень	рейтинг	% хворих, які отримали ЛП	% у заг. сукупності призначень
Ademetionine	1	90,91	10,33	2	69,09	6,09	4	51,32	4,88
Pantoprazole	2	45,45	5,17	3	63,64	5,61	8	33,33	3,17
Spironolactone	3	43,64	4,96	1	76,36	6,73	2	61,38	5,83
Thioctic acid	4	38,18	4,34	8	40,00	3,53	1	71,43	6,79
Ursodeoxycholic acid	5	38,18	4,34	14	20,00	1,76	13	22,22	2,11
Ornithine	6	36,36	4,13	5	58,18	5,13	12	25,93	2,46
Asparaginat K-Mg	7	34,55	3,93	4	61,82	5,45	6	46,56	4,42
Pancreatin	8	30,91	3,51	11	32,73	2,88	3	51,85	4,93
Torasemide	9	29,09	3,31	7	43,64	3,85	22	13,23	1,26
Esomeprazole	10	27,27	3,10	-	-	-	14	17,99	1,71
Heparhizine	11	20,0	2,27	-	-	-	-	-	-
Furosemide	12	18,18	2,07	9	40,00	3,53	9	32,80	3,12
Arginine	13	18,18	2,07	13	20,00	1,76	5	47,09	4,47
Menadione	14	18,18	2,07	12	27,27	2,40	15	17,99	1,71
Aluminum hydroxide + magnesium hydroxide	15	14,55	1,65	18	14,55	1,28	11	28,04	2,66
Thiotriazoline	16	14,55	1,65	19	12,73	1,12	19	15,34	1,46
Mebeverine	17	14,55	1,65	60	1,82	0,16	26	10,05	0,96
Albumin	18	12,73	1,45	15	20,00	1,76	33	6,88	0,65
Methylprednisolone	19	12,73	1,45	30	5,45	0,48	47	3,17	0,3
Bionorm	20	12,73	4,45	40	3,64	0,32	77	1,06	0,10

Таблиця 3.6

ТОП-20 ЛЗ за МНН за частотою призначень хворим на ЦП у розрізі регіонів, представлених ЗОЗ 1, ЗОЗ 2, ЗОЗ 3

№ з/п	ЛЗ за МНН, які прийняли хворі на ЦП ЗОЗ 1	% хворих	% у заг. сукупності призначень	ЛЗ за МНН, які прийняли хворі на ЦП ЗОЗ 2	% хворих	% у заг. сукупності призначень	ЛЗ за МНН, які прийняли хворі на ЦП ЗОЗ 3	% хворих	% у заг. сукупності призначень
1	Thioctic acid	71,43	6,79	Spironolactone	69,43	6,38	Spironolactone	81,13	7,86
2	Spironolactone	61,38	5,83	Furosemide	68,15	6,26	Phospholipids	71,70	6,95
3	Pancreatin	51,85	4,93	Ademetionine	49,04	4,51	Propranolol	69,81	6,76
4	Ademetionine	51,32	4,88	Ornithine	40,76	3,75	Thiotriazoline	58,49	5,67
5	Arginine	47,09	4,47	Asparaginat K-Mg	33,12	3,04	Ademetionine	45,28	4,39
6	Asparaginat K-Mg	46,56	4,42	Lactulose	31,21	2,87	Lactulose	45,28	4,39
7	Lactulose	44,44	4,22	Albumin	27,39	2,52	Ursodeoxycholic acid	45,28	4,39
8	Pantoprazole	33,33	3,17	Reosorbilact	25,48	2,34	Ornithine	43,40	4,20
9	Furosemide	32,80	3,12	Omeprazole	23,57	2,17	Reamberin	37,74	3,66
10	Phospholipids	31,22	2,97	Pyridoxine hydrochloride	23,57	2,17	Torasemide	28,30	2,74
11	Aluminum + magnesium hydroxide	28,04	2,66	Arginine	22,93	2,11	Arginine	24,53	2,38
12	Ornithine	25,93	2,46	Pantoprazole	21,66	1,99	Pantoprazole	24,53	2,38
13	Ursodeoxycholic acid	22,22	2,11	Ursodeoxycholic acid	21,02	1,93	B vitamins	24,53	2,38
14	Esomeprazole	17,99	1,71	Calcium gluconate	21,02	1,93	Furosemide	20,75	2,01
15	Menadione	17,99	1,71	Ceftriaxone	19,75	1,81	Asparaginat K-Mg	15,09	1,46
16	Omeprazole	16,40	1,56	Thiamine hydrochloride	17,83	1,64	Hepadif	15,09	1,46
17	Methylsilicic acid	16,40	1,56	Pancreatin	15,29	1,41	Reosorbilact	13,21	1,28
18	Carnitine orotate	15,87	1,51	Torasemide	15,29	1,41	Thioctic acid	11,32	1,10
19	Thiotriazoline	15,34	1,46	Menadione	13,38	1,23	Pancreatin	11,32	1,10
20	Ethacridic acid	15,34	1,46	Etamzilate	12,74	1,17	Ascorbic acid	11,32	1,10

3.3. Результати оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методом АТС / DDD-аналізу

Результати АТС / DDD методології, рекомендованої ВООЗ для оцінки споживання ЛЗ, яким привласнений код АТС, є непрямою характеристикою якості ФТ [102, 108]. Для розрахунків були використані формули визначення числового показника споживання встановлених добових доз NDDD і NDDD/100ліжко/днів. Результати обчислень представлені у табл. 3.7. (у розрізі періоду дослідження) і 3.8 (у розрізі регіону ЗОЗ).

Таблиця 3.7

Топ-10 МНН за АТС / DDD–розподілом споживання ЛП у розрізі років

№ з/п	ЛЗ за МНН	DDD, г	NDDD, грн	NDDD/100ліжко/днів, грн
1	2	3	4	5
2012-2013 pp.				
1	Lactulose	6,7	5489,55	173,06
2	Spironolactone	0,075	4338,67	136,78
3	Thioctic acid	0,6	1453,00	45,81
4	Pantoprazole	0,04	875,00	27,59
5	Ademetionine	0,8	701,00	22,56
6	Arginine	4,0	672,00	21,19
7	Ursodeoxycholic acid	0,75	648,00	20,43
8	Furosemide	0,04	369,00	11,63
9	Phospholipids	1,8	248,00	7,82
10	Ornithine	20	185,50	5,85
2014-2016 pp.				
1	Spironolactone	0,075	2086,67	152,87
2	Lactulose	6,7	1637,31	119,95
3	Ademetionine	0,8	539,50	39,52
4	Pantoprazole	0,04	517,00	37,88
5	Furosemide	0,04	471,50	34,54

1	2	3	4	5
6	Thioctic acid	0,6	306,00	22,42
7	Omeprazole	0,2	302,00	22,12
8	Ursodeoxycholic acid	0,75	207,67	15,21
9	Arginine	4,0	162,00	11,87
10	Reosorbilact	1,0	152,00	11,14
2019-2020				
1	Spironolactone	0,075	525,33	95,52
2	Lactulose	6,7	367,16	66,76
3	Ademetionine	0,8	290,00	52,73
4	Pantoprazole	0,04	262,00	47,64
5	Ursodeoxycholic acid	0,75	216,67	39,39
6	Thioctic acid	0,6	204,00	37,09
7	Esomeprazole	0,03	116,00	21,09
8	Rifaximin	0,6	84,67	15,39
9	Furosemide	0,04	75,50	13,73
10	Torasemide	0,015	55,33	10,06

Так, встановлено, що лідерами споживання хворими на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю у **2012–2013 pp.** були: Lactulose (NDDD – 5489,55 / NDDD /100 ліжок/днів – 173,06), Spironolactone (4338,67 / 136,78), Thioctic acid (1453 / 45,81), Pantoprazole (875 / 27,59), Ademetionine (701 / 22,56); у **2014–2016 pp.** – Spironolactone (2086,67 / 152,87), Lactulose (1637,31 / 119,95), Ademetionine (539,5 / 39,52), Pantoprazole (517 / 37,88), Furosemide (471,5 / 34,54); у **2019–2020 pp.** – Spironolactone (525,33 / 95,52), Lactulose (367,16 / 66,76), Ademetionine (290 / 52,73), Pantoprazole (262 / 47,64), Ursodeoxycholic acid (216,67 / 39,39).

При дослідженні регіональних особливостей споживання упродовж 2012-2016 pp. встановлено, що у **3031** пацієнти із ЦП класів А і В найбільше спожили: Lactulose (5623,88 / 177,3), Spironolactone (4573,33 / 144,18), Thioctic acid (1687 / 53,18), Pantoprazole (1175 / 37,04), Ademetionine (883,5 / 27,85); у

303 2 – Spironolactone (1064 / 163,69), Lactulose (552,24 / 84,96), Furosemide (325,5 / 50,08) Ademetonine (244 / 37,54), Omeprazole (238 / 36,62); у **303 3** – Lactulose (950,75 / 126,77), Spironolactone (788 / 105,07), Ursodeoxycholic acid (210,33 / 28,04), Pantoprazole (157 / 20,93), Phospholipids (114,17 / 15,22).

Таблиця 3.8

Топ-10 МНН за АТС / DDD–аналізом споживання ЛЗ у розрізі 303

№ з/п	ЛЗ за МНН	DDD, г	NDDD, грн	NDDD/100ліжок/ днів, грн
303 1				
1	Lactulose	6,7	5623,88	177,30
2	Spironolactone	0,075	4573,33	144,18
3	Thioctic acid	0,6	1687,00	53,18
4	Pantoprazole	0,04	1175,00	37,04
5	Ademetionine	0,8	883,50	27,85
6	Arginine	4,0	608,00	19,17
7	Ursodeoxycholic acid	0,75	535,33	16,88
8	Furosemide	0,04	480,50	15,15
9	Ornithine	20,0	211,50	6,67
10	Torasemide	0,015	204,67	6,45
303 2				
1	Spironolactone	0,075	1064,00	163,69
2	Lactulose	6,7	552,24	84,96
3	Furosemide	0,04	325,50	50,08
4	Ademetionine	0,8	244,00	37,54
5	Omeprazole	0,2	238,00	36,62
6	Reosorbilact	1,0	143,00	22,00
7	Ursodeoxycholic acid	0,75	79,00	12,15
8	Pantoprazole	0,04	66,00	10,15
9	Arginine	4,0	54,00	8,31
10	Ornithine	20,0	36,00	5,54

1	2	3	4	5
303 3				
1	Lactulose	6,7	950,75	126,77
2	Spirolactone	0,075	788,00	105,07
3	Ursodeoxycholic acid	0,75	210,33	28,04
4	Pantoprazole	0,04	157,00	20,93
5	Phospholipids	1,8	114,17	15,22
6	Tiazotic acid	0,15	113,33	15,11
7	Ademetionine	0,8	113,00	15,07
8	Arginine	4,0	79,00	10,53
9	Ornithine	20,0	64,25	8,57
10	Thioctic acid	0,6	55,00	7,33

Отже, результати АТС / DDD-аналізу підтвердили найвищу співвідносність до доказових рекомендацій у пріоритетах призначень лікарів у 303 2, оскільки у 303 1 за споживанням на третьому місці була Thioctic acid, а у 303 3 на п'ятому місці ЛП – Phospholipids, що потребує корекції.

3.4 Результати кількісної оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методом АВС-аналізу

АВС-аналіз вартості ФТ хворих на ЦП був проведений за роздрібними цінами 3-х часових періодів: 2012–2013 рр., 2014–2016 рр., 2019–2020 рр. і за 3-ма 303 різних регіонів України. Результат АВС-аналізу за роздрібними цінами ЛП в динаміці досліджуваних років представлено в табл. 3.9.

Так, при порівнянні вартості наданої ФТ хворим на ЦП в розрізі періоду 2012–2020 рр., встановлено, що найвитратнішою була терапія осіб із ЦП в 2019–2020 рр. і становила 6510,66 грн на 1 хворого, а в доларовому еквіваленті – 243,92 \$. На другому місці за витратністю – вартість ФТ пацієнтів із ЦП у

2014–2016 рр. – 5986,94 грн (238,51 \$) на 1 хворого. На третьому місці – терапія хворих на ЦП у 2012–2013 рр. – 3708,64 грн. (147,25 \$) на 1 хворого.

Таблиця 3.9

**Динаміка результатів АВС-аналізу призначеної фармакотерапії
хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю за період 2012–2020 рр.**

Групи	Вартість ЛП, грн	% витрат / % ЛП	Вартість ЛП, грн	% витрат / % ЛП	Вартість ЛП, грн	% витрат / % ЛП
	2012-2013 рр.		2014-2016 рр.		2019-2020 рр.	
А	707423,32	79,8–10,6	502106,99	80,1–10,7	286677,3	80,1–13,9
В	133194,36	15,0– 21,1	92903,09	14,8–21,5	53314,14	14,9–40,9
С	45727,68	5,2– 68,3	31652,06	5,05–67,8	18094,57	5,0–45,25
Всього витрати на проведену ФТ						
	886365,37 (35192,78 \$)		626662,14 (24966,60 \$)		358086,1 (13415,38 \$)	
Середні витрати на 1 хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю						
	3708,64 (147,25 \$)		5968,21 (237,78 \$)		6510,66 (243,92 \$)	

Вартість лікування пацієнтів із ЦП в 2012–2013 рр. хоч і була найменш витратною загалом, але даним хворим було призначено більш витратні ЛП, на що вказує найменший відсоток ЛП групи А серед усіх ЛП – 10,57 %. Водночас у 2015–2016 рр. групу А склали 10,68 % ЛП, а у 2019–2020 рр. – 13,87 % ЛП. У Дод. Г.1 наведено перелік ЛП по спадній за вартістю, які склали близько 80 % витрат (група А), та їх індекс раціональності у кожному періоді аналізу.

Отже, за результатами АВС-аналізу, у п'ятірці препаратів-лідерів у кожній досліджуваній групі були наступні ЛЗ за ТН:

- у 2012–2013 рр. – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г / 10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина; Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % ампл. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна; Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, ліоф. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина;

- у 2015–2016 рр. – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна; Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г / 10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина; Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Реместип, р-н д/ін. 0,1 мг/мл амп. 2 мл №5, Феррінг-Лечива а.с., Чеська Республіка;
- у 2019–2020 рр. – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г / 10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина; Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма»; Октаплекс 500 МО, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 500 МО фл. №1, Октафарма Фармацевтика Продуктіонсгес м.б.Х., Австрія; Солу-медрол, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 125 мг/2 мл фл. Аст-О-Vial, № 1, Пфайзер Інк., США.

Також було здійснено порівняння вартості ФТ хворих на ЦП в розрізі регіонів України за результатами АВС-аналізу за роздрібними цінами ЛПІ станом на травень 2016 р. (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Результати АВС-аналізу фармакотерапії, яку отримали хворі на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю у вітчизняних ЗОЗ в умовах стаціонару

Гру- пи	Вартість ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ	Вартість ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ	Вартість ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ
	ЗОЗ 1		ЗОЗ 2		ЗОЗ 3	
А	829703,12	80,3–9,1	220214,4	80,3–10,8	119498,4	80,1–22,2
В	155752,85	15,1–22,6	41208,15	15,0–24,5	22529,7	15,1–26,3
С	47170,60	4,6–68,3	12628,51	4,6– 64,75	7121,31	4,8–51,5
Всього витрат на проведену ФТ						
	1032626,57(41000,02 \$)		274051,03 (10881,09 \$)		149149,42 (5921,92 \$)	
Середні витрати на 1 хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю						
	4232,08 (168,03 \$)		5481,02 (217,62 \$)		2982,99 (118,44 \$)	

Порівнюючи витрати на лікування хворих на ЦП у різних регіонах, встановлено, що найвитратнішою була терапія осіб із ЦП у ЗОЗ 2 та становила 5481,02 грн / 217,62 \$ на 1 хворого. На другому місці за витратністю – ФТ пацієнтів із ЦП в ЗОЗ 1 – 4232,08 грн / 168,03 \$ на 1 хворого, на третьому – у ЗОЗ 3 (2982,99 грн / 118,44 \$ на 1 хворого на ЦП відповідно). Аналіз вартості ФТ пацієнтів із ЦП у ЗОЗ 1 демонструє, що хворим було призначено дорожчі ліки, на що вказує найменший відсоток ЛП, які сформували групу А (9,06 %), хоч і загальна вартість лікування була не найвитратнішою. Частка ЛП групи А у ФТ хворих на ЦП у ЗОЗ 2 склала 10,79 %, у ЗОЗ 3 – 22,22 % ЛЗ (Дод. Г.2).

Отже, за результатами АВС-аналізу, п'ятірка ЛП за вартістю у кожному досліджуваному ЗОЗ становила:

- в ЗОЗ 1 – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; Гепат-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г /10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина; Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, ліоф. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна;
- у ЗОЗ 2 – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна; Гепатокс, конц. д/приг. р-н/ін. 500 мг/мл амп. 10мл №10, ТОВ «Фармасел», Україна; Гепадиф, пор. д/приг. р-ну/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна; Омес, пор. д/приг. р-ну/ін. 40 мг фл. №1, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія;
- у ЗОЗ 3 – Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина; Орнітокс, конц. д/приг. р-ну/ін. 5г /10 мл амп. № 5, Мілі Хелскеа, Великобританія; Гепадиф, пор. д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна; Реамберин, р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Полісан», Російська Федерація; Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна.

3.5 Результати якісної оцінки фармакотерапії, спожитої хворими на цирози печінки класів А і В за Чайлд-П'ю, методами формального VEN-аналізу та інтегрованого ABC/VEN-аналізу

Для оцінки раціональності призначень був проведений формальний VEN-аналіз фармакотерапії. Розподіл ЛП за категоріями V, E та N був здійснений за формальною ознакою залежно від наявності / відсутності ЛП у НПД України та міжнародних рекомендаціях. (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Принцип розподілу ЛП, призначених хворим на ЦП в умовах реальної клінічної практики, за класами раціональності

V клас	E клас	N клас
EASL: Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (2010); Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL (2014); Клінічна настанова «Цироз печінки та його ускладнення» (2017) Державний формуляр ЛЗ	Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ЦП (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. у редакції наказу № 638 від 10.09.2014 р.	
1	2	3
Діуретики (Spironolactone, Furosemide)	Інші сечогінні ЛП	Усі
Протимікробні ЛП (Amoxicillin + Clavulonic acid, Hemifloxacin, Levofloxacin, Metronidazole, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Ceftriaxone)	Інші антибактерійні ЛП	інші (решта) ЛП
Противірусні ЛП (Pegylated Interferon alpha, Ribavirin, Simeprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir + Ladyspace, Ombitasvir / Paritriver / Ritonavir, Dasabuvir)	Інші противірусні ЛП	
	Рослинні гепатопротектори	
	Метаболітні гепатопротектори	

1	2	3
ЛП гормонів задньої частки гіпофізу (Terlipressin)	Phospholipids	
	Ursodeoxycholic acid	
	Ферменти	
ЛП різних фармакотерапевтичних груп для ФТ ЦП (L-Ornithine-L-Aspartate, Lactulose, Rifaximin)	ЛП кальцію і жиророзчинних вітамінів А, Е, Д, К	
Бета-адреноблокатори (Carvedilol, Propranolol)	ЛП для інфузійної терапії	
	Інші ЛП амінокислот	
Кровозамінники та білкові фракції плазми крові (Albumin)	Інші бета-адреноблокатори	
	Пребіотики	
	Гормональні ЛП	

На рис. 3.9 – дані формального VEN-аналізу за кількістю (а) і вартістю (б) ЛП.

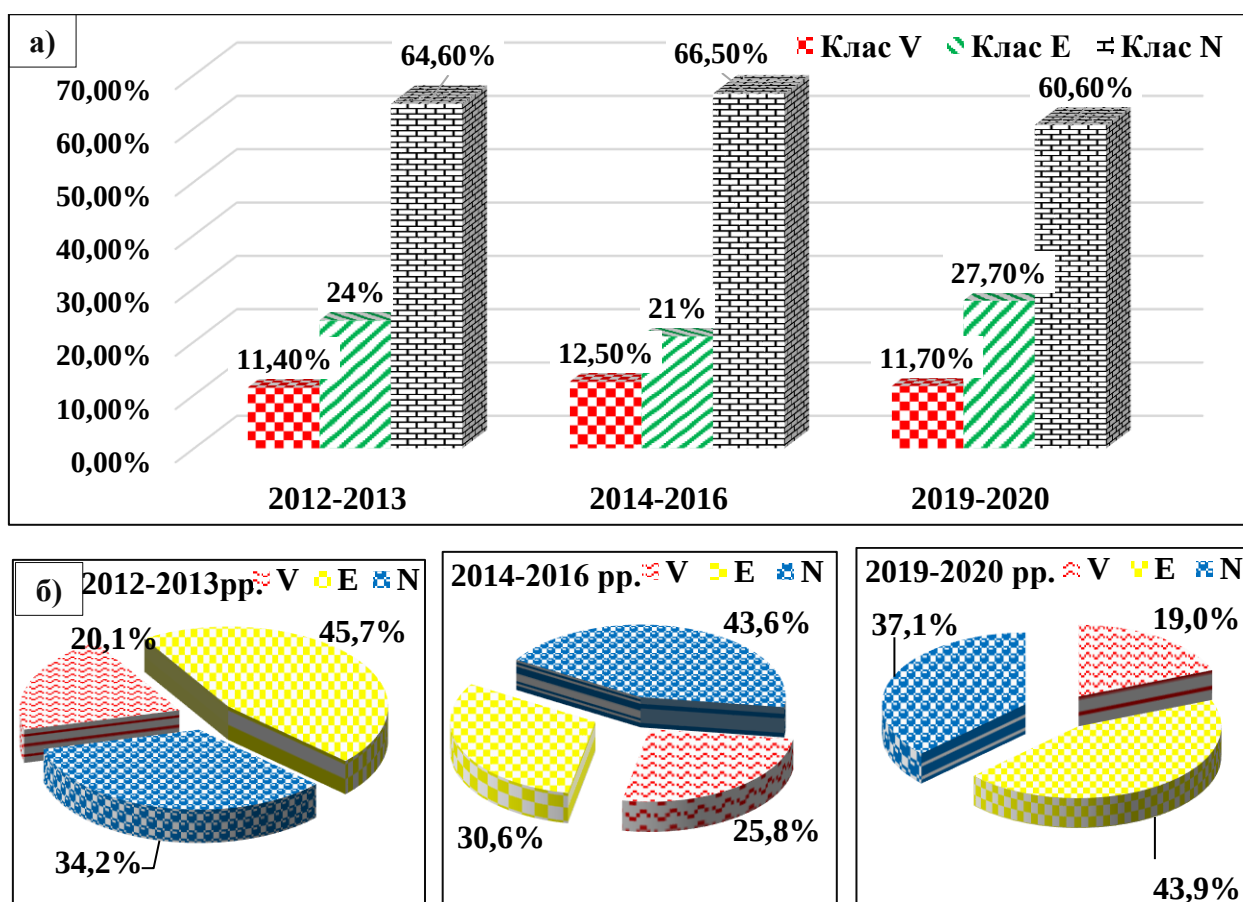


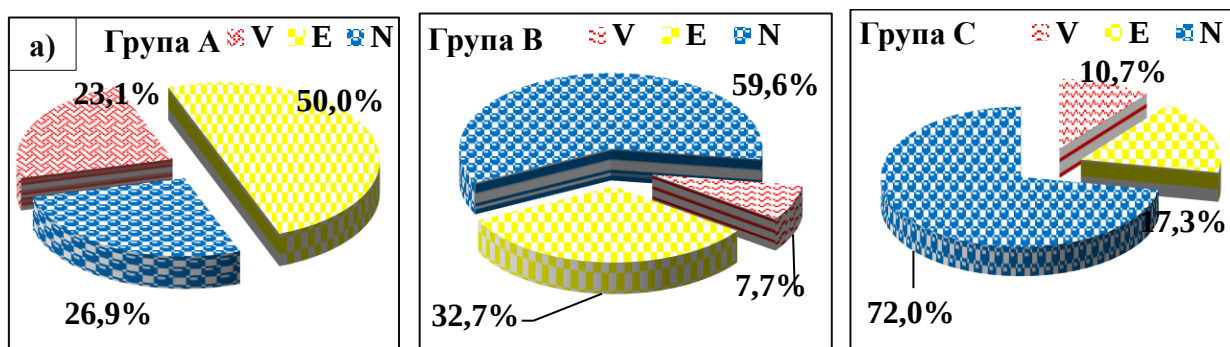
Рис. 3.9. Розподіл ЛП за формальним VEN-аналізом у динаміці років призначень хворим на ЦП – за кількістю ЛП (а) та витратами коштів на ЛП (б)

Отже, як демонструють дані рис. 3.9 (а), найбільш раціональною ФТ хворих на ЦП класів А і В можна вважати у 2019–2020 рр., оскільки за кількістю ЛП сума часток класів V та Е була найвищою саме у цьому періоді і становила 39,4 % відповідності НПД; у 2012–2013 рр. вона склала 35,4 % і найменшою була у 2014–2016 рр. – 33,5 %. Водночас саме у цьому часовому відрізку окремо взята частка класу V була найвищою 12,7 %.

Кошти, витрачені на ЛП класу V у 2012–2013 рр. склали 178401,27 грн (20,1 % у сукупній вартості ФТ), класу Е – 405159,4 грн (45,7 %), класу N – 302804,7 грн (34,2 %). У 2014–2016 рр. витрати на ЛП за класами раціональності розподілись наступним чином: V – 161574,5 грн (25,8 %), Е – 192096 грн (30,6 %) і N – 272991,6 грн (43,6 %). І, відповідно, у 2019–2020 рр.: клас V – 68042,24 грн (19,0 %), клас Е – 157317,2 грн (43,9 %) і клас N – 132726,6 грн (37,1 %) (рис. 3.9 (б)).

Отже, відсоток відповідності ФТ стандартам лікування упродовж досліджуваного періоду демонстрував позитивну динаміку відносно вартості сукупності ЛП, які належали до V та Е класів, а саме: 65,8 % → 69,4 % → 62,9 %. Однак динаміка окремо взятої частки ЛЗ класу V потребує удосконалення: 20,1 % → 25,8 % → 19 %, що вказує на необхідність прийняття нового Клінічного протоколу на основі даних доказової медицини.

Окрім того, здійснено інтегрований ABC/VEN-аналіз ФТ, призначеної пацієнтам із ЦП класів А і В у розрізі років, за витраченими коштами на її проведення (рис. 3.10). Він виявив, що найвища частка ЛП класу V упродовж досліджуваного періоду була у сегменті найвитратніших ЛП (група А) та становила відповідно: 23,1 % → 28,0 % → 21,1 %, що є позитивним фактом.



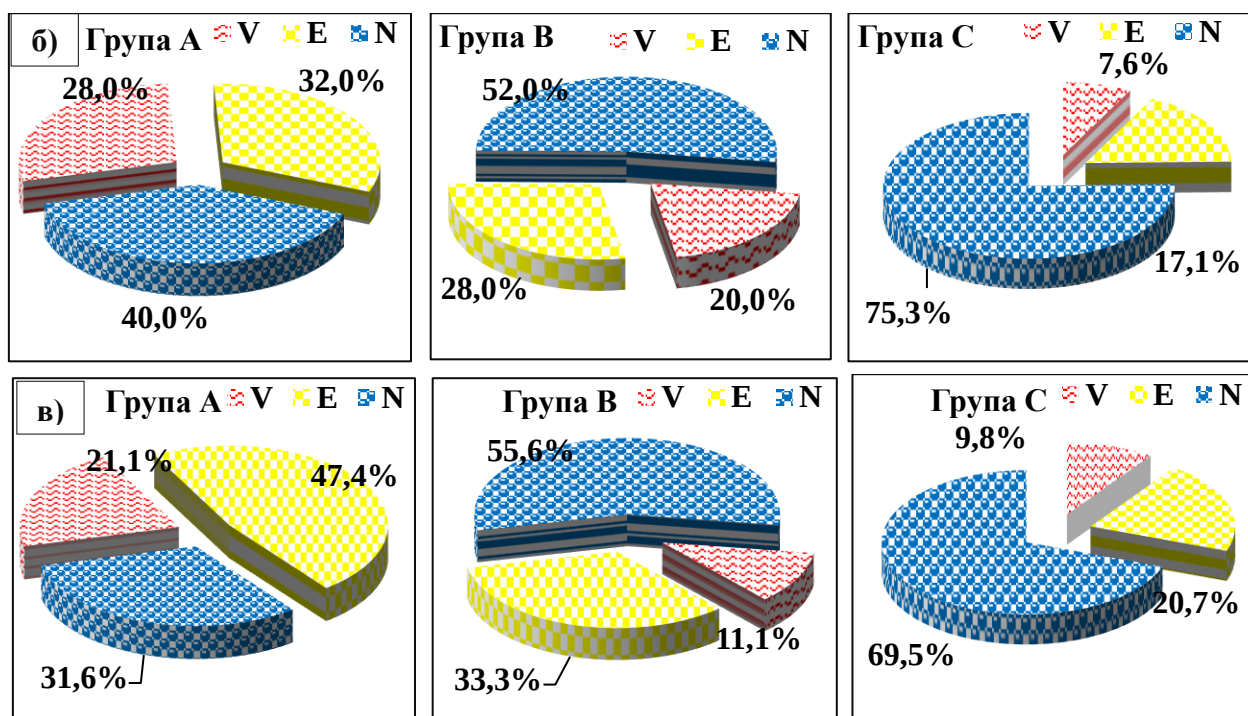


Рис. 3.10 Результат інтегрованого ABC/VE-N-аналізу ФТ хворих на ЦП класів А і В за періоди: 2012–2013 рр. (а), 2014–2016 рр. (б), 2019–2020 рр. (в)

На рис. 3.11 показано результат VE-N-аналізу за досліджуваними ЗОЗ.

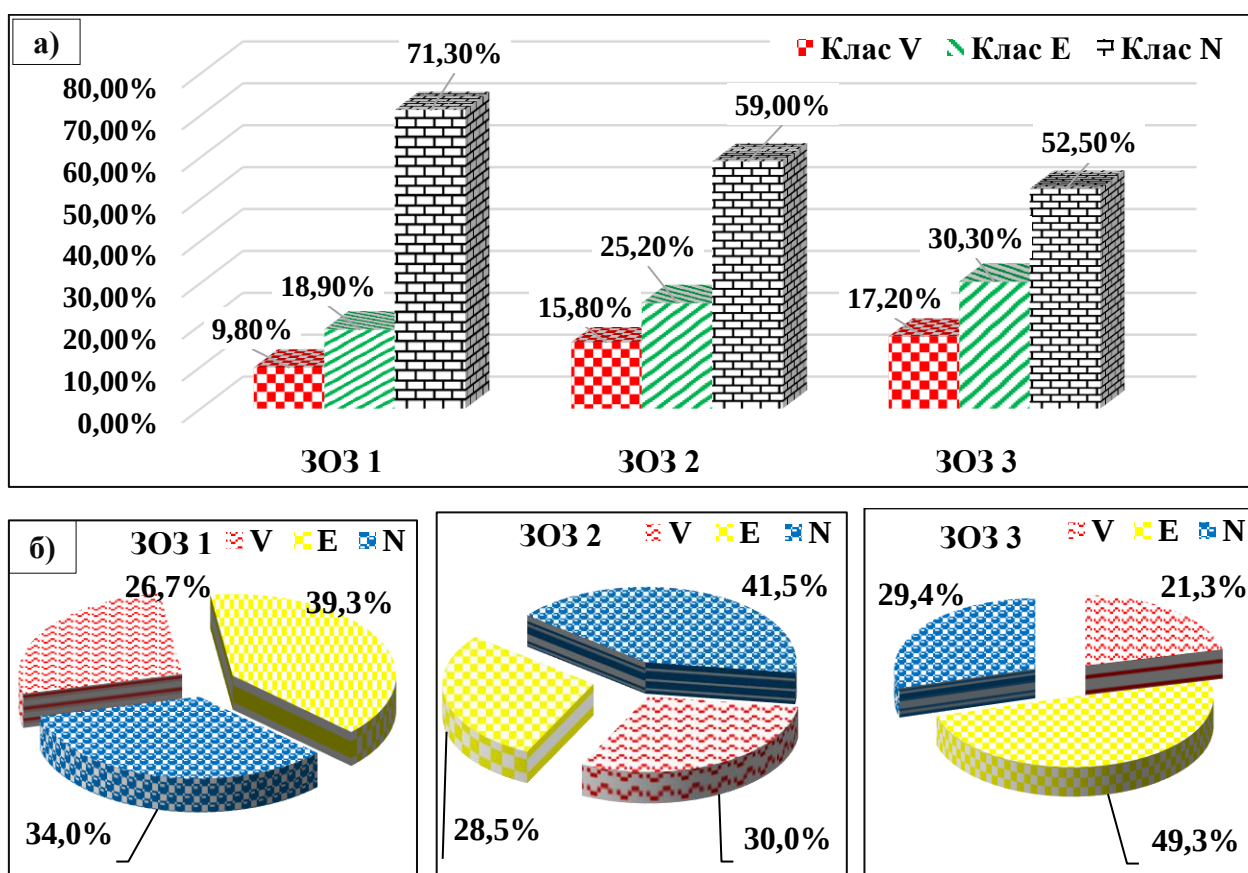


Рис. 3.11. Формальний VE-N-розподіл призначених ЛП хворим на ЦП класів А і В за 3-ма ЗОЗ – за кількістю ЛП (а) і витратами коштів на ЛП (б)

Як вказують дані рис. 3.11, формальний VEN-розподіл за кількістю ЛП виявив, що найвища відповідність доказовим рекомендаціям щодо лікування хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю спостерігалася у ЗОЗ 3 і становила 47,5 % (сума часток класів V та E). У цьому ж ЗОЗ 3, відповідно, була найменша частка другорядних ЛП (52,5 %). На другому місці за раціональністю призначеної ФТ опинилося ЗОЗ 2 із часткою N на рівні 59 %.

Водночас, сукупні витрати на ЛП класу V в ЗОЗ 1 склали 276152,1 грн (26,7 % у сукупній вартості ФТ), класу E – 405933,4 грн (39,3 %), класу N – 361213,1 грн (34 %). У ЗОЗ 2 витрати на ЛП розподілись наступним чином: клас V – 82220 грн (30 %), клас E – 78077 грн (28,5 %) і клас N – 113753 грн (41,5 %); у ЗОЗ 3: клас V – 31741,91 грн (21,3 %), клас E – 73509,5 грн. (49,3 %) і клас N – 43898,01 грн (29,4 %). Тобто, і за розподілом коштів, витрачених на придбання ЛП, найбільш раціональною щодо відповідності стандартам лікування можна вважати ФТ хворих на ЦП, надану в ЗОЗ 3. Оскільки тут спостерігався найвищий відсоток ЛП, які сумарно належали до класів V та E, що становив 70,6 %, та була найнижчою частка N – 29,4 %. За співвідношення $(V + E) : N$ друге місце щодо раціональності витрат коштів посів ЗОЗ 1 – 66 % : 34 %, третє – ЗОЗ 2 – 58,5 % : 41,5 %. Проте частка ліків класу V була найвищою (30 %) у витратах ФТ, призначеної спеціалістами ЗОЗ 2, та найнижчою (21,3 %) – лікарями ЗОЗ 3.

Отже, об'єктивно назріла необхідність затвердження сучасного Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цироз печінки та його ускладнення» замість існуючого його проекту і КП старого зразка з метою більш раціонального використання коштів та уніфікації МД і ФД хворим на ЦП у різних регіонах України.

Висновки до розділу 3:

1. Результати аналізу характеристик пацієнтів із ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю за даними медичних карт виявили, що серед хворих на ЦП

частка осіб чоловічої статі становила 64,46 %, жіночої – 35,54 %; за місцевістю проживання було більше міських жителів (66,05 %); за віком переважала група осіб 51–60 рр. (31,3 %). Водночас установлено омолодження хворих на ЦП за рахунок зростання частки осіб після 30 рр. Частка непрацюючих серед усіх пацієнтів складала більше 70 %. Було встановлено, що більшість осіб хворіли змішаним ЦП (37,80 %), частка криптогенного – 29,18 %, вірусного – 23,87 %. Найчастіше супроводжували ЦП наступні ускладнення: портальна гіпертензія (63,93 %), гепатоцелюлярна недостатність (54,10 %), асцит (21,88 %), печінкова енцефалопатія (16,31 %), варикозне розширення вен стравоходу (14,32 %) і супутні хвороби: хронічний панкреатит (К 80) – у 49,87 % пацієнтів, хронічний холецистит (К 81) – 47,61 %, хронічний гастродуоденіт (К 29) – 27,59 %. Серед причин виписки хворих зі стаціонару лідувала – покращення стану (72,55 %).

2. Результатами частотного аналізу КЕА призначеної ФТ установлено, що хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю здійснено 8326 призначень 536 ЛП за ТН (312 за МНН), кількість призначень на 1 медичну карту – 11,04 ТН. Лідером серед АТС-класифікаційних груп була група А «Засоби, які впливають на травну систему та метаболізм» (42,35 %), а частка Дієтичних добавок зросла з 1,65 % до 6,52 % за період 2007–2020 рр. Сумісний АВС-частотний аналіз виявив, що групу А (79,93 %) склали 20,52 % усіх призначених ЛЗ; групу В (15,06 %) – 31,16 % та групу С (5,01 %) – 48,32 %. Загальний частотний рейтинг ліків, призначених хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю, очолили Spironolactone (88,43 %) та Ademetonine (65,67 %).

3. Частотний аналіз було поглиблено вивченням частоти призначення ЛЗ у розрізі років виписки хворих зі стаціонарів та регіонів досліджуваних ЗОЗ. Так, за часткою хворих, які приймали ЛЗ за МНН, у 2012–2013 рр. лікарі найчастіше призначали: Spironolactone (65,70 %), Thiocetic acid (58,26 %), Ademetonine (50,0 %); у 2014–2016 рр.: Spironolactone (71,23 %), Furosemide (60,85 %), Ademetonine (54,25 %); у 2019–2020 рр.: Ademetonine (90,91 %), Pantoprazole (45,45 %), Spironolactone (43,64 %). У досліджуваних

ЗОЗ очолили рейтинги призначень наступні ЛЗ за МНН – у ЗОЗ 1 (м. Івано-Франківськ): Spironolactone (64,75 %), Thiocctic acid (64,34 %); у ЗОЗ 2 (м. Вінниця): Spironolactone (69,43 %), Furosemide (68,15 %); у ЗОЗ 3 (м. Харків): Spironolactone (81,13 %), Phospholipids (71,70 %). Загалом виявлено на 20,1 % зменшення частки хворих, яким призначали Thiocctic acid, що рекомендована при коморбідній патології з цукровим діабетом; та зменшення частки гепатопротекторів А05В, що є позитивною динамікою у наближенні вітчизняних пріоритетів щодо ФТ хворим на ЦП до міжнародних стандартів.

4. Методом АТС/DDD-аналізу визначено, що лідерами споживання хворими у 2012–2013 рр. були: Lactulose, Spironolactone, Thiocctic acid; а у 2014–2016 рр. та 2019–2020 рр. – Spironolactone, Lactulose, Ademetonine, що підтвердило тенденції загального частотного аналізу призначеної хворим ФТ.

5. Результати АВС-аналізу ФТ ЦП, проведеного за роздрібними цінами трьох часових періодів: 2012–2013 рр., 2014–2016 рр. та 2019–2020 рр., виявили, що у гривневому і доларовому еквівалентах найвитратнішою терапією осіб із ЦП була в 2019–2020 рр. (6510,66 грн / 243,92 \$ на 1 хворого). Рейтинг найвитратніших ЛП очолив Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина, який утримував першість незалежно від регіону ЗОЗ та періоду дослідження. На 2-му місці за витратами ФТ були: у ЗОЗ 1 – Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина; у ЗОЗ 2 – Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна; у ЗОЗ 3 – Орнітокс, конц. д/приг. р-ну/ін. 5г /10 мл ампл. № 5, Мілі Хелскеа, Великобританія.

6. Розподіл ЛП за категоріями раціональності V : E : N проведено формальним способом: фіксувалась наявність чи відсутність ЛП у НПД України, міжнародних рекомендаціях. До класу V (необхідні ЛП) віднесено ЛП, що були наявні в: EASL: Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis (2010); Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and EASL (2014); Клінічній

настанові «Цироз печінки та його ускладнення» (2017), а також наявні у Державному формулярі ЛЗ років лікування пацієнтів; класу Е – важливі ЛП згідно із Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ЦП (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. у редакції наказу №638 від 10.09.2014 р.); класу N – інші ЛП, які не увійшли до класів V і Е. VEN-аналіз проведено відносно 2-х категорій: щодо кількості ЛП та щодо коштів, витрачених на ЛП відповідного класу раціональності.

7. За результатами формального VEN-аналізу встановлено, що за кількістю призначених ЛП співвідношення класів раціональності V : E : N мало вигляд: у 2012 – 2013 рр. – 11,4 % : 24 % : 66,6 %; у 2014–2016 рр. – 12,5 % : 21 % : 66,5 %; у 2019–2020 рр. – 11,7 % : 27,7 % : 60,6 %. Отже, наявне зменшення частки ЛП класу N у 2019–2020 рр., що є позитивним фактом. Результат формального VEN-аналізу, проведеного за розподілом коштів на ФТ, показав, що частка ЛП класу V у 2012–2013 рр. склала 20,1 % сукупної вартості ФТ, Е – 45,7 %, N – 34,2 %; у 2014–2016 рр. – 25,8 % : 30,6 % : 43,6 %; у 2019–2020 рр. – 19,0 % : 43,9 % : 37,1 %. Отже, відсоток відповідності ФТ стандартам лікування упродовж досліджуваного періоду показав позитивну динаміку відносно сукупності ЛЗ, які належали до V та Е класів, а саме: 65,8 % → 69,4 % → 62,9 % за вартістю ЛП. Серед ЗОЗ найменша частка ЛП класу N за кількістю і коштами на ЛП була виявлена у ЗОЗ 3. Отримані результати формального VEN-аналізу як за кількістю призначених ЛП, так і за їх вартістю вказують на потребу подальшого удосконалення реальної клінічної практики хворих на ЦП в Україні згідно міжнародних рекомендацій.

Результати експериментальних досліджень, представлені в розділі 3, знайшли своє відображення у публікаціях, поданих у табл. 3.12.

Оприлюднення результатів експериментальних досліджень розділу 3

№ з/п	Назва публікації
Статті	
1.	Федяк І. О., Максименко О. В., Шолойко Н. В. Дослідження якісних особливостей фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки із встановленими ускладненнями основного діагнозу. <i>Здобутки клінічної і експериментальної медицини</i> . 2015. № 4. С. 62–65.
2.	Fedyak I. O., Maksymenko O. V. The study of the effect of comorbidities on pharmacotherapy of patients with liver cirrhosis. <i>Клінічна фармація</i> . 2016. Т. 20, № 2. С. 33–37.
3.	Fediak I., Maksymenko O. Assessment of the frequency and rationality of prescribed medicines in patients with liver cirrhosis. <i>EUREKA: Health Sciences</i> . №1, 2021. P. 86–93.
Методичні рекомендації	
4.	Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с.
Тези	
5.	Федяк І. О., Максименко О. В. Характеристика хворих на цироз печінки Івано-Франківщини за 2013 рік. <i>Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи</i> : матер. міжнар. наук.- практ. інтернет-конф., м. Харків, 17–20 березня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 291–293.
6.	Федяк І. О., Максименко О. В. Результати вікового та гендерного моніторингу як показники доцільності раціоналізації фармацевтичної допомоги пацієнтам із цирозами печінки. <i>Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи</i> : міжн. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 132–133.
7.	Максименко О. В. Результати клініко-економічного аналізу фармакотерапії хворих на цирози печінки. <i>Інновації в медицині</i> : матер. 87-ї наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22–23 березня 2018 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2018. С. 93.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ МАРКЕТИНГОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦИРОЗИ
ПЕЧІНКИ ТА ЇХ УСКЛАДНЕННЯ

4.1 Результати маркетингового аналізу сечогінних препаратів АТС-класифікаційних підгруп C03D A01 «Spironolactone» і C03C A01 «Furosemide»

Маркетинговий аналіз препаратів АТС-класифікаційної підгрупи **C03D A01 «Spironolactone»** розпочато із дослідження стану реєстрації ЛЗ за 2006–2020 рр. Так, що у 2006 і 2011 рр. було зареєстровано 4 ЛП, у 2015 р. – 6, а у 2020 р. – 12. Водночас ФР пропонував тільки 7 ЛП у 2020 р., що склало 58,3 %, з них вітчизняних ліків було 28,57 %, імпорتنних – 71,43 % (рис. 4.1, а).

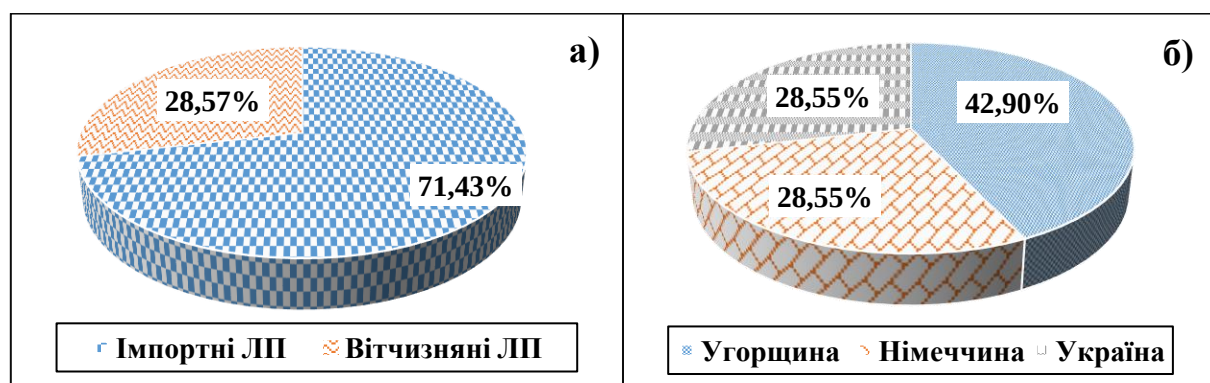


Рис. 4.1. Розподіл ЛП Spironolactone за походженням (а) та постачальниками (б) (2020 р.)

Серед постачальників Spironolactone лідирує Угорщина (42,9 %) із ЛП фірми «Гедеон Ріхтер»: Верошпірон, табл. 25 мг № 20; Верошпірон, капс. 50 мг № 30; Верошпірон, капс. 100 мг № 30; на 2-му місці за кількістю ЛП – Німеччина (28,57 %) із ЛП виробника «Салютас Фарма ГмбХ»: Спіронолактон Сандоз, табл. 50 мг № 30; Спіронолактон Сандоз, табл. 100 мг № 30. Вітчизняні ЛП Spironolactone упродовж моніторингу постачав тільки 1 виробник: ПрАТ «ФФ «Дарниця» (28,57 %): Спіронолактон-Дарниця, табл. 25 мг № 30; Спіронолактон-Дарниця, табл. 100 мг № 30 (рис. 4.1, б). Окрім даних засобів, було зареєстровано ще 5 ЛП виробництва Уорлд Медіцин ЛТД, Грузія:

Спілактон, табл. в/пл. об., 100 мг №20; Спілактон, табл. в/пл. об., 50 мг №20; Спілактон, табл. в/пл. об., 25 мг №20; Спінол-Н, табл. в/пл. об., 25 мг №20; Спінол-Н, табл. в/пл. об., 50 мг №20, що були відсутні на ФР. Серед ЛФ домінували таблетки (71,4 %) над капсулами (28,6 %) (рис. 4.2).

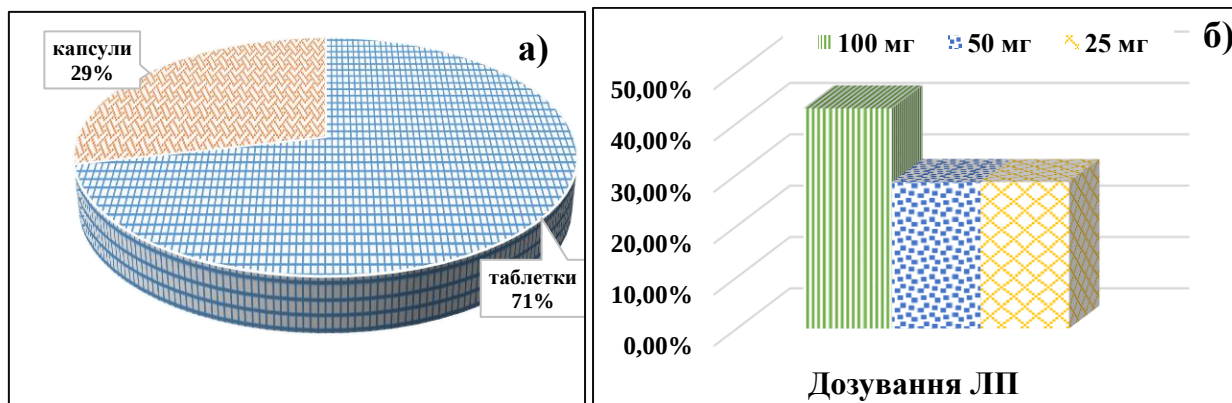


Рис. 4.2. Розподіл ЛП Spironolactone за ЛФ (а) і дозуванням (б) (2020 р.)

Також було проаналізовано присутність ЛЗ групи Spironolactone у соціально-економічних регулюючих переліках ЛЗ в Україні:

- у Національному переліку основних лікарських засобів (ОЛЗ), на які встановлено державне регулювання цін, – 8 ЛЗ Spironolactone (<https://www.apteka.ua/naclist>) [144], відсутні 2 ЛП Верошпірону, Геден Ріхтер у дозуванні 50 і 100 мг;
- у Реєстрі ОВЦ на ЛЗ – 5 ЛЗ; відсутні: Спілактон Уорлд Медіцин ЛТД, у 3-х дозуваннях і 2 ЛЗ Верошпірону, Геден Ріхтер у дозуванні 50 та 100 мг (<https://www.apteka.ua/drugsearch?lang=ua>) [145];
- у Реєстрі ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню [146], спочатку були наявні тільки 2 ЛЗ: Верошпірон, Геден Ріхтер, 25мг та Спіронолактон Дарниця, ПрАТ «ФФ «Дарниця», 25 мг, пізніше – 4 ЛЗ: додано до реєстру Спіронолактон Сандоз, Салютас Фарма ГмбХ, 50 і 100 мг, а починаючи із 22.01.2018 р. та по даний час – 5 ЛЗ: доданий Спіронолактон Дарниця, ПрАТ «ФФ «Дарниця», 100 мг, що демонструє зацікавленість виробника у реалізації цього МНН за Урядовою програмою «Доступні ліки» (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Наявність ЛП МНН Spironolactone у соціально-економічних регулюючих переліках ЛЗ в Україні

Лікарські препарати МНН Spironolactone	Держав- ний реєстр ЛЗ	Націо- нальний перелік ОЛЗ	Реєстр ОВЦ на ЛЗ: Граничні ОВЦ, грн	Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню, ОВЦ, грн									
				Наказ МОЗ № 360 від 03.04.17	Наказ МОЗ № 856 від 26.07.17	Наказ МОЗ № 111 від 22.01.18	Наказ МОЗ № 1446 від 03.08.18	Наказ МОЗ № 148 від 21.01.19	Наказ МОЗ № 1715 від 30.07.19	Наказ МОЗ № 316 від 13.02.20	Наказ МОЗ № 1284 від 01.06.20	Наказ МОЗ № 1815 від 11.08.20	Наказ МОЗ № 251 від 15.02.21
Верошпірон, табл. 25 мг № 20, Гедеон Ріхтер, Угорщина	+	+	26,18	26,64	27	29	27,26	28,28	26,55	23,55	26,18	26,64	32,03
Верошпірон, капс. 50 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Верошпірон, капс. 100 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спілактон, табл. 100 мг № 10, № 20 Уорлд Медіцин, Грузія	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спілактон, табл. 25 мг № 10, № 20, Уорлд Медіцин, Грузія	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спілактон, табл. 50 мг № 10, № 20 Уорлд Медіцин, Грузія	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Спіронолактон Сандоз®, табл. 100 мг № 20, № 30, № 60 Салютас Фарма, Німеччина	+	+	83,36	-	-	81,73	81,73	83,36	83,86	83,36	83,36	83,36	83,36
Спіронолактон Сандоз®, табл. 50 мг № 20, №30, № 60 Салютас Фарма Німеччина	+	+	59,11	-	51,18	51,18	51,18	53,74	53,54	59,11	59,11	59,11	59,11
Спіронолактон-Дарниця, табл. 100 мг № 10, № 30 ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	+	83,56	-	-	77	77	83,36	90,86	83,56	83,56	83,56	83,36
Спіронолактон-Дарниця, табл. 25 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	+	38,85	39,56	39,56	19,25	19,25	20,84	38,50	-	38,85	38,85	39,50

На рис. 4.3 показано динаміку ОБЦ аналогів Spironolactone в дозуванні 100 мг, яке рекомендовано вітчизняним і зарубіжними КП для терапії асцити. Таблетки Spironolactone 100 мг були представлені 2-ма імпортерами ЛП – Верошпірон, капс. 100 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина і Спіронолактон Сандоз, табл. 100 мг №30, Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина та 1-м вітчизняним – Спіронолактон-Дарниця, табл.100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна (рис. 4.3).

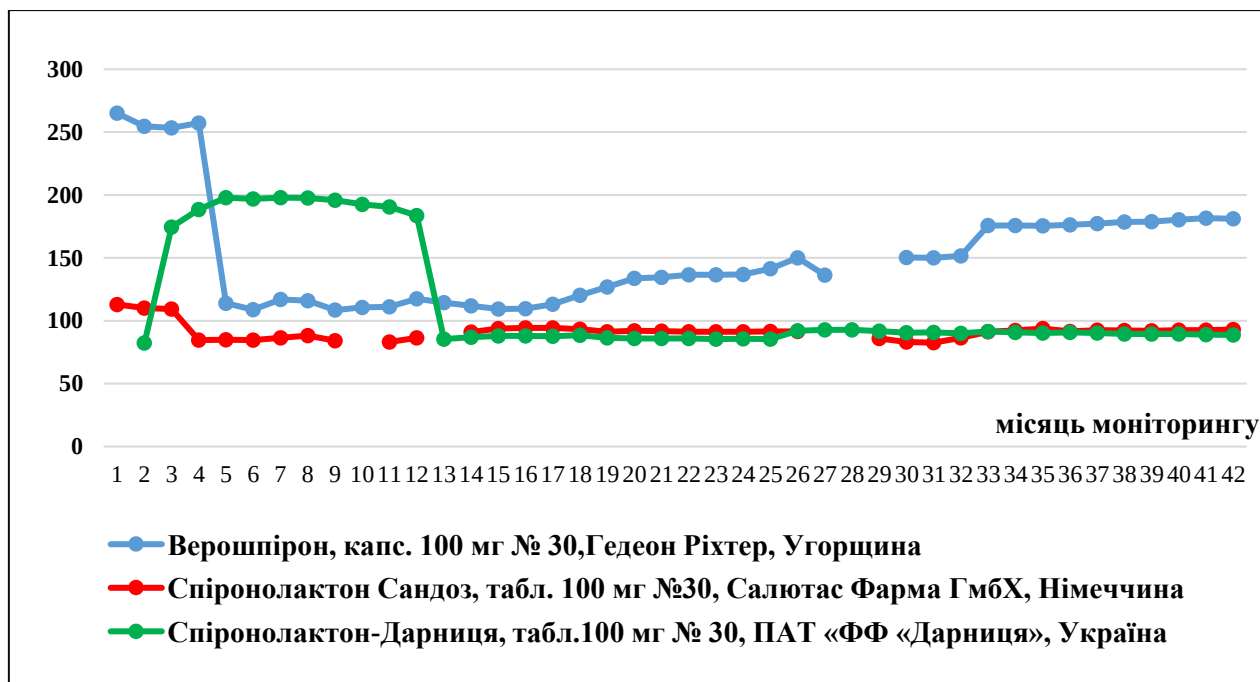


Рис. 4.3. Динаміка ОБЦ упаковок ЛП Spironolactone 100 мг (2017–2020 рр.)

Як свідчать дані аналізу, ЛП Spironolactone були представлені на оптовому ФР по-різному: упродовж усього періоду дослідження Верошпірон, Гедеон Ріхтер був відсутній на ФР у жовтні та листопаді 2019 р.; Спіронолактон Сандоз, Салютас Фарма ГмбХ не пропонували у жовтні 2017 р., у січні 2018 р. та у вересні-жовтні 2019 р.; Спіронолактон-Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця» був відсутній на початку дослідження (01. 2017 р.) (рис. 4.3).

Найнижчою ОБЦ серед ЛП Spironolactone була на початку спостереження – у лютому 2017 р. на Спіронолактон-Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця» і становила $82,38 \pm 0,49$ [82,19–83,68] грн, проте в наступному місяці ціна на даний ЛП різко зросла ($174,54 \pm 38,81$ [85,53–197,19] грн) і

спостерігалася на високому рівні до кінця року. Вже з 2018 р. ціна знизилась і залишалася в межах $85,38 \pm 0,96$ [83,84–87,79] – $88,51 \pm 5,39$ [84,69–104,22] грн до кінця року. Найвищою середня ОВЦ серед ЛП Spironolactone була також на початку спостереження – у січні 2017 р. на Верошпірон, Гедеон Ріхтер ($265,04 \pm 12,34$ [237,87–278,41] грн), проте з травня 2017 р. було продемонстровано різкий спад ($114,01 \pm 7,77$ [106,25–137,60] грн) та у подальшому – незначне коливання ціни цього ЛП упродовж періоду дослідження ($108,76 \pm 6,11$ [97,0–115,52] – $120,3 \pm 17,70$ [102,25–168,47] грн) з наступним поступовим підвищенням вартості ЛП: $126,88 \pm 9,82$ [115,78–136,90] → $181,64 \pm 7,92$ [166,77–193,12] грн. Динаміка ОВЦ на Спіронолактон Сандоз, Салютас Фарма ГмбХ була подібною до динаміки ціни на Верошпірон, Гедеон Ріхтер, але з меншими амплітудами коливань і була зафіксована найнижчою у серпні 2019 р. – $82,63 \pm 2,54$ [90,43–97,42] грн.

Різне зниження цін на дані ЛП пояснюється включенням діючої речовини Spironolactone в Урядову програму «Доступні ліки», а час спаду – внесенням ЛП у Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню (<http://moz.gov.ua/dostupni-liki> [146]). Щодо коливань цін на ЛП, то вони зумовлені коливанням курсу гривні відносно долара упродовж 2017–2020 рр. відповідно до даних НБУ, які представлено на рис. 4.4.



Рис. 4.4. Динаміка рівня гривні відносно американського долара за офіційним курсом НБУ на останній робочий день кожного місяця моніторингу 2017–2020 рр. (<https://index.minfin.com.ua> [115])

Як виявив аналіз, середні значення коефіцієнту ліквідності (C_{lig}) для ЛП Spironolactone в дозуванні 100 мг № 30 становили: $0,26 \pm 0,33$ – у Верошпірону,

Геден Ріхтер; $0,16 \pm 0,1$ – у Спіронолактону Сандоз, Салютас Фарма ГмбХ; $0,33 \pm 0,32$ – у Спіронолактону-Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця»; значення $S_{a.s.}$ для ЛП Spironolactone виявило, що на початку моніторингу вони були високими, проте з травня 2017 р. для імпортованих ЛП, а з січня 2018 р. і для вітчизняного – різко знизилася та коливалася упродовж періоду спостереження; результати моніторингу 3-го показника доступності ЛП Spironolactone для споживачів (D) показали, що його середні значення були більшими 1, що свідчить про задовільний рівень доступності ЛП (Дод. Г.3).

Також було проаналізовано ціну DDD ЛП Spironolactone станом на 30.06.2020 р та прогноз його ціни DDD на майбутній період (рис. 4.5–4.6).

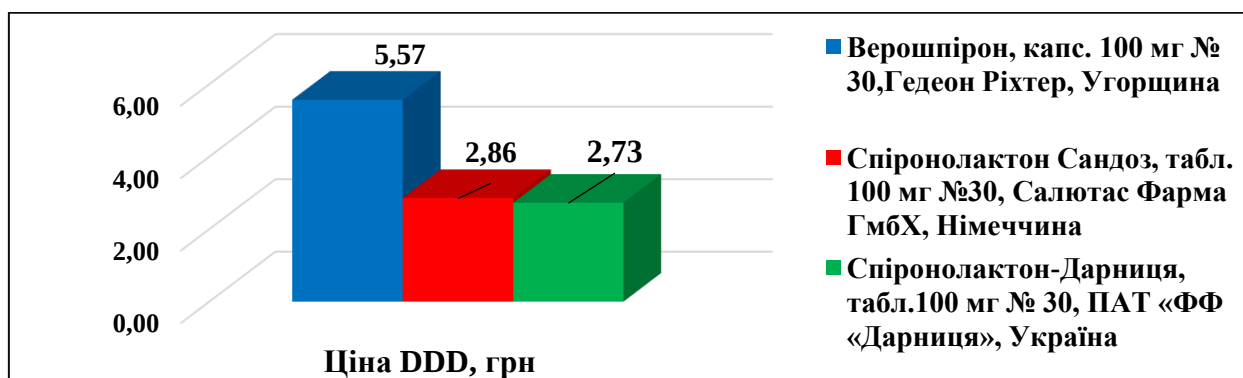


Рис. 4.5. Порівняння ціни DDD ЛП Spironolactone станом на 30.12.2020 р.

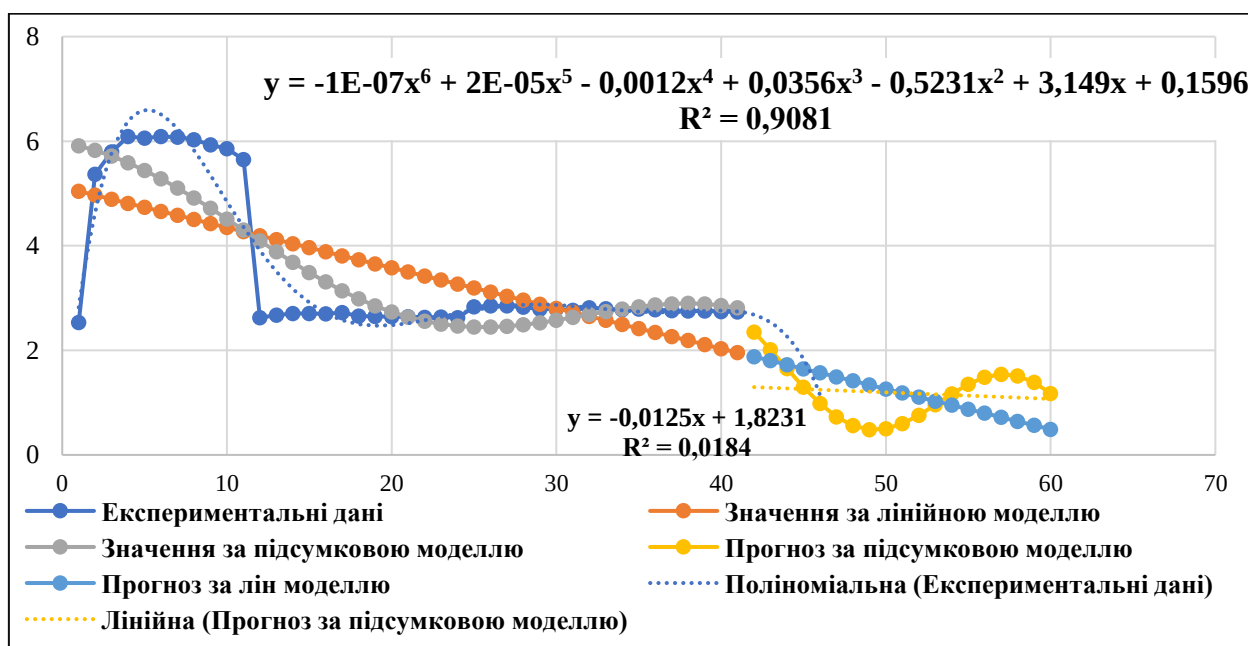


Рис. 4.6. Прогноз ціни DDD Спіронолактон-Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна на майбутній період – 18 місяців

Відповідно до даних рис. 4.5, найдешевша ціна DDD була на ЛП Спіронолактон-Дарниця, табл.100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна. Результати прогнозування ціни DDD, які продемонстровано на рис. 4.6, вказують, що ціна DDD має тенденцію до зниження, що є позитивним явищем.

Маркетинговий аналіз препаратів АТС-класифікаційної підгрупи **C03C A01 «Furosemide»** стартував із аналізу стану реєстрації ЛП. Так, встановлено, що у 2006 р. було зареєстровано 13 ЛП, у 2011 р. – 11, у 2015 р. – 10, а у 2020 р. – 9, які повністю були представлені на ФР як вітчизняними, так і імпортними виробниками у співвідношенні 66,7 % і 33,3 % відповідно (рис. 4.7, а). Країни-імпортери Furosemide розподілилися порівну: Болгарія (33,3 %) із ЛП АТ «Софарма»: Фуросемід Софарма, табл. 40 мг № 20; Індія (33,3 %) виробник «Санофі Індія Лімітед» – Лазикс, табл. 40 мг № 45; Румунія (33,3 %) С.С. «Зентіва С.А.» – Лазикс Нео, р-н д/ін. 10 мг/мл ампл. 2 мл № 10.

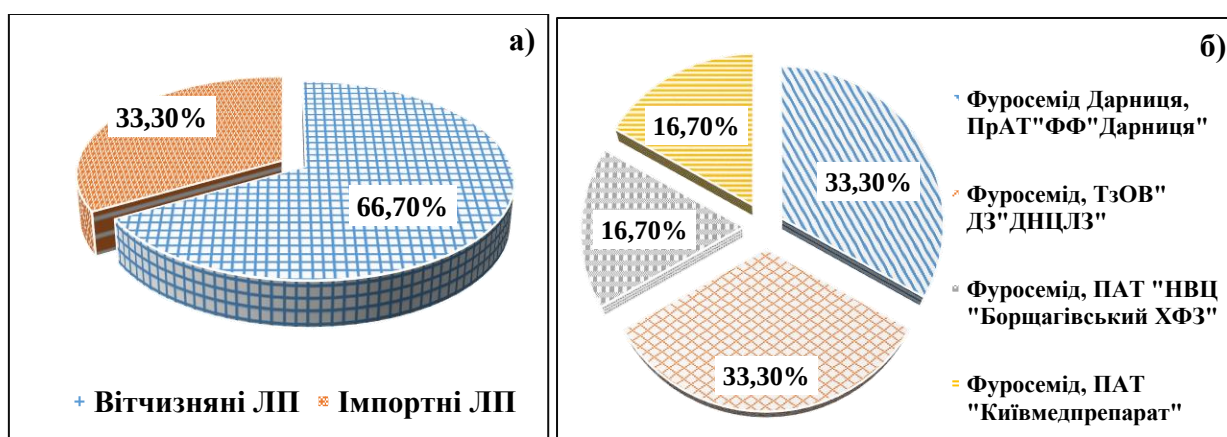


Рис. 4.7. Розподіл ЛЗ Furosemide за походженням (а) та вітчизняними виробниками (б) (2020 р.)

Вітчизняні ЛП Furosemide упродовж моніторингу стабільно постачали 4 заводи-виробники: ПАТ «ФФ «Дарниця» (33,3 %): Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, Фуросемід Дарниця, р-н д/ін. 10 мг/мл 2 мл № 10; ТзОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ» (33,3 %): Фуросемід, табл. 40 мг № 50, Фуросемід, р-н д/ін. 10 мг/мл 2 мл № 10; ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (16,7 %): Фуросемід, табл. 40 мг № 50 та ПАТ «Київмедпрепарат» (16,7 %): Фуросемід, табл. 40 мг № 50 (рис. 4.7, б).

Серед аналізованих ЛП Furosemide домінували таблетки (66,7 %) над розчином для ін'єкцій (33,3 %).

При дослідженні соціально-економічних регулюючих переліків ЛЗ з діючою речовиною Furosemide встановлено наступне:

- у Державному реєстрі ЛЗ – 9 найменувань ЛЗ у двох ЛФ (<http://www.drlz.com.ua>) [117];
- у Національному переліку ОЛЗ, на які встановлено державне регулювання цін, вказано 13 ЛЗ (<https://www.apteka.ua/naclist>) [144];
- у Реєстрі ОВЦ на ЛЗ – 7 ЛЗ, не було у переліку Фуросеміду Софарма, Софарма; Лазиксу, Санофі Індія Лімітед [145];
- у Реєстрі ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню [146] – 4 ЛЗ вітчизняних виробників, а саме: ТОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ», ПАТ «Київмедпрепарат», ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ПАТ «ФФ «Дарниця» (табл. 4.2).

Ці дані свідчать про те, що деякі виробники не зацікавлені в реалізації їх ЛЗ в Урядовій програмі «Доступні ліки» та, відповідно, пацієнти мають менший вибір ЛЗ, а також знижену їх економічну доступність, оскільки ОВЦ на дані ЛЗ упродовж періоду дослідження незначно зросли, окрім Фуросеміду Дарниця, ОВЦ якого, навпаки, знизилась (табл. 4.2).

На рис. 4.8 представлено динаміку цінової політики препаратів Furosemide на оптовому вітчизняному ФР упродовж періоду 2017–2020 рр.

Отже, як свідчить аналіз результатів цінового моніторингу, ЛП Furosemide були представлені на оптовому ФР упродовж усього періоду дослідження у повному обсязі, окрім Фуросеміду Софарма, АТ «Софарма», який постачальники не пропонували у вересні 2017 р. та у жовтні 2020 р.

Найнижчою ОВЦ серед ЛП Furosemide була на початку спостереження (рис. 4.8) – у січні 2017 р. на Фуросемід, ТзОВ «ДЗ « ДНЦЛЗ» і становила $5,73 \pm 0,32$ [5,49–6,64] грн, а в наступних місяцях ціна на даний ЛП коливалася в межах $5,80 \pm 0,45$ [5,39–7,38] – $8,22 \pm 0,41$ [7,69–8,70] грн упродовж моніторингу (рис. 4.8).

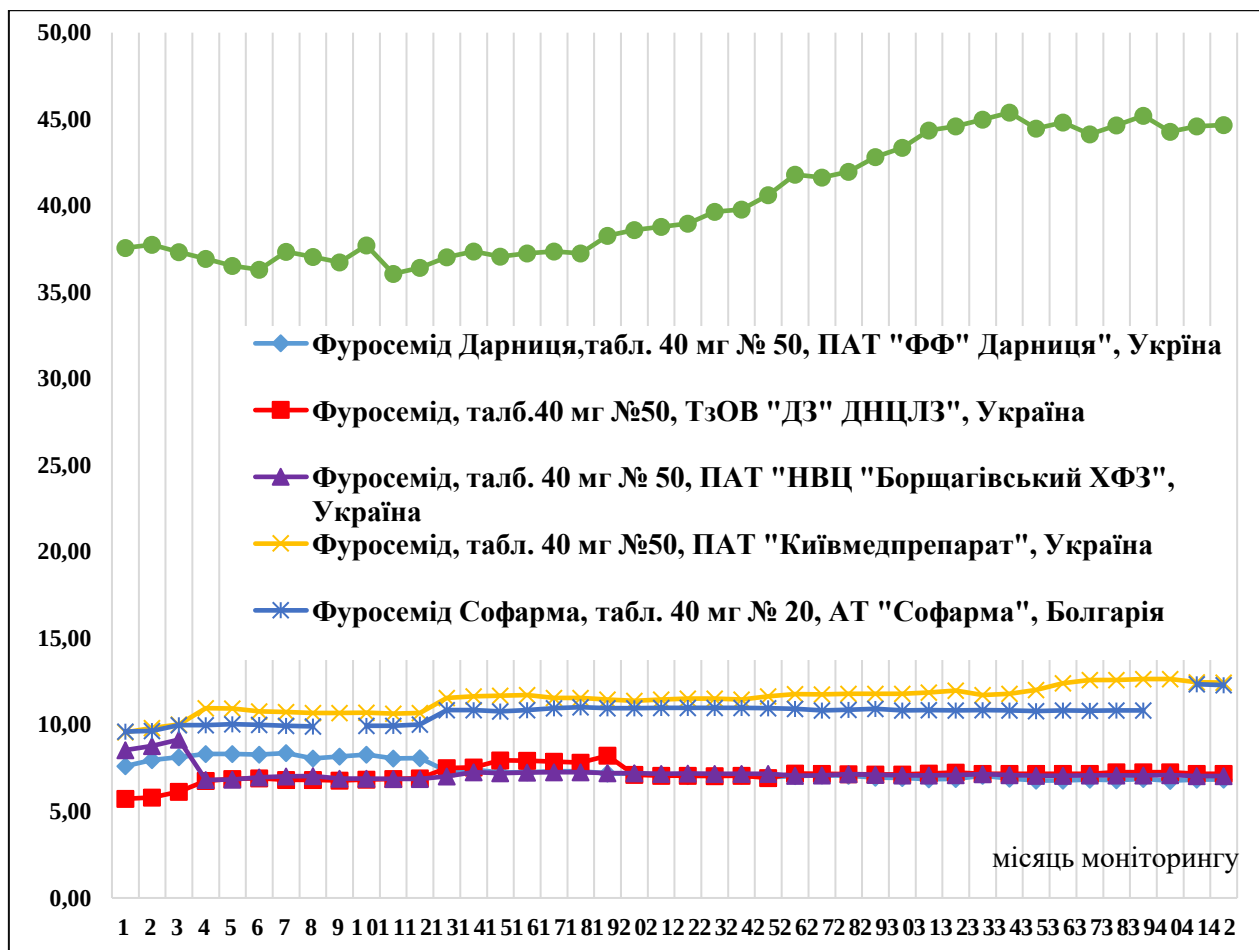


Рис. 4.8. Динаміка ОВЦ Furosemide 40 мг різних виробників (2017–2020 рр.)

Найвища ОВЦ на ЛПІ Furosemide була у квітні 2020 р. на Лазикс, Санофі Індія Лімітед ($45,38 \pm 1,24$ [44,90–48,86] грн). Спостерігалось зростання її упродовж періоду дослідження. Середня ОВЦ на Фуросемід, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ» на початок спостереження була високою, водночас вона зростала до квітня 2017 р. Опісля відбувся спад ціни і в подальшому незначне її коливання (від $8,55 \pm 0,67$ [6,54–9,32] – $9,15 \pm 0,22$ [8,9–9,63] грн до $6,82 \pm 0,44$ [6,28–8,12] – $7,27 \pm 0,46$ [6,93–8,60] грн). Середня ОВЦ на Фуросемід, ПАТ «Київмедпрепарат» зростала і коливалася в межах $9,57 \pm 0,41$ [9,16–10,55] – $12,65 \pm 0,66$ [12,30–14,04] грн. Найнижча середня ОВЦ на Фуросемід Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця» спостерігалась у жовтні 2020 р., а у перший рік дослідження вона була вищою і коливалась в межах $7,62 \pm 0,19$ [7,33–8,12] – $8,32 \pm 0,99$ [7,55–11,20] грн. Середня ОВЦ на Фуросемід Софарма, АТ

«Софарма» поступово зростала та коливалася в межах $9,61 \pm 0,27$ [9,47–10,17] – $11,02 \pm 0,44$ [10,85–12,17] грн і зросла в кінці дослідження до $12,35 \pm 0,94$ [12,30–15,30] грн (рис. 4.8).

Різке зниження цін на дані ЛПІ також можна пояснити включенням діючої речовини Furosemide в Урядову програму «Доступні ліки», а час спаду – співпадінням із внесенням препаратів у Реєстр ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню відповідно (<http://moz.gov.ua/dostupni-liky>) [146].

Коефіцієнти ліквідності та адекватності платоспроможності населення на ЛПІ Furosemide знаходилися у межах: 0,05–0,39 та 0,09 %–0,13 % – для Фуросеміду, ТзОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ»; 0,08–0,57 та 0,07 %–0,18 % – для Фуросеміду, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»; 0,07–0,6 та 0,12 %–0,2 % – для Фуросеміду, ПАТ «Київмедпрепарат»; 0,11–0,58 та 0,01 %–0,16 % – для Фуросеміду Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця»; 0–0,24 та 0,15 %–0,2 % – для Фуросеміду Софарма, АТ «Софарма»; 0,02–0,59 та 0,43 %–0,77 % – для Лазиксу, Санофі Індія Лімітед (Дод. Г.4). Аналіз динаміки значень коефіцієнту доступності D для ЛПІ Furosemide показав, що вони були в діапазоні 1,72–2,65, що вказує про доступність ЛПІ Furosemide для населення (Дод. Г.4).

Ціни DDD ЛПІ Furosemide зафіксовані станом на 30.12.2020 р. (рис. 4.9).

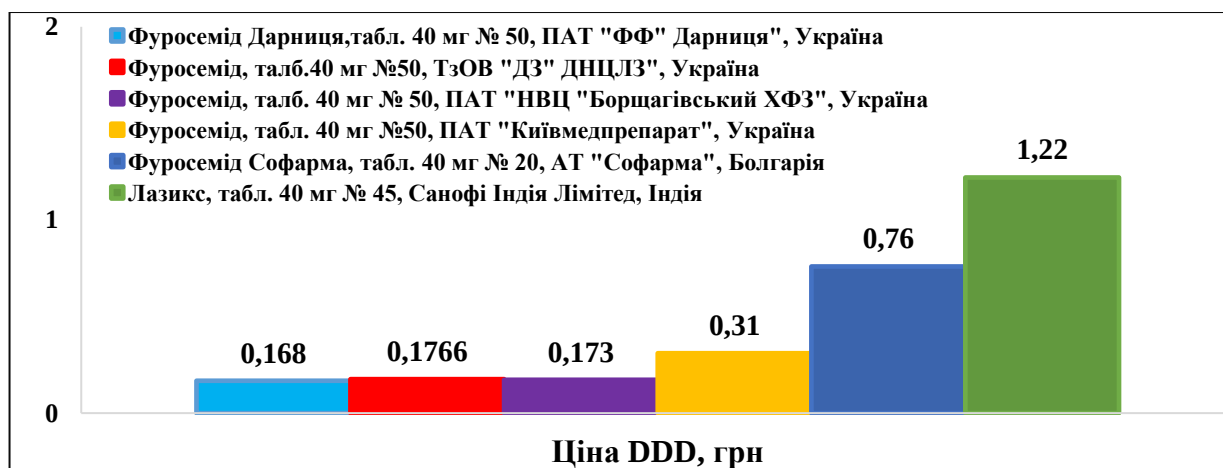


Рис. 4.9. Ціни DDD ЛПІ Furosemide станом на 30.12.2020 р.

Як показує аналіз рис. 4.9, найдешевша ціна DDD була вказана на Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ» Дарниця», Україна – 0,168. На рис. 4.10 показано прогноз вартості DDD Furosemide з найменшою ОБЦ.

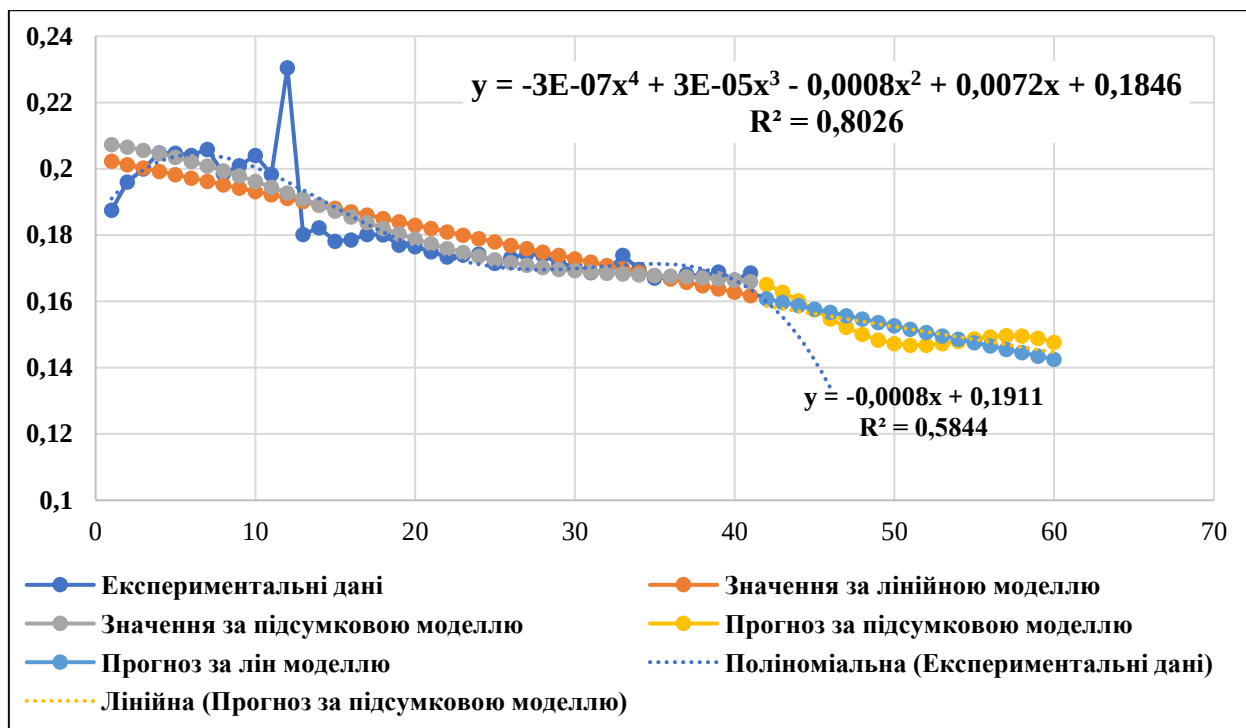


Рис. 4.10. Прогноз ціни DDD Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ» Дарниця», Україна на майбутній період – 18 місяців

Результати прогнозу засвідчують тенденцію до зниження ціни DDD даного препарату.

4.2 Результати маркетингового аналізу гепатотропних препаратів АТС-класифікаційної підгрупи А05В А06 «Ornithine»

Маркетинговий аналіз препаратів АТС-класифікаційної підгрупи **A05B A06 «Ornithine»** також розпочато із дослідження стану реєстрації даних ЛЗ. Так, за результатами аналізу встановлено, що у 2006 р. було зареєстровано тільки 1 оригінальний (інноваційний) ЛЗ: Гепат-Мерц, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина у двох ЛФ. Вже в 2011 р. було зареєстровано 4 ЛЗ, у 2015 р. – 6 ЛЗ, а у 2020 р. – 7 ЛЗ, які повністю були представлені на ФР.

Вітчизняних виробників у 2017 було тільки два: ПАТ «Фармак» і ТОВ «Фармакс Груп», які продукували концентрат для інфузій (рис. 4.11–4.12, а). У 2020 р. розподіл ЛП за походженням та постачальниками суттєво змінився і, відповідно, на ФР збільшилась кількість українських ЛП (рис. 4.11–4.12, б).

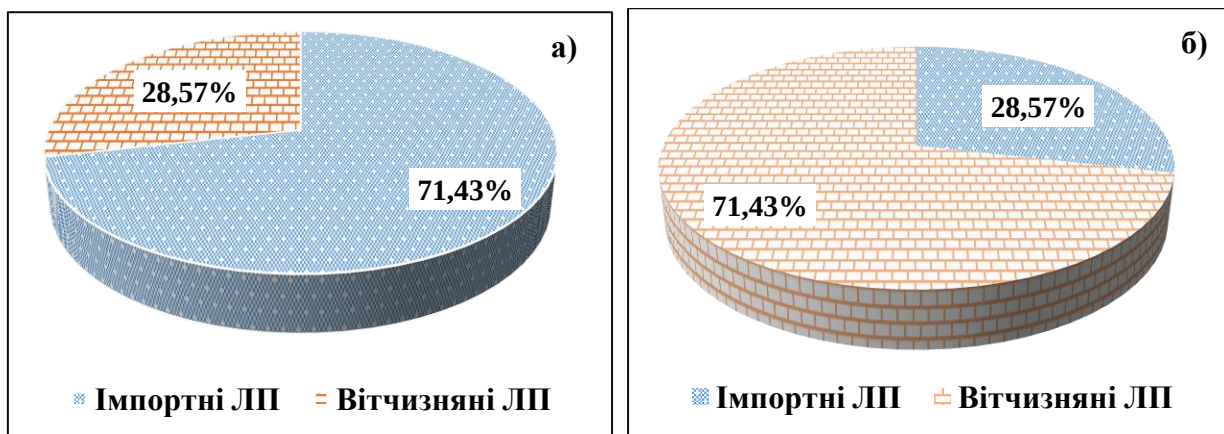


Рис. 4.11. Розподіл ЛП Ornithine за походженням 2017 р (а) та 2020 р.(б)

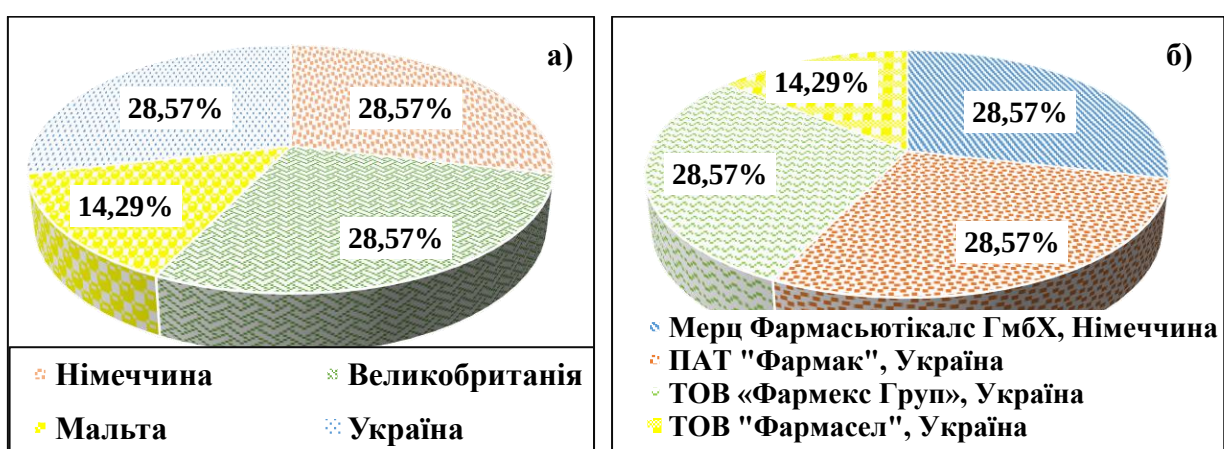


Рис. 4.12. Розподіл ЛП Ornithine за постачальниками 2017 р.(а) та 2020 р. (б)

Серед аналізованих ЛП Ornithine переважав концентрат для розчину для інфузій (62,5 %) над гранулятом для перорального застосування (37,5 %).

Результат дослідження соціально-економічних регулюючих переліків ЛЗ з діючою речовиною Ornithine [117, 144–145] показаний у табл. 4.3.

Біоеквівалентність – порівняльна оцінка біодоступності; 2 ЛП біоеквівалентні, якщо вони є фармацевтично еквівалентними (містять ту ж саму кількість тієї самої діючої речовини у тих самих ЛФ) чи фармацевтично альтернативними (містять той самий активний компонент, але розрізняються за його хімічною формою, або ЛФ, або силою дії) і якщо їх біодоступності після введення в одній і тій же молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих ЛП, щодо ефективності та безпеки будуть однаковими [147].

**Наявність ЛП МНН Ornithine у соціально-економічних регулюючих
переліках ЛЗ в Україні**

Лікарські препарати МНН Ornithine	Держав- ний реєстр ЛЗ	Націона- льний перелік ОЛЗ	Реєстр ОВЦ ЛЗ, грн	Екві- вален- тість
Гепа-Мерц, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	+	-	-	
Гепа-Мерц, гран. 5 г пак., № 30, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	+	-	-	А
Орнілів, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, №10, Профарма Інтернешнл, Мальта	-	-	-	
Орнітокс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, Мілі Хелскеа, Великобританія	-	-	-	
Ларнамін, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ПАТ «Фармак», Україна	+	-	750	
Ларнамін, гран. 5 г пак., № 30, ПАТ «Фармак», Україна	+	-	792	С.1
Гептор-Фармекс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	+	-	980,90	
Гептор Фармекс, гран. 5 г пак., № 30, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	+	-	897,04	
Гепатокс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ТОВ «Фармасел», Україна	+	-	1890	

Відповідно до Класифікації лікарських засобів на підставі їх еквівалентності:

- А – оригінальний (інноваційний) ЛЗ;
- С.1 – ЛЗ із добре вивченим медичним застосуванням [148].

Оскільки відповідно до результатів дослідження ефективності ЛП Ornithine в різних ЛФ, інфузійне їх використання має вищу ефективність у терапії ЦП [149–150], тому було здійснено моніторинг ОВЦ концентрату для інфузій ЛЗ Ornithine. Динаміку цін графічно продемонстровано на рис. 4.13.

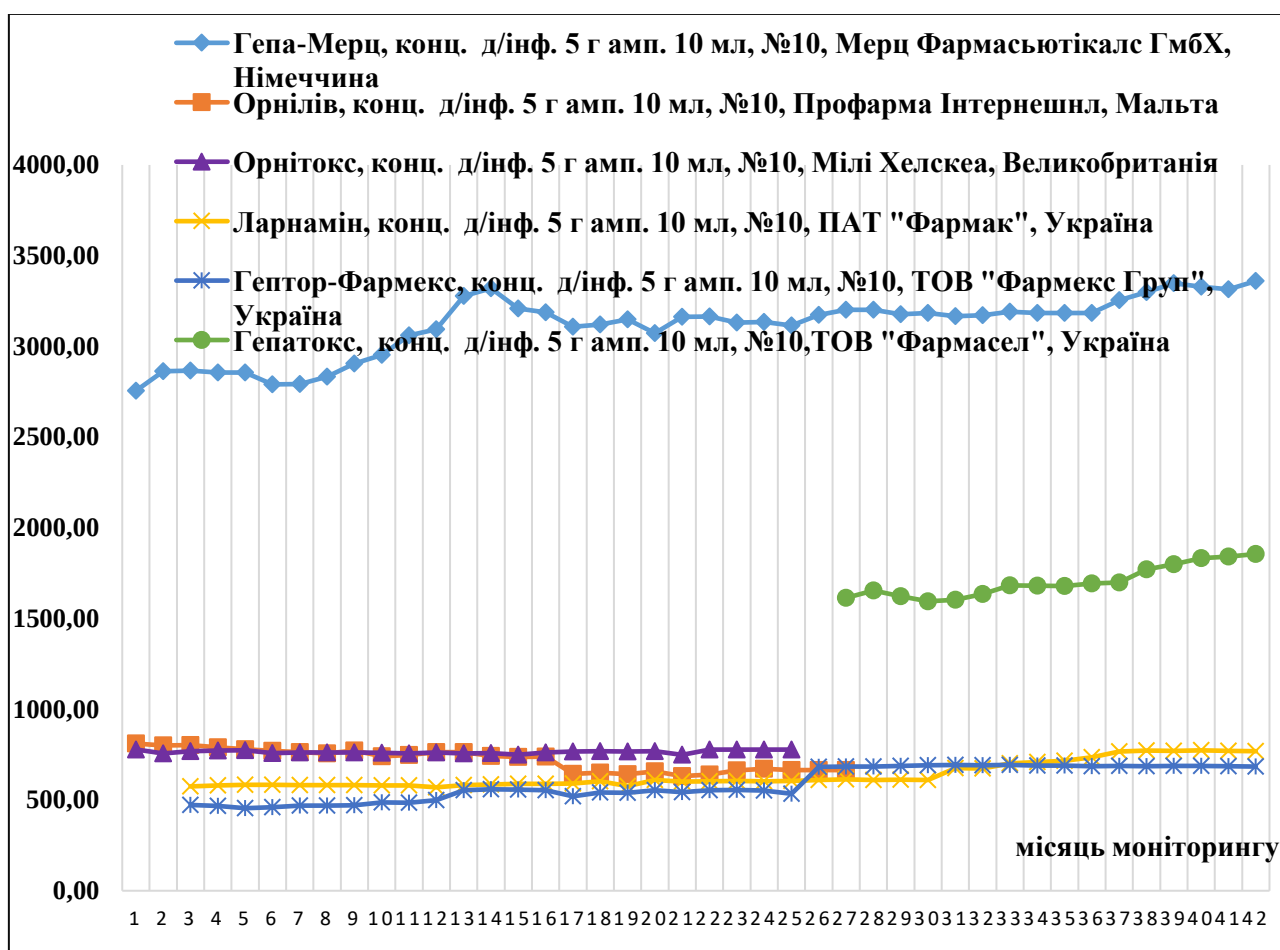


Рис. 4.13. Динаміка ОВЦ ЛП Ornithine різних виробників (2017–2020 рр.)

Відповідно до даних рис. 4.13, на ФР стабільно були присутні: Гептор-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп», Україна; Ларнамін, ПАТ «Фармак», Україна; Орнітокс, Мілі Хелскеа, Великобританія; Орнілів, Профарма Інтернешнл, Мальта.

Найнижча середня ОВЦ серед аналогів ЛП Ornithine спостерігалась у травні 2017 р. на Гептор-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп» ($455,09 \pm 24,95$ [437,11–539,65] грн) й упродовж моніторингу коливалась з тенденцією до підвищення ($460,71 \pm 22,12$ [447,45–539,65] → $693,78 \pm 23,01$ [681,50–755,0] грн). Найвища середня ОВЦ була зафіксована на Гепта-Мерц, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ у грудні 2020 р. ($3360,10 \pm 196,86$ [2839,25–3434,51] грн). Упродовж періоду спостереження ціна на даний ЛП поступово підвищувалась, що пояснюється коливанням курсу гривні відносно долара (див. рис. 4.4). Проте на Орнілів, Профарма Інтернешнл, Мальта середня ОВЦ, навпаки, знижувалась: $811,06 \pm 9,83$ [400,52–429,34] → $631,92 \pm 9,08$ [615,68–698,0] грн, а на Орнітокс, Мілі Хелскеа, Великобританія коливалась в межах $778,77 \pm 38,76$ [751,56–784,48] → $750,48 \pm 7,57$ [724,66–767,38] → $777,20 \pm 0$ грн. Щодо вартості концентрату Ларнаміну, ПАТ «Фармак», то середня ОВЦ упродовж моніторингу коливалась із тенденцією до зростання в кінці спостереження: $574,38 \pm 44,41$ [513,82–768,37] → $609,59 \pm 16,20$ [561,75–627,90] → $773,91 \pm 30,45$ [698,09–838,32] грн.

Як виявив аналіз коефіцієнту ліквідності (C_{lig}) для ЛП Ornithine концентрату для інфузій в дозуванні 5 г, ампл. 10 мл, №10, його середні значення становили: 0,07 у Гепта-Мерц, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ; 0,14 – Орнілів, Профарма Інтернешнл; 0,04 – Орнітокс, Мілі Хелскеа; 0,31 – Ларнамін, ПАТ «Фармак»; 0,13 – Гептор-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп»; 0,16 – Гепатокс, ТОВ «Фармасел» (Дод. Г.5). Значення $C_{a.s.}$ для ЛП Ornithine були високими, проте для імпортованих ЛП зниження даного показника спостерігалось значніше у порівнянні з показниками для вітчизняних ЛП, що свідчить про покращення соціально-економічної доступності аналізованих ЛП за рахунок підвищення середньої заробітної плати в Україні [151] (рис. 4.14, Дод. Г.5).

Результати моніторингу 3-го показника доступності ЛП Ornithine для споживачів (D) показали, що його середні значення були в межах [1,67–2,48], що свідчить про задовільний рівень доступності ЛП (Дод. Г.5).

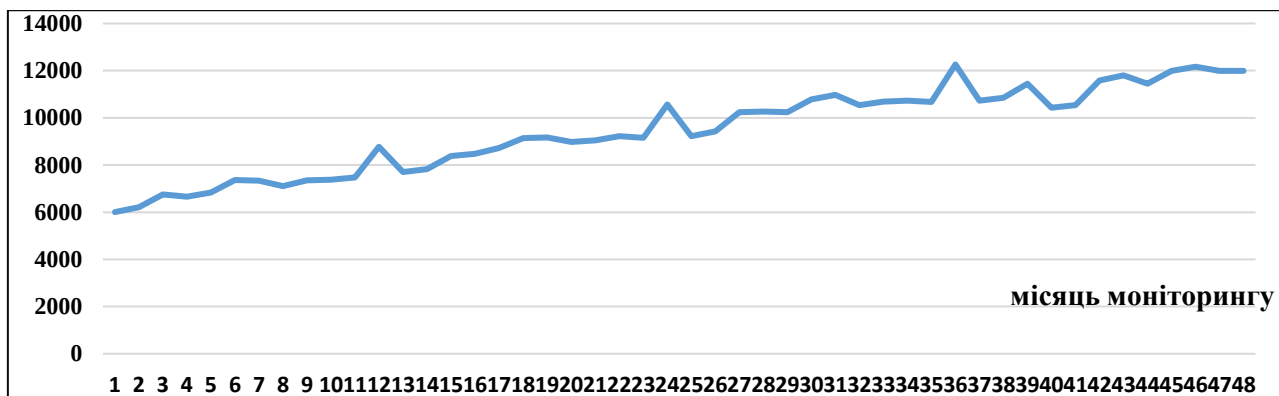


Рис. 4.14. Динаміка рівня середньомісячної зарплатної плати в Україні у кожному місяці моніторингу упродовж 2017–2020 рр.

Ціни DDD ЛП Ornithine станом на 30.12.2020 р. показані на рис. 4.15.

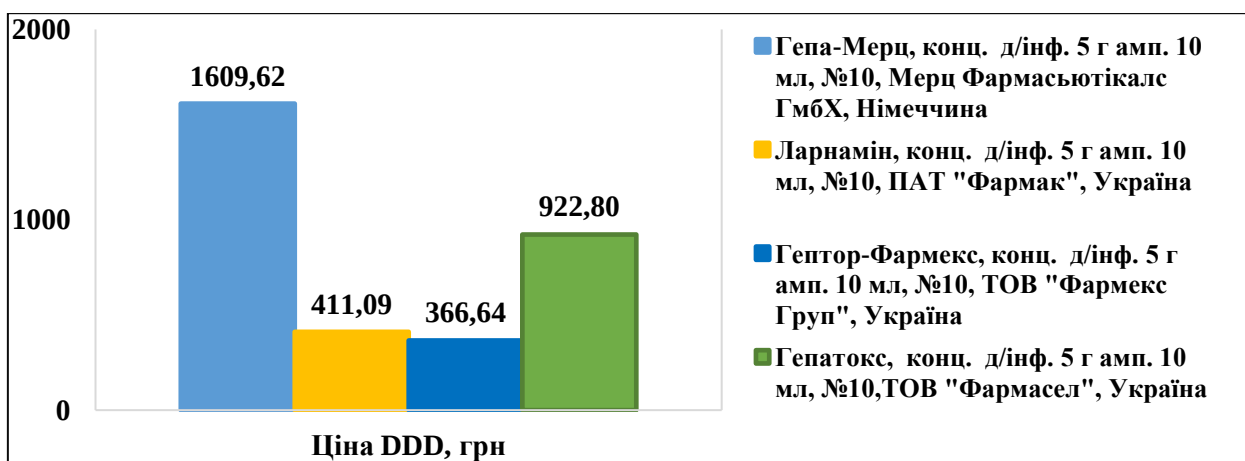


Рис. 4.15. Ціни DDD ЛП Ornithine станом на 30.12.2020 р.

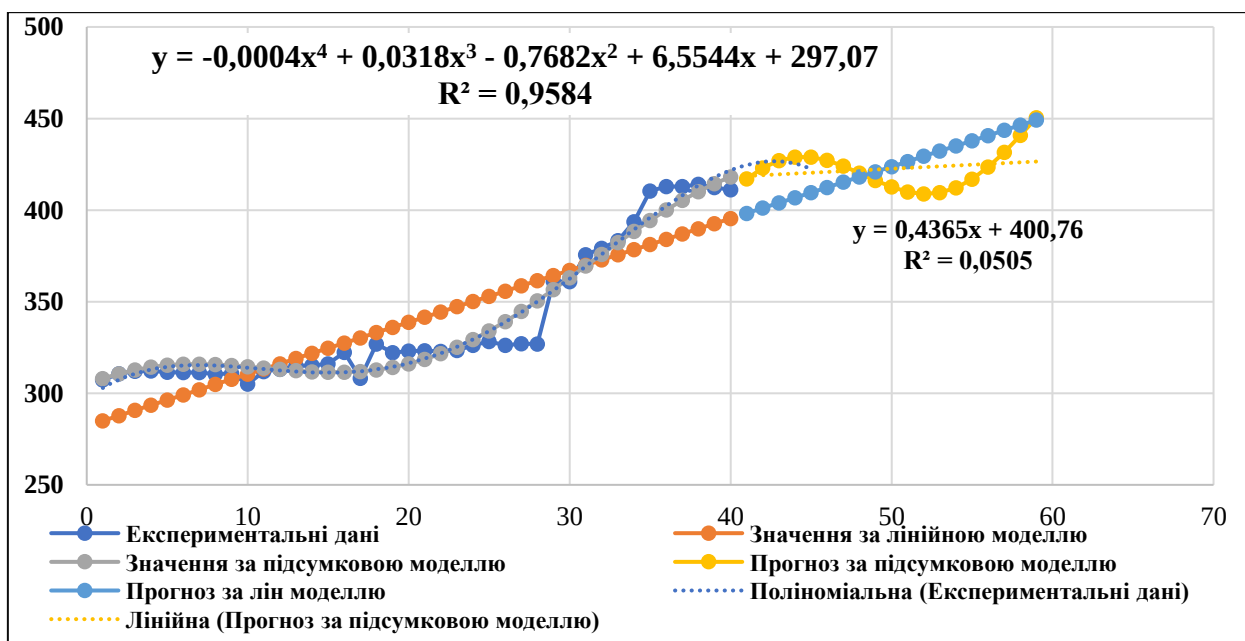


Рис. 4.16. Прогноз ціни DDD Гептор-Фармекс, конц. д/інф. 5 г ампл. 10 мл, №10, ТОВ «Фармекс Груп», Україна на майбутній період – 18 місяців

Як подано на рис. 4.15, найдешевшою ціною DDD була ціна Гептор-Фармекс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, №10, ТОВ «Фармекс Груп», Україна. Дані прогнозування цієї ціни демонструють стійку тенденцію до зростання (рис. 4.16), тому доцільним є рекомендації щодо розгляду Експертним комітетом до внесення цих ЛП в соціально-економічні переліки ЛЗ в Україні.

4.3 Результати маркетингового аналізу лікарських препаратів АТС-класифікаційної підгрупи A06A D11 «Lactulose»

Маркетинговий аналіз ЛП підгрупи **A16A D11 «Lactulose»** було розпочато з вивчення реєстрації цих ЛЗ. Так, встановлено, що у 2006 р. було зареєстровано 7 ЛЗ, у 2011 р. – 6 ЛЗ, у 2015 р. – 8 ЛЗ, а у 2020 р. – 13 одиниць ЛЗ відповідно, з яких на ФР наявні 11, що становить 84,6 %.

Дані ЛП на ФР постачали іноземні та вітчизняні виробники (рис. 4.17).

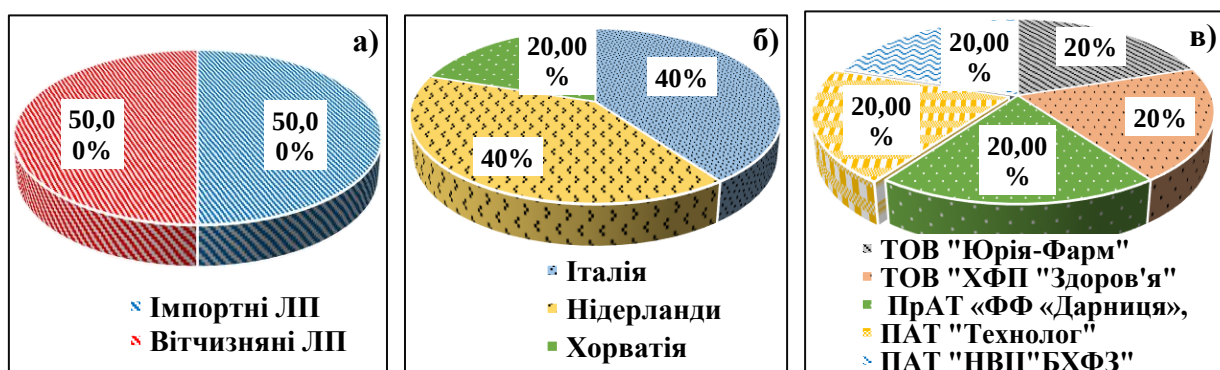


Рис. 4.17. Розподіл ЛП Lactulose за походженням (а), за імпорфтними (б) та вітчизняними виробниками (в)

Аналіз соціально-економічних регулюючих переліків ЛЗ [117, 144–145] із діючою речовиною Lactulose представлено у табл. 4.4.

Відповідно до Класифікації ЛЗ на підставі їх еквівалентності:

- А – оригінальний (інноваційний) ЛЗ;
- В.4 – генеричний ЛЗ, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень [148].

**Наявність ЛП МНН Lactulose у соціально-економічних регуляторних
переліках ЛЗ в Україні**

Лікарські препарати МНН Lactulose	Держав ний реєстр ЛЗ	Націона льний перелік ОЛЗ	Реєстр ОВЦ на ЛЗ, ОВЦ, грн	Екві- вален тість
1	2	3	4	5
Біофлоракс, сироп 670 мг/мл фл. 100 мл №1, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», Україна	+	+	79,73	В.4
Біофлоракс, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», Україна	+	+	117,86	В.4
Лактувіт®, сироп 3.335 г/5 мл фл. полімер. 100 мл №1, ТОВ «Юрія- Фарм», Україна	+	+	64,26	
Лактувіт®, сироп 3.335 г/5 мл фл. полімер. 200 мл №1, ТОВ «Юрія- Фарм», Україна	+	+	103,68	
Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка. 100 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна	+	+	60	В.4
Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка. 200 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна	+	+	90	В.4
Лактуноорм, сироп 670 мг/мл фл. 100 мл №1, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	+	38,52	
Лактуноорм, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	+	95,55	
Лактуноорм, сироп 670 мг/мл фл. 500 мл №1, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	+	183,75	
Медулак, сироп 667 мг/мл фл. 180 мл №1, АВС Фармачеутічі, Італія	+	+	117,51	

1	2	3	4	5
Номолакт, сироп 670 мг/мл фл. 100 мл №1, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	+	+	64,68	В.4
Номолакт, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	+	+	93,99	В.4
Порталак, сироп 667 мг/мл фл. 250 мл №1, Белупо, ліки і косм., д.д., Хорватія	+	+	125,40	
Порталак, сироп 667 мг/мл фл. 500 мл №1, Белупо, ліки і косм., д.д., Хорватія	+	+	189,5	
Дуфалак, сироп, 667 мг/1 мл, по 200 мл, або по 500 мл, або по 1000 мл фл. № 1; по 15 мл пак. № 10, Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди	+	+	-	
Дуфалак фрукт, розчин орал., 667 мг/1 мл, 200 мл, або 500 мл фл. № 1, Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди	+	+	-	А
Нормазе, сироп, 10 г/15 мл по 200 мл фл, № 1, Л. Молтені і К. деі Фрателлі Алітті Сосіета ді Езерчиціо С.п.А., Італія	+	+	-	

При здійсненні ретроспективного аналізу ЛП Lactulose встановлено, що ЛФ у вигляді сиропу об'ємом 200 мл була найбільш стабільно представлена на ФР, тому саме її було обрано для моніторингу цін у різних ТН (рис. 4.18).

Відповідно до результатів дослідження, показаних на рис. 4.18, найнижча середня ОВЦ серед аналогів ЛП Lactulose спостерігалась на початку моніторингу (лютий, 2017 р.) на Лактулозу, ТОВ «Технолог» (56,30±0,1 [56,25–56,33] грн), найвища – на Лактувіт, ТОВ «Юрія-Фарм» у листопаді 2019 р. (144,37±8,57 [117,41–150,14] грн).

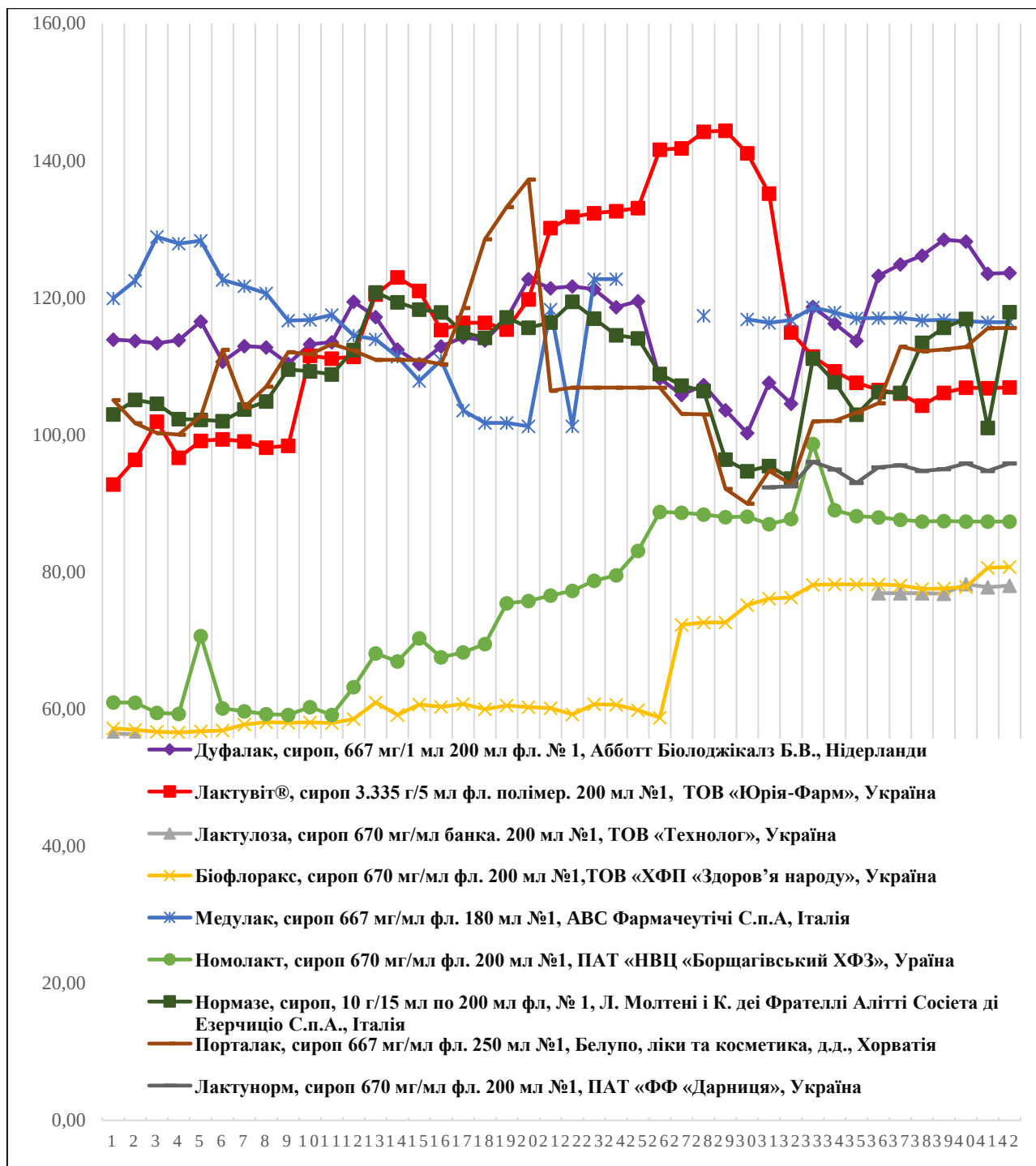


Рис. 4.18. Динаміка ОВЦ ЛП Lactulose різних виробників (2017–2020 pp)

Упродовж періоду дослідження ціни на ЛП коливались, що пояснюється коливанням курсу гривні відносно долара (див. рис. 4.4). Аналіз показників соціально-економічної доступності ЛП Lactulose дозволяє вважати ці ЛП відносно доступними для вітчизняних пацієнтів (Дод. Г.6).

Ціни DDD ЛП Lactulose станом на 30.12.2020 р. продемонстровано на рис. 4.19, а прогноз подальшого її руху для найдешевшого ЛП – на рис. 4.20.

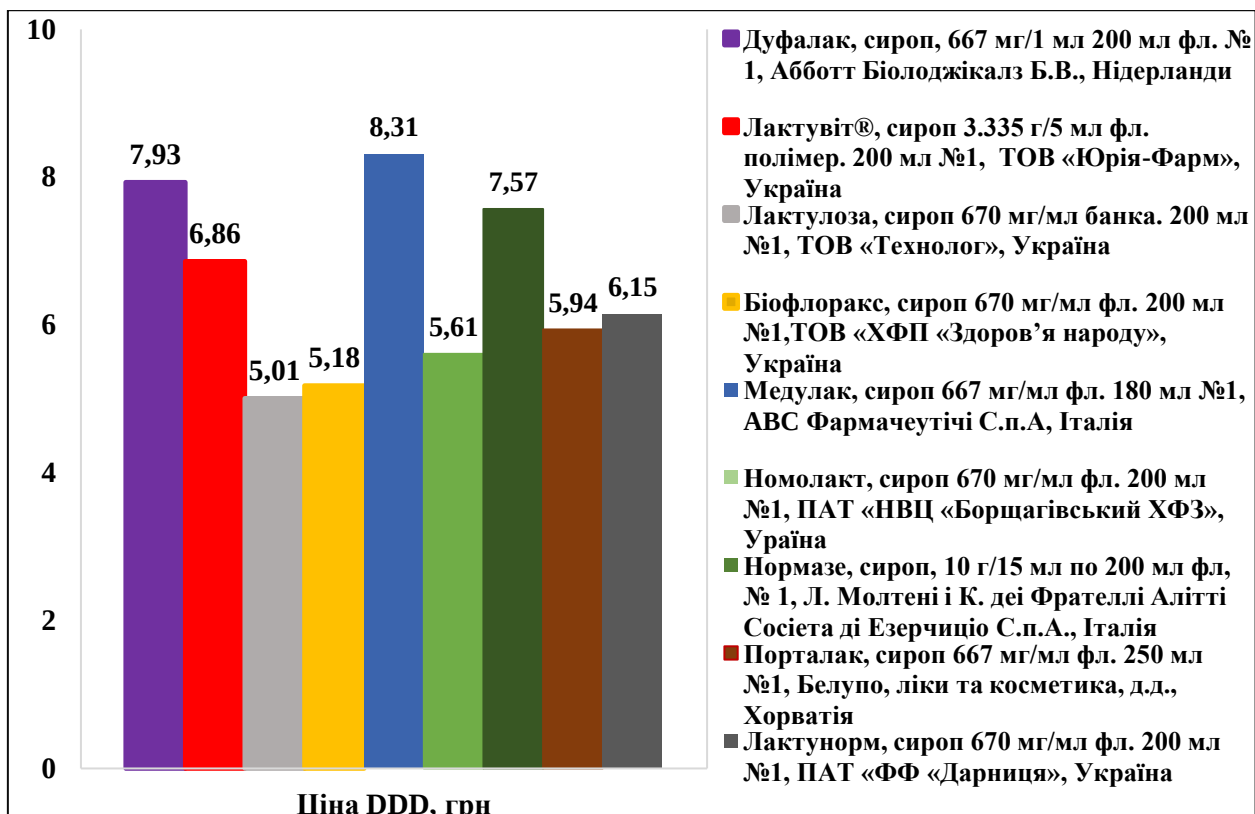


Рис. 4.19. Ціни DDD ЛП Lactulose станом на 30.12.2020 р.

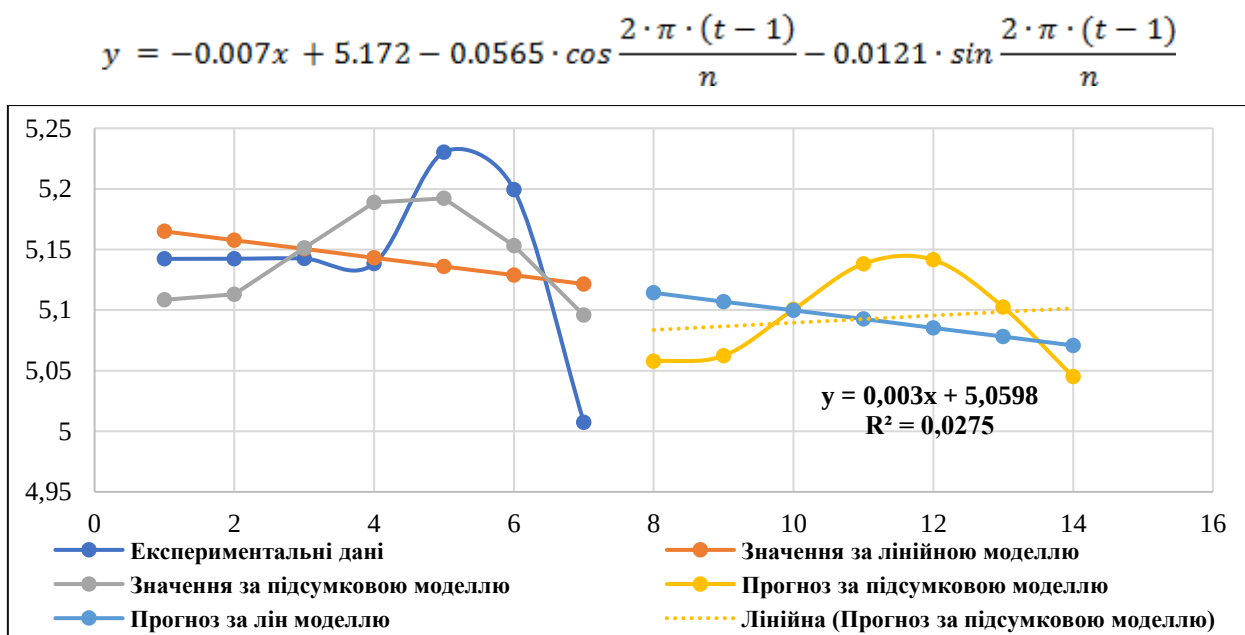


Рис. 4.20. Прогноз ціни DDD Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка. 200 мл № 1, ТОВ «Технолог», Україна

Результати показують, що найдешевша ціна DDD – Лактулози, сироп 670 мг/мл банка. 200 мл № 1, ТОВ «Технолог», Україна, має тенденцію до зниження, що є позитивним явищем і відповідно буде доступнішою.

4.4 Результати маркетингового аналізу лікарських препаратів амінокислот АТС-класифікаційної підгрупи A16A A02 «Ademethionine»

Маркетинговий аналіз препаратів АТС-класифікаційної підгрупи A16A A02 «**Ademethionine**» розпочато з оцінки реєстраційних даних ЛП в Україні. Так, упродовж 2006–2016 рр. був зареєстрований лише Гептрал, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина у 2 ЛФ: ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій і таблетки. Станом на грудень 2020 р. зареєстровано 10 ЛП із діючою речовиною Ademethionine.

З серпня 2017 р. конкуренцію даному представнику Ademethionine створив вітчизняний ЛЗ Гепаметіон, ПАТ «Київмедпрепарат», який був наявний спершу у вигляді ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій, а з листопада 2018 р. і в таблетках, однак не є ЛЗ, а ДД. З вересня 2017 р. на ФР були ще 2 ЛЗ: Адециклол, Купфер Біотех, УАБ, Литовська Республіка і Геп-Арт, ПАТ «Фармак», Україна, у вигляді ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій. Також було розширено лінійку ЛЗ Ademethionine вітчизняним ЛП Рехол, ТОВ НВФ «Мікрохім» у вигляді таблеток.

Розподіл ЛЗ Ademethionine за даними реєстрації станом на грудень 2020 р. графічно зображено на рис. 4.21–4.22.

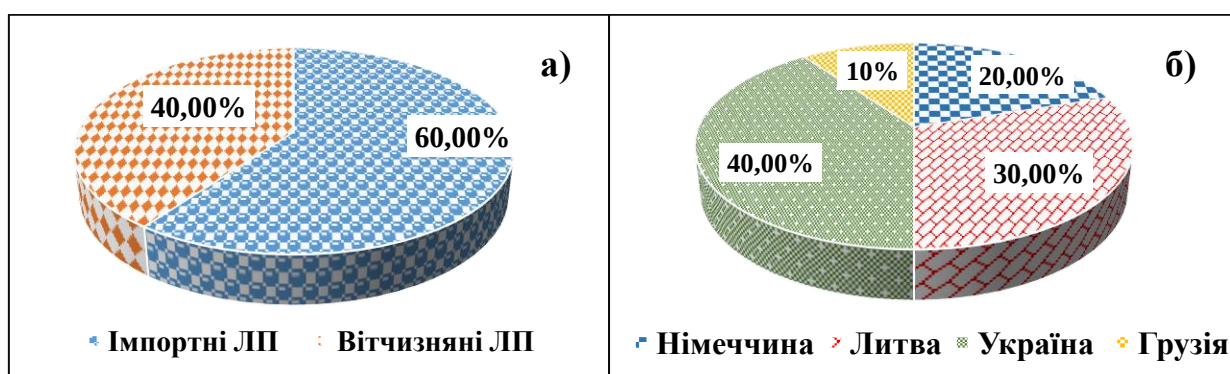


Рис. 4.21. Розподіл ЛП Ademethionine за походженням (а) та постачальниками (б): дані Державного реєстру ЛЗ за грудень 2020 р.

Серед аналізованих ЛП ліофілізат домінував (71,4 %) над таблетками (28,6 %).

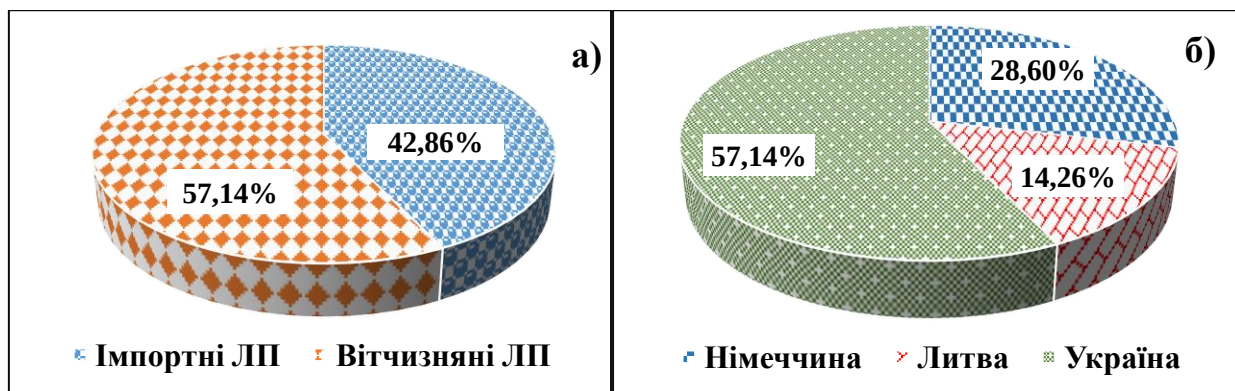


Рис. 4.22. Розподіл ЛП Ademethionine за походженням (а) та постачальниками (б): дані оптового ФР за грудень 2020 р.

Результат вивчення соціально-економічних регулюючих переліків ЛЗ із діючою речовиною Ademethionine [117, 144–145] подано у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Наявність ЛП МНН Ademethionine у соціально-економічних регулюючих переліках ЛЗ в Україні

Лікарські препарати МНН Ademethionine	Державний реєстр ЛЗ	Національний перелік ОЛЗ	Реєстр ОВЦ на ЛЗ, ОВЦ, грн	Еквівалентність
1	2	3	4	5
Гептрал, ліоф. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	+	-	943,40	
Гептрал. табл. киш.розч. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	+	-	1017,60	
Гепаметіон ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	+	-	-	
Адециклол пор. 400 мг/5 мл фл. №5, Купфер Біотех, УАБ, Литовська Республіка	+	-	629,09	
Геп-Арт® ліоф. 400 мг фл. 5 мл №5, ПАТ «Фармак», Україна	+	-	640	В.5

1	2	3	4	5
Геп-Арт® табл. кишк. розч. 400 мг №20, ПАТ «Фармак», Україна	+	-	550	
Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна	+	-	700	

Відповідно до Класифікації ЛЗ на підставі їх еквівалентності:

В.5 – генеричний ЛЗ, взаємозамінність якого не потребує доведення, доведена фармацевтична еквівалентність / альтернативність [148].

На рис. 4.23 показано динаміку оптово-відпускних цін аналогів Ademethionine ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій, оскільки дана ЛФ частіше призначається лікарями [152].

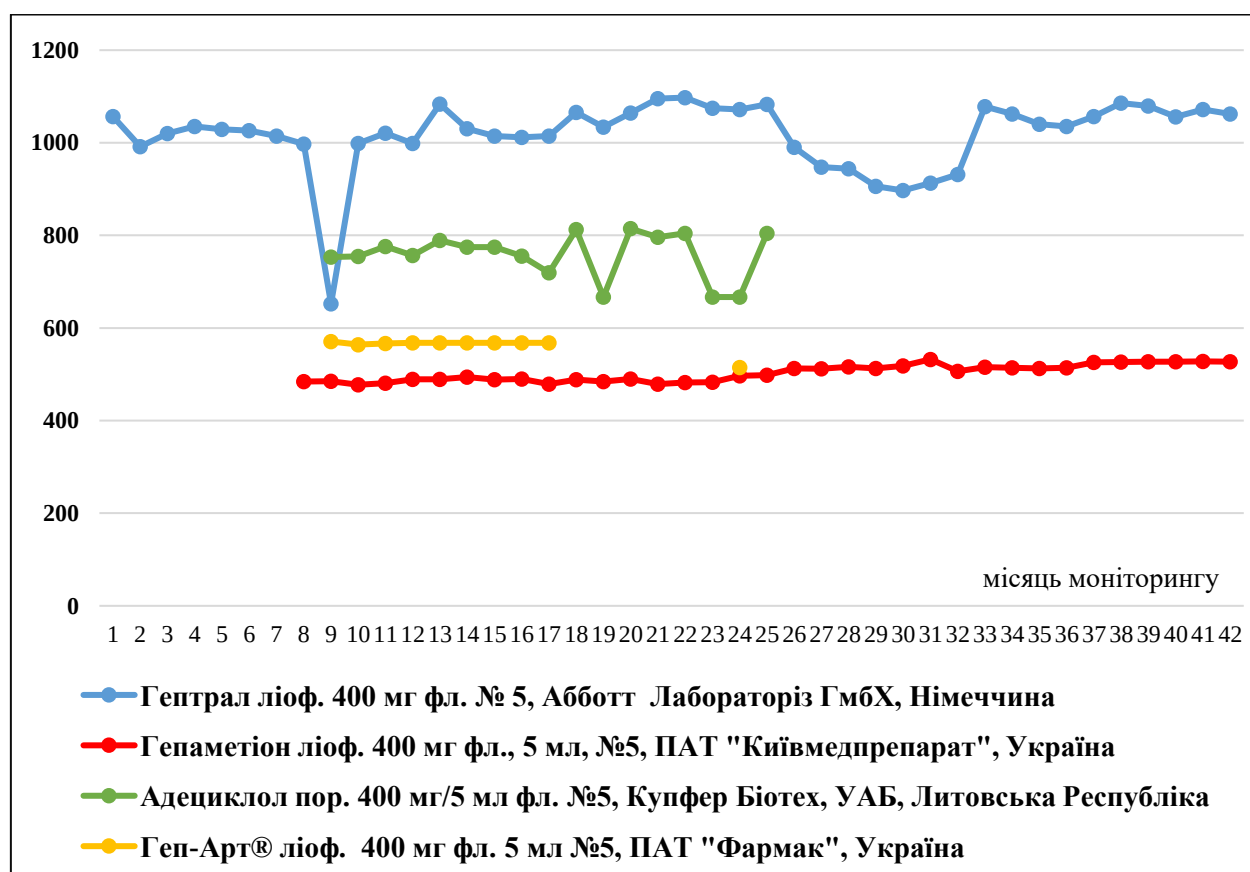


Рис. 4.23. Динаміка ОВЦ ЛП Ademethionine різних виробників (2017–2020 рр.)

Відповідно до даних, поданих на рис. 4.23, стабільно на ФР упродовж усього періоду дослідження був присутній Гептрал, ліоф. 500 мг фл. № 5, а з вересня 2017 р. і Гепаметіон, ліоф. 400 мг фл. № 5. Найнижча середня ОВЦ серед ЛП Ademethionine була у жовтні 2017 р. на Гепаметіон, ПАТ «КМП» ($477,42 \pm 7,95$ [439,92–646,59] грн) та упродовж дослідження коливалася з тенденцією до незначного підвищення ($484,62 \pm 39,30$ [432,05–637,07] → $532,40 \pm 36,22$ [512,14–633,94] грн). Найвища середня ОВЦ була зафіксована на Гептрал, Абботт Лабораторіз ГмбХ у жовтні 2018 р. ($1097,59 \pm 50,38$ [943,33–1119,53] грн). Коливання ціни на даний ЛП була в межах $991,5 \pm 83,89$ [966,24–1335,54] – $1083,25 \pm 56,91$ [1050,55–1235,81] грн із двома спадами: у вересні 2017 р. ($652,41 \pm 399,22$ [190,78–1001,28] грн) та в листопаді-грудні 2019 р. ($906,25 \pm 54,10$ [814,34–948,50] і $897,07 \pm 65,82$ [787,29–948,50] грн), який пояснюється коливанням курсу долара відносно гривні (див. рис. 4.4). Середня ОВЦ на Адециклोल, Купфер Біотех, УАБ, Литовська Республіка була в межах $666,86 \pm 42,72$ [650,71–779,87] – $814,51 \pm 30,70$ [779,87–897,83] грн, на Геп-Арт, ПАТ «Фармак» – у межах [564,2–570,84] грн.

Динаміку показників доступності C_{liq} , $C_{a.s.}$, D ЛП Ademethionine наведено в Дод. Г.7. Вони демонструють, що доступність ЛП для вітчизняних пацієнтів зростала через ріст платоспроможності населення, що пояснюється підвищенням заробітної плати (див. рис. 4.14). Порівняння ціни DDD ЛП Ademethionine станом на 30.12.2020 р. та їх прогноз на майбутні 18 місяців представлено на рис. 4.24–4.25 відповідно.

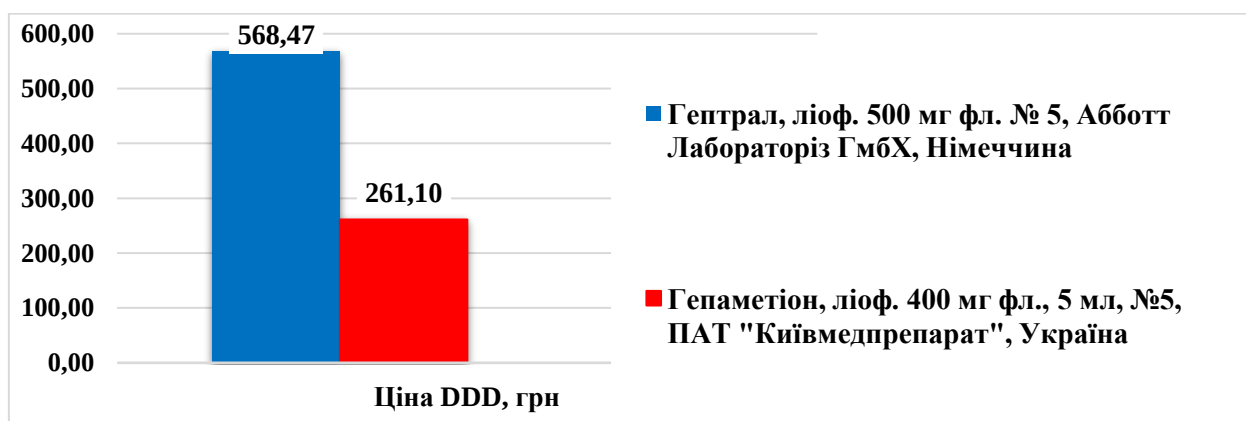


Рис. 4.24. Ціни DDD ЛП Ademethionine станом на 30.12.2020 р.

За результатами аналізу (рис. 4.24) найдешевшою ціна DDD була у Гепаметіон, ліоф. 400 мг фл., 5 мл, № 5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна.

$$y = 0.460x + 244.467 + 1.735 \cdot \cos \frac{2 \cdot \pi \cdot (t - 1)}{n} - 1.677 \cdot \sin \frac{2 \cdot \pi \cdot (t - 1)}{n}$$

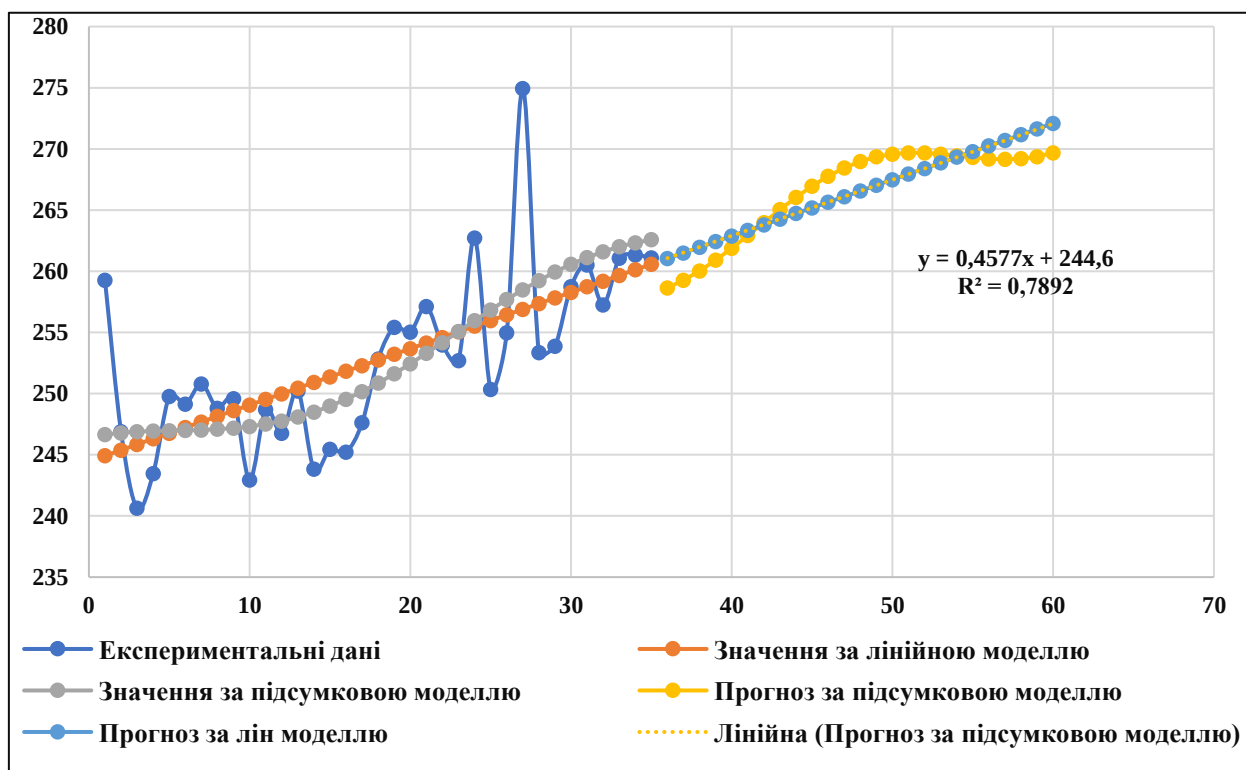


Рис. 4.25. Прогноз ціни DDD Гепаметіон, ліоф. 400 мг фл., 5 мл, № 5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна на майбутній період – 18 місяців

Як демонструють дані рис. 4.25, ціна DDD даного ЛП має тенденцію до зростання, що потребує впливу держаних органів, а саме: внесення даних ЛП у соціально-економічні регулюючі переліки ЛЗ в Україні. Водночас, доступність ФТ при відсутності реімбурсації її вартості в країні залишається на низькому рівні та потребує розширення переліку захворювань, при амбулаторному лікуванні яких ЛЗ підлягатимуть відшкодуванню.

4.5 Результати маркетингового аналізу препаратів жовчних кислот АТС-класифікаційної підгрупи А05А А02 «Ursodeoxycholic acid»

Маркетинговий аналіз препаратів АТС-класифікаційної підгрупи А05А А02 «Ursodeoxycholic acid» розпочато із стану реєстрацій даних ЛЗ в Україні.

Так, за результатами дослідження встановлено, що у 2006 р. було зареєстровано тільки 3 ЛЗ, у 2011 р. – 10, у 2015 р. – 14, а у 2020 р. – 22 одиниць ЛЗ, хоча на ФР наявні 16, що становить 72,73 %. Дані ЛП на ФР постачали іноземні та вітчизняні виробники (рис. 4.26).

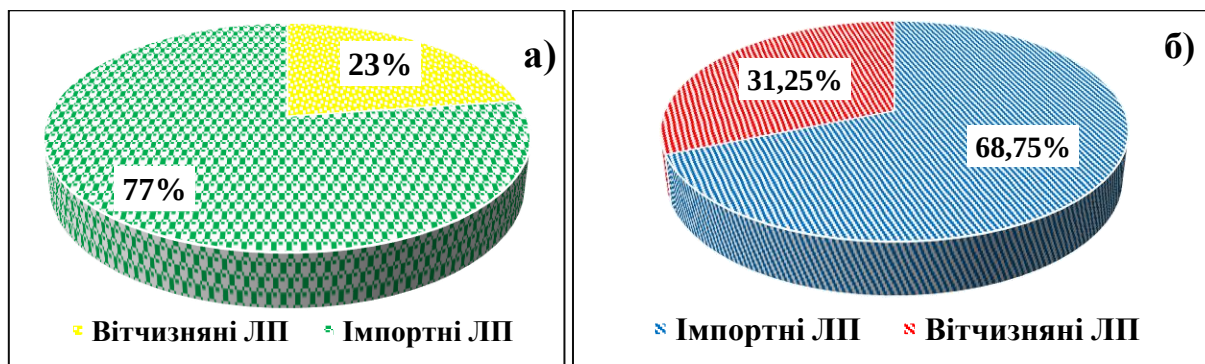


Рис. 4.26. Розподіл ЛП Ursodeoxycholic acid за походженням за даними реєстрації (а) та ФР (б)

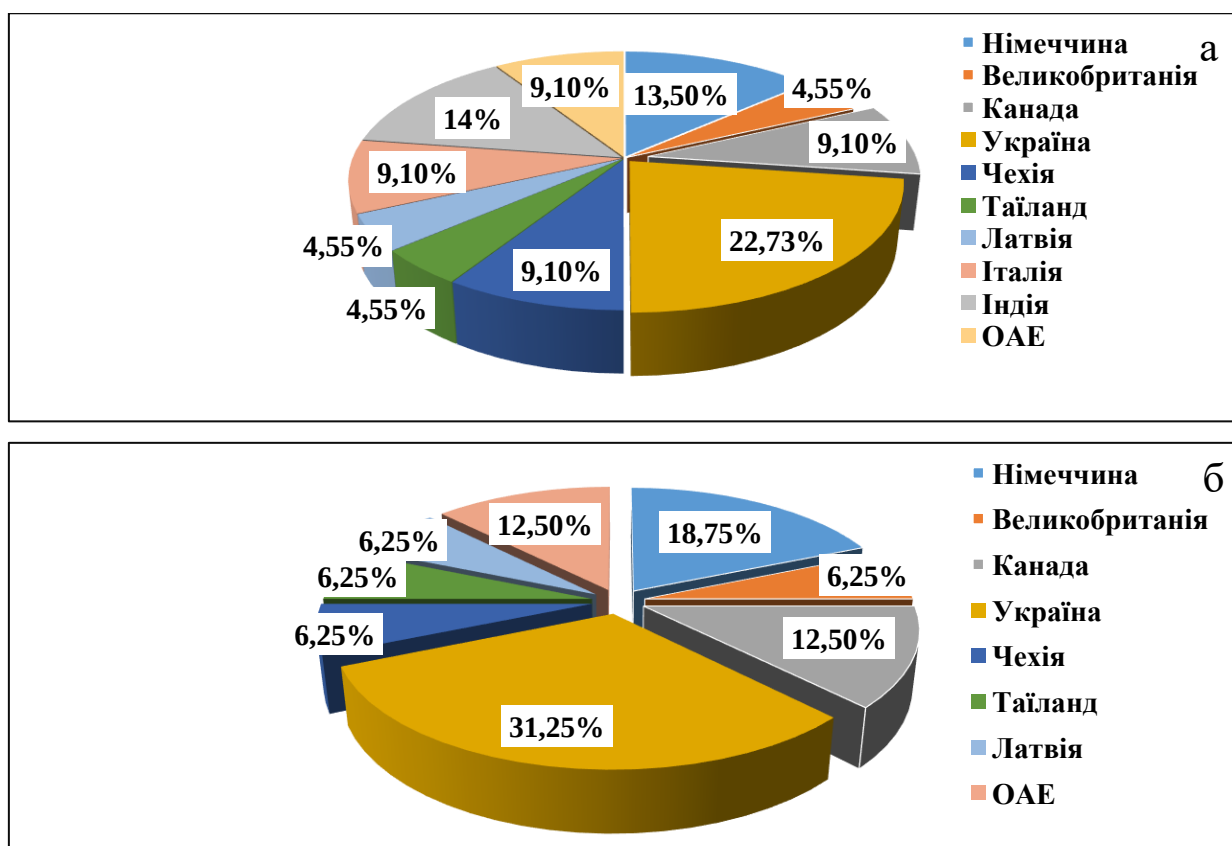


Рис. 4.27. Розподіл ЛП Ursodeoxycholic за постачальниками за даними реєстрації (а) та ФР (б)

ЛЗ представлені різними ЛФ в кількох дозуваннях (рис. 4.28).

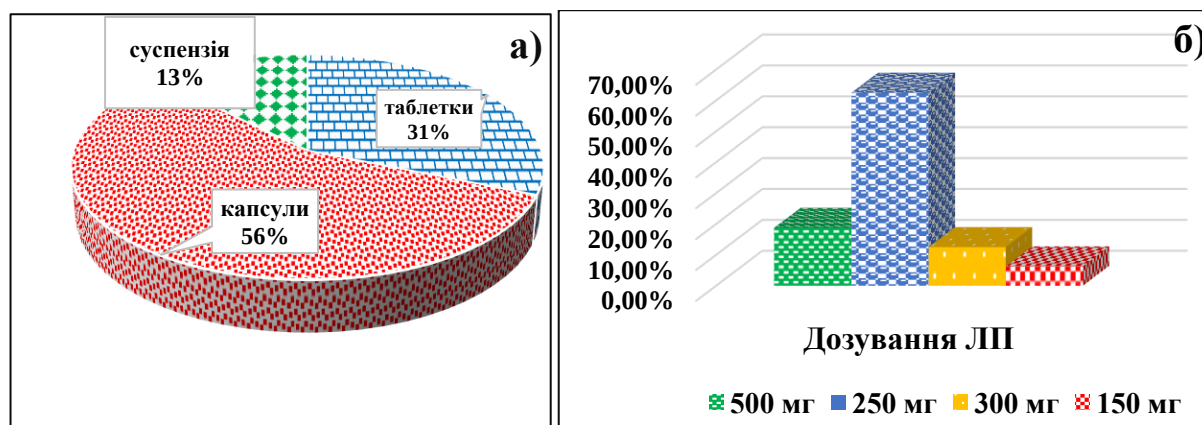


Рис. 4.28. Розподіл ЛП Ursodeoxycholic acid за ЛФ (а) та дозуванням (б)

Результати вивчення соціально-економічних переліків ЛЗ з діючою речовиною Ursodeoxycholic acid [117, 144–145] представлено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Наявність ЛП групи Ursodeoxycholic acid у соціально-економічних переліках ЛЗ в Україні

Лікарські препарати МНН Ursodeoxycholic acid	Державний реєстр ЛЗ	Національний перелік ОЛЗ	Реєстр ОВЦ на ЛЗ, ОВЦ, грн	Еквівалентність
1	2	3	4	5
Урсофальк, капс. 250 мг №100, Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина	+	-	-	
Укрлів®, табл. 250 мг №100, ТОВ «Кусум Фарм», Україна	+	-	895,13	
Урсосан®, капс. 250 мг №100, Про.мед.цс Прага а.с., Чеська Республіка	+	-	-	
Урсохол®, капс. 250 мг №100, ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна	+	-	861,53	
ПМС-Урсодіол, табл. п/о 250 мг №50, Фармасайнс Інк., Канада	+	-	524,83	

1	2	3	4	5
Урсолів, капс. 250 мг №50, Мега Лайфсайенсіз Паблік Ком. Лім., Таїланд	+	-	478,80	
Урсолізін, капс. 300 мг №100, Магіс Фармасьютічі С.р.л., Італія	+	-	715,67	
Урсомакс, капс. 250 мг №100, ТОВ «Фармекс Груп», Україна	+	-	1199,88	
Урсоност, капс. 300 мг № 100, Органосин Лайфсаєнс (ЕФ ЗЕТ СІ), ОАЕ	+	-	-	
Гринтерол®, капс. тверд. 250 мг №100, АТ «Гріндекс», Латвія	+	-	832,33	
Холудексан, капс. тверд. 300 мг № 20, Уорлд Медіцин Лімітед, Велика Британія	+	-	246,05	

Оскільки на ФР найбільше присутніх ЛЗ в дозуванні 250 мг Ursodeoxycholic acid, тому моніторинг оптово-відпускних цін саме даних ЛЗ було здійснено. Динаміку цін графічно продемонстровано на рис. 4.29.

Відповідно до даних рис. 4.29, на ФР стабільно були присутні наступні імпорتنі ЛП: Урсофальк, Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина, Урсосан®, Про.мед.цс Прага а.с., Чеська Республіка, ПМС-Урсодіол, Фармасайнс Інк., Канада, і вітчизняні: Укрлів®, ТОВ «Кусум Фарм», Урсомакс, ТОВ «Фармекс Груп», Урсохол®, ПрАТ «ФФ «Дарниця», проте Урсоност, Органосин Лайфсаєнсиз (ЕФ ЗЕТ СІ), ОАЕ був відсутній на початку дослідження, а Холудексан, Уорлд Медіцин Лімітед, Велика Британія не було на ФР в серпні 2019 р. Найнижча середня ОВЦ серед аналогів ЛП Ursodeoxycholic acid спостерігалась у січні 2017 р. на Урсомакс, ТОВ «Фармекс Груп» ($515,45 \pm 26,31$ [489,14–541,76] грн) й упродовж моніторингу зберігалась однією з нижчих. Найвища середня ОВЦ була зафіксована на Урсолізін, Магіс Фармасьютічі С.р.л в грудні 2019 р. ($1551,31 \pm 0$ грн).

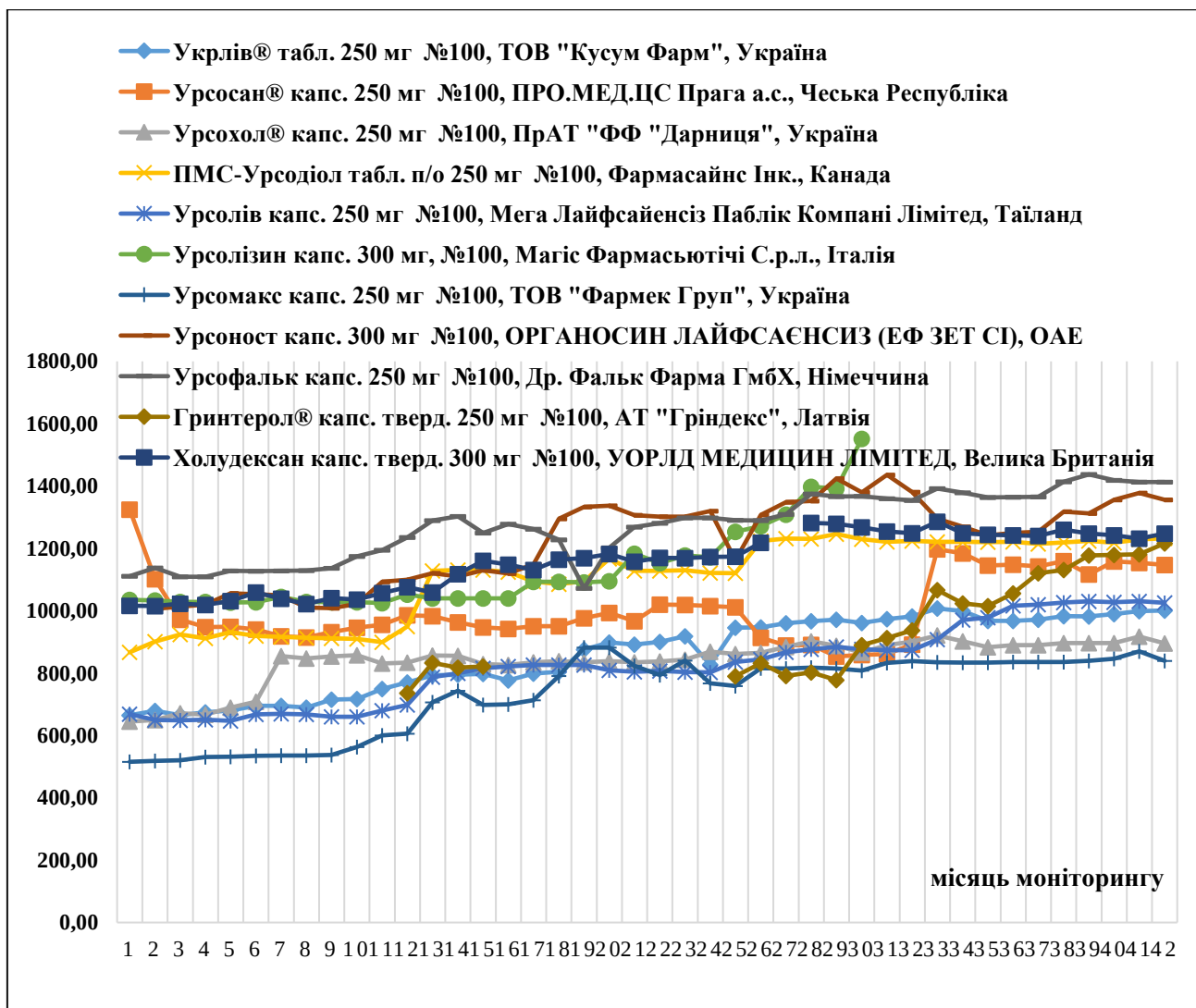


Рис. 4.29. Динаміка оптово-відпускних цін ЛП Ursodeoxycholic acid різних виробників (2017–2020 рр.)

Упродовж періоду спостереження, ОВЦ даного ЛП поступово підвищувалась, що пояснюється коливанням курсу гривні відносно долара (див. рис. 4.4). Відповідно до результатів дослідження, середні ОВЦ на імпорتنі ЛП коливалися більш значніше, ніж ОВЦ на вітчизняні ЛП, що пояснюється динамікою курсу гривні відносно долара упродовж спостереження.

Значення коефіцієнту ліквідності (C_{lig}) для ЛП Ursodeoxycholic acid продемонстровано у Дод. Г.8.1–Г.8.2. Найвищі показники коефіцієнтів ліквідності зафіксовано для препаратів Урсолів, Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд (0,68).

Щодо показників доступності, то коефіцієнти адекватності платоспроможності населення і доступності для ЛП групи Ursodeoxycholic acid були у наступних межах (Дод. Г.8.1–Г.8.2):

- Урсофальк, Др. Фальк Фарма ГмбХ: $C_{a.s.}$ – 13,72–22,76 %, D – 1,84–2,47;
- Укрлів®, ТОВ «Кусум Фарм»: $C_{a.s.}$ – 9,62–13,62 %, D – 1,66–2,48;
- Урсосан®, ПРО.МЕД.ЦС Прага: $C_{a.s.}$ – 8,62–27,14 %, D – 1,85–2,48;
- Урсохол®, ПрАТ «ФФ «Дарниця»: $C_{a.s.}$ – 8,68–14,65 %, D – 1,57–2,45;
- ПМС-Урсодіол, Фармасайнс Інк.: $C_{a.s.}$ – 6,16–8,93 %, D – 1,56–2,47;
- Урсолів, Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед: $C_{a.s.}$ – 4,4–6,29 %, D – 1,65–2,38;
- Урсолізін, Магіс Фармасьютічі С.р.л.: $C_{a.s.}$ – 13,64–21,21 %, D – 1,77–2,26;
- Урсомакс, ТОВ «Фармекс Груп»: $C_{a.s.}$ – 8,11–12,09 %, D – 1,59–2,46;
- Урсоност, Органосин Лайфсаєнсиз: $C_{a.s.}$ – 12,79–21,67 %, D – 1,84–2,47;
- Гринтерол®, АТ «Гріндекс»: $C_{a.s.}$ – 8,93–12,48 %, D – 1,9–3,28;
- Холудексан, Уорлд Медіцин Лімітед: $C_{a.s.}$ – 13,72–22,76 %, D – 1,84–2,47.

Ціни DDD ЛП групи Ursodeoxycholic acid показано на рис. 4.30 та прогноз її для найдоступнішого аналога Ursodeoxycholic acid – на рис. 4.31.

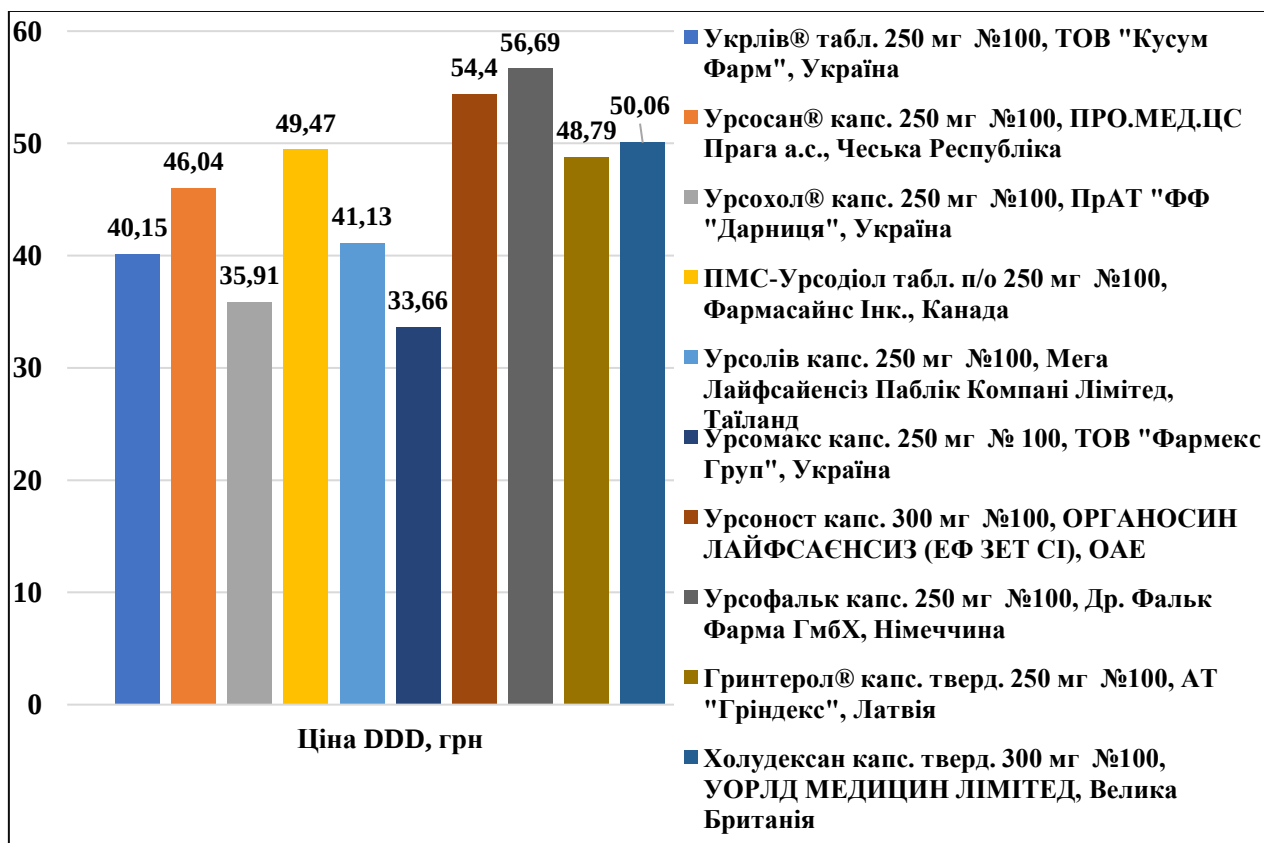


Рис. 4.30. Ціни DDD ЛП групи Ursodeoxycholic acid станом на 30.12.2020 р.

Отже, найдешевша ціна DDD зафіксована для ЛП Урсомакс, капс. 250 мг № 100, ТОВ «Фармекс Груп», Україна (рис. 4.30).

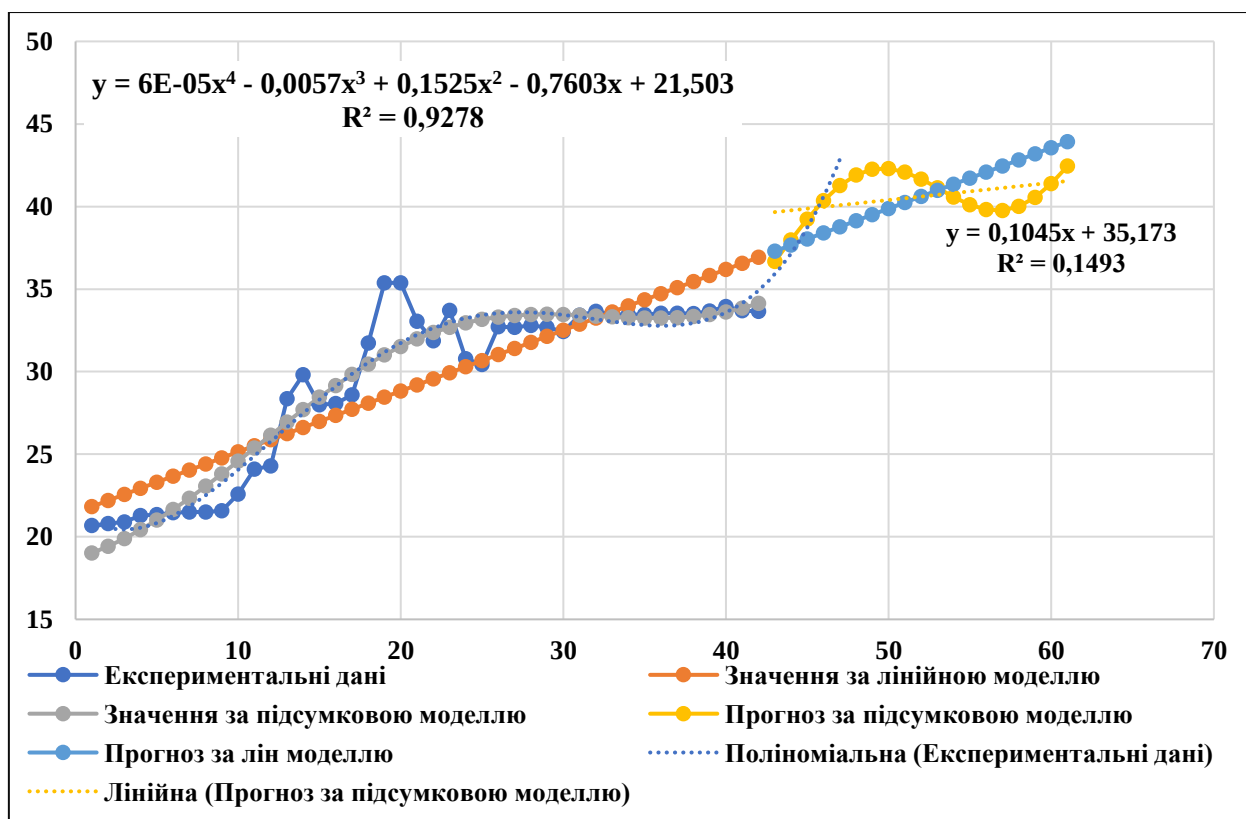


Рис. 4.31. Прогноз ціни DDD Урсомакс, капс. 250 мг № 100, ТОВ «Фармекс Груп», Україна на майбутній період – 18 місяців

Відповідно до результатів аналізу, спостерігається тенденція до зростання ціни даного ЛП (рис. 4.31), що є негативним явищем для населення, тому є потреба у внесенні ЛП у соціально-економічні регулюючі переліки.

Висновки до розділу 4:

1. Методом щомісячного моніторингу, який тривав 42 місяці, був проведений маркетинговий аналіз ЛП Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02), які рекомендовано для лікування хворих на ЦП та їх ускладнення. Установлено, що вітчизняний ФР достатньо представлений даними групами ЛП. У 2020 р. серед ЛЗ Ornithine і Furosemide переважали ЛЗ вітчизняного виробництва (71,4 % і 66,7 %

відповідно), серед ЛЗ Spironolactone, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid – іноземного (71,4 %, 60 %, 68,75 % відповідно), серед ЛЗ Lactulose – порівну. Найбільшу частку ЛЗ Spironolactone постачали з Угорщини (42,9 %), ЛЗ Furosemide – порівну з Болгарії, Індії, Румунії (по 33,3 %), ЛЗ Ornithine, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid, – з Німеччини (28,57 %, 57,14 %, 18,75 % відповідно), ЛЗ Lactulose – з Італії і Нідерландів (по 40 %). Лідерами серед вітчизняних виробників ЛП Spironolactone, Furosemide був ПАТ «ФФ «Дарниця», який виробляє 28,57 %, 33,3 % відповідно, ЛП Ornithine – ПАТ «Фармак» (28,57 %) і ТОВ «Фармекс Груп» (28,57 %), ЛП Ademethionine – ПАТ «Київмедпрепарат» (28,6 %), а ЛП Ursodeoxycholic acid – ТОВ «Кусум Фарм» (60 %) За ЛФ ЛП Spironolactone і Furosemide переважали таблетки (71,4 % і 66,7 % відповідно), ЛП Ornithine – концентрат для приготування розчину для інфузій (62,5 % відповідно), ЛП Ademethionine – ліофілізат для приготування розчину (71,4 %), ЛП Lactulose представлені тільки у вигляді сиропу, а ЛП Ursodeoxycholic acid – капсули (56 %).

2. Результати цінового аналізу ЛП Spironolactone продемонстрували, що найдешевшим був вітчизняний генерик Спіронолактон Дарниця, ПАТ «ФФ «Дарниця» ($82,38 \pm 0,49$ [82,19–83,68] грн), а найдорожчим – Верошпірон, «Гедеон Ріхтер» ($265,04 \pm 12,34$ [237,87–278,41] грн); серед ЛП Furosemide з найнижчою ОВЦ виявився Фуросемід, ТЗОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ» ($5,73 \pm 0,32$ [5,49–6,64] грн), а з найвищою – Лазикс, «Санофі Індія Лімітед» ($45,38 \pm 1,24$ [44,90–48,86] грн). Серед ЛП Ornithine найдоступнішим був Гептор-Фармекс, ТОВ «Фармекс Груп» ($455,09 \pm 24,95$ [437,11–539,65] грн), а найдорожчим – Гепамерц, «Мерц Фармасьютікалс ГмбХ» ($3360,10 \pm 196,86$ [2839,25–3434,51] грн). Серед ЛП Lactulose найменша ОВЦ була на Лактулозу, ТОВ «Технолог» ($56,30 \pm 0,1$ [56,25–56,33] грн), а найбільша – на Лактувіт, ТОВ «Юрія-Фарм» ($144,37 \pm 8,57$ [117,41–150,14] грн). Найдешевшим ЛП Ademethionine виявився Гепаметіон, ПАТ «Київмедпрепарат» ($477,42 \pm 7,95$ [439,92–646,59] грн), найдорожчим – Гептрал, Абботт Лабораторіс ГмбХ ($1097,59 \pm 50,38$ [943,33–1119,53] грн). Серед аналогів ЛП Ursodeoxycholic acid найнижча середня ОВЦ зафіксована на Урсомакс, ТОВ «Фармекс Груп» ($515,45 \pm 26,31$ [489,14–541,76]

грн) і найвища середня ОБЦ – на Урсолізін, Magic Фармасьютічі С.р.л (1551,31±0грн).

3. Оцінка соціально-економічної доступності ЛЗ Spironolactone, Furosemide, Lactulose за моніторингом коефіцієнтів Clig, Ca.s і D дозволяє вважати дані ЛЗ економічно доступними для середньостатистичного хворого на ЦП, проте представники ЛП Ornithine, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid є менш фінансово доступними.

4. За результатами дослідження доведене підвищення доступності ЛЗ, починаючи з періоду внесення лікарських препаратів до Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню. Так, середня ОБЦ ЛЗ Spironolactone у травні 2017 р. знизилась у 2,26 раз, порівняно із квітнем 2017 р. Водночас серед досліджуваних підгруп ЛЗ лише представники Spironolactone та Furosemide підлягають реімбурсації як сечогінні ЛП, які використовують для лікування артеріальної гіпертензії. Установлено, що серед 49 ЛЗ, за якими вівся моніторинг їх присутності на ФР, ОБЦ, показників доступності у 11 лікарських препаратів наявні дані щодо їх біоеквівалентності (22,4 %).

5. Результати математичного прогнозування цін DDD найдешевших ЛП станом на 30.12.2020 р. на наступні 18 місяців продемонстрували, що для ЛП Spironolactone, Furosemide та Lactulose стерігатиметься тенденція до зниження, а для ЛП Ornithine, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid, навпаки, – до зростання їх ОБЦ. Такі тенденції можна пояснити присутністю ЛП Spironolactone, Furosemide, Lactulose в Національному переліку ОЛЗ, на які встановлено державне регулювання цін, а ЛП Spironolactone та Furosemide, окрім того, ще й в Реєстрі ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню. Тому доцільним було б включити ЛП Ornithine, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid до ОЛЗ, а ЛЗ Lactulose, Ornithine, Ademethionine, Ursodeoxycholic acid – ще й до реімбурсаційного переліку ЛЗ, оскільки пацієнти із ЦП потребують тривалої підтримуючої медикаментозної ФТ, що веде до значного економічного тягара як для окремого хворого, так і держави в цілому.

Результати експериментальних досліджень, представлені в розділі 4, знайшли своє відображення у публікаціях, поданих у табл. 4.7.

Оприлюднення результатів експериментальних досліджень розділу 4

№ з/п	Назва публікації
Статті	
1.	Федяк І. О., Максименко О. В. Оцінка соціально-економічної доступності діуретиків спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01) на вітчизняному фармацевтичному ринку. <i>Соціальна фармація в охороні здоров'я</i> . 2019. Т.5, № 1. С. 21–31.
2.	Федяк І. О., Максименко О. В. Нормативно-правова оцінка обігу в Україні діуретиків груп спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01). <i>Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики</i> : матер. V Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 березня 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. С. 97–109.
Методичні рекомендації	
3.	Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с.
Тези	
4.	Федяк І. О., Максименко О. В. Результати аналізу використання гепатопротекторів у хворих на цироз печінки. <i>Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою</i> : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Львів, 25-26 вересня 2014 р. Львів: Вид-во «растр-7», 2014. С.162–164.
5.	Федяк І. О., Максименко О. В. Динаміка представлення препаратів для терапії хворих на цирози печінки у державному формулярі. <i>Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики</i> : матер. IV міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 24–25 березня 2016 р. Харків: НФаУ, 2016. С. 452–453.
6.	Максименко О. В. Обґрунтування доцільності розширення асортименту комбінованих діуретичних засобів. <i>Інновації в медицині</i> : матер. 88-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27–29 березня 2019 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2019. С. 241.

РОЗДІЛ 5

ОБҐРУНТУВАННЯ ШЛЯХІВ РАЦІОНАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ЦИРОЗИ ПЕЧІНКИ В УКРАЇНІ

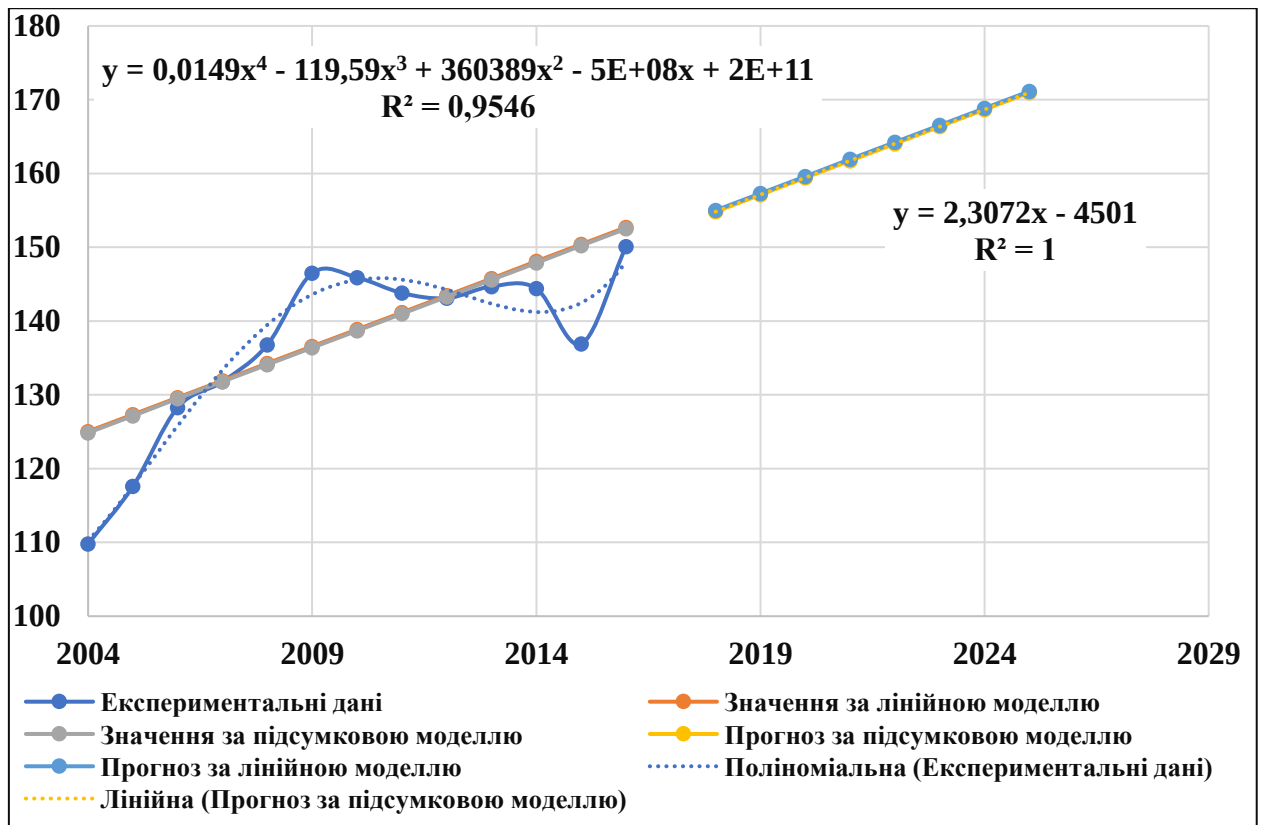
5.1 Результати математичного прогнозування поширеності та летальності від цирозів печінки в Україні та Івано-Франківській області

В Україні продовжують залишатися труднощі в отриманні точних епідеміологічних даних щодо розповсюдження та летальності від ЦП. Так, станом на 01.01.2021 р. у нас останні дані по захворюваності на ЦП стосувалися 2017 року, оскільки була змінена форма статистичної звітності, яка уже не передбачає цього показника. Водночас, за даними Державної служби статистики України у 2017 р. було зареєстровано 146,8 випадків захворювань на ЦП на 100 000 населення, в т. ч. 24,7 на 100 000 населення з діагнозом, встановленим вперше в житті. А рівень лікарняної летальності у 2018 році зафіксований як один з найвищих за період спостереження (2003–2018 рр.) і становив 17,34 % [28] (див. табл. 1.1 та 1.2).

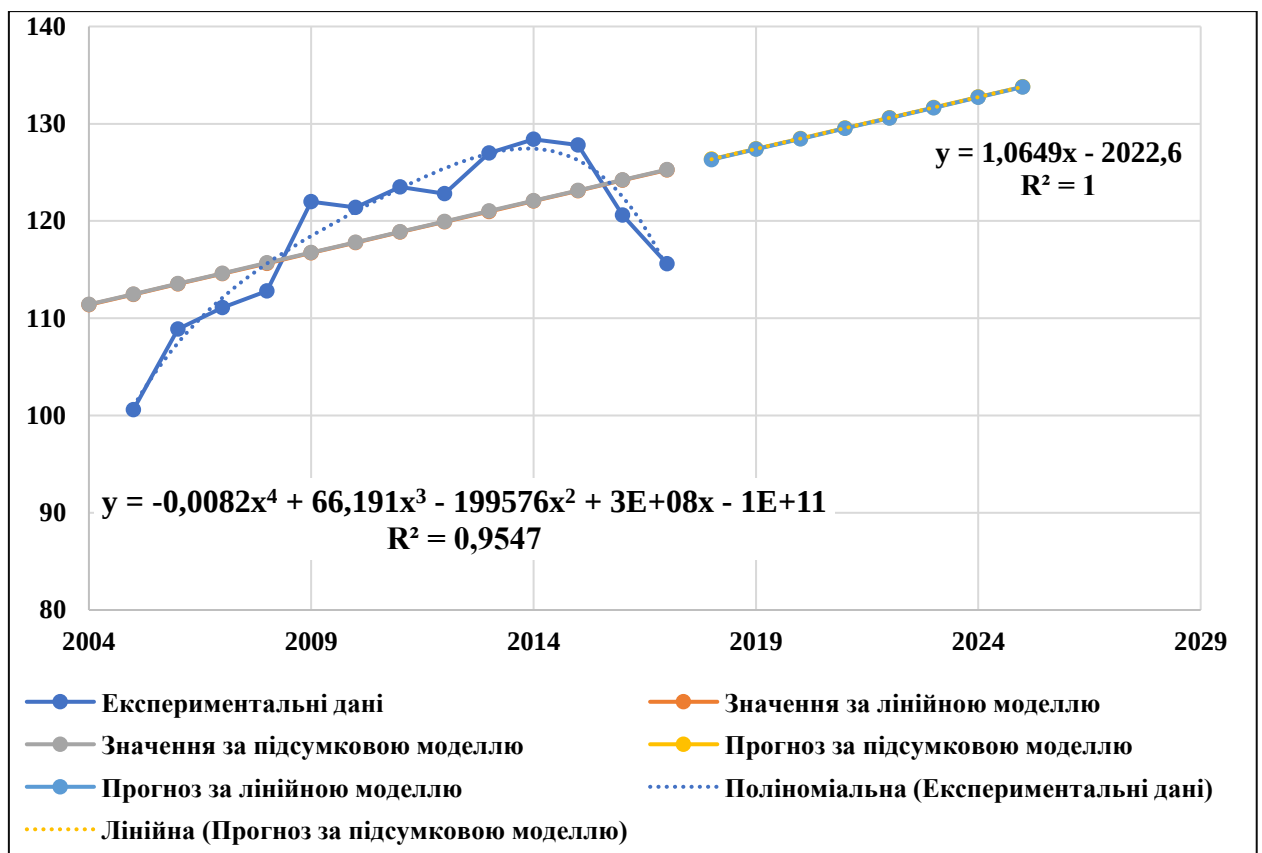
Тому за статистичними даними показників захворюваності за 2003–2017 рр. і лікарняної летальності за 2003–2018 рр. в Україні та в Івано-Франківській області було здійснено передбачення цих показників до 2025 року. Математичне прогнозування проведено методом часових рядів або регресійного аналізу. Його результати графічно представлені на рис. 5.1.

Дані рис. 5.1 за всіма типами моделювання демонструють тенденції до поступового зростання показників як захворюваності (рис. 5.1 а, б), так і рівня лікарняної летальності (рис. 5.1 в, г) від ЦП як в Україні (рис. 5.1 а, в), так і в Івано-Франківській області (рис. 5.1 б, г). Результати прогнозування підтверджують актуальність удосконалення МД і ФД для хворих на ЦП.

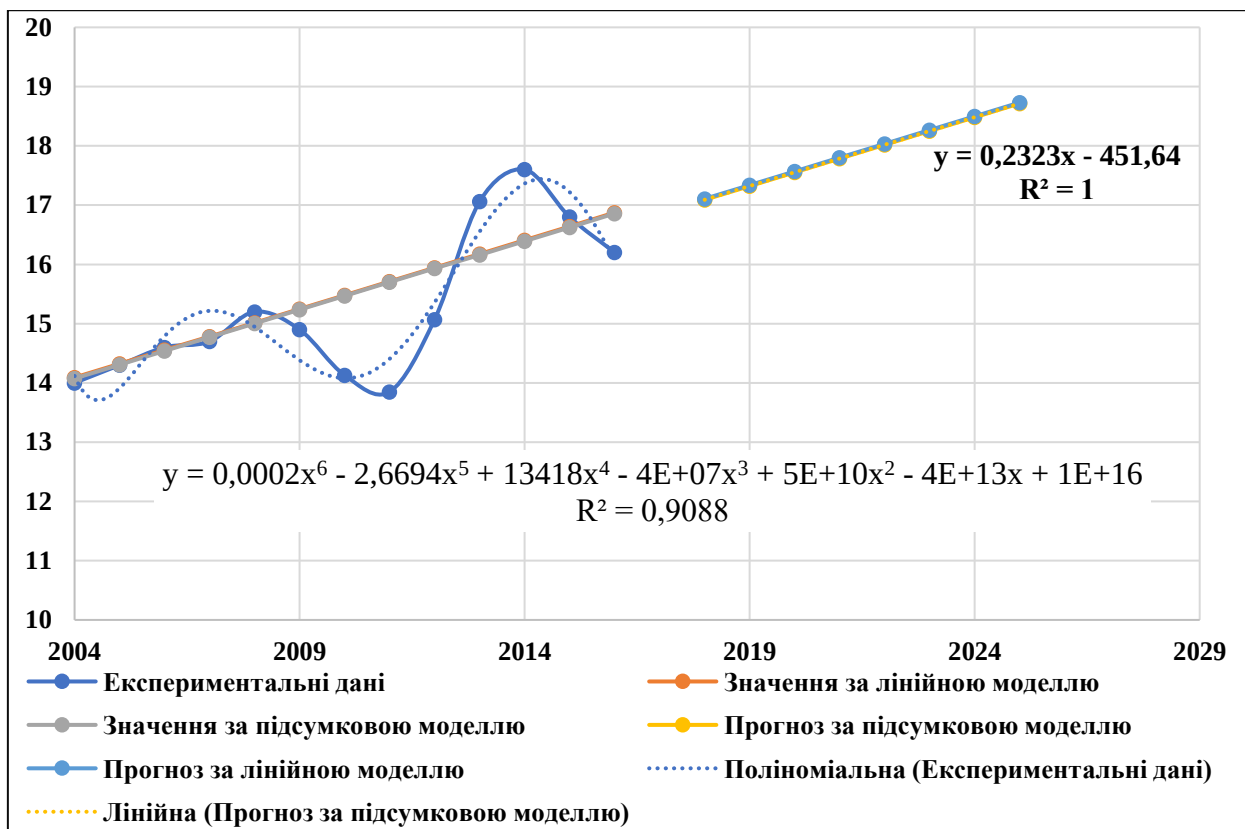
Складність і важкість патології печінки, висока вартість ФТ та інших соціальних послуг диктують необхідність використання принципів доказової медицини та фармакоекономіки, які в сучасній системі ОЗ визначають стратегію і тактику надання МД та ФД хворим на ЦП різної етіології.



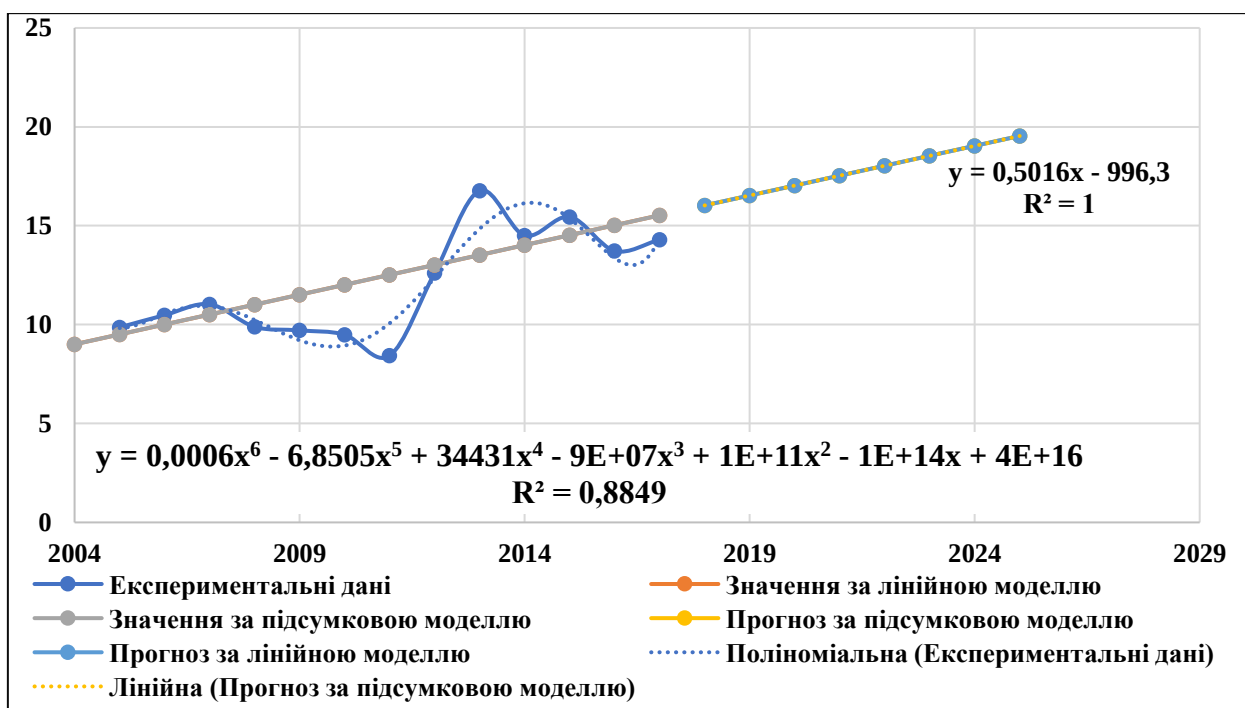
а) прогноз показників захворюваності на ЦП в Україні



б) прогноз показників захворюваності на ЦП в Івано-Франківській області



в) прогноз рівня летальності від ЦП в Україні



г) прогноз рівня летальності від ЦП в Івано-Франківській області

Рис. 5.1 Результат математичного прогнозування до 2025 р. показників захворюваності (а, б) і летальності (в, г) від ЦП в Україні та в Івано-Франківській області методом регресійного аналізу

5.2 Фармакоекономічна оцінка фармакотерапії хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю та їх ускладнення

5.2.1 Результати фармакоекономічного аналізу методом «загальна вартість захворювання»

Для виконання ФА «загальна вартість захворювання» [153] щодо хворих на ЦП класів А і В вивчено вартість послуг в ЗОЗ 1 станом на 30.06.2020 р.

Таблиця 5.1

Вихідні дані і результати ФА «загальна вартість захворювання»

Вартість складових діагностики і лікування хворих на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю в ЗОЗ 1	грн /\$
1. Вартість діагностичних процедур, включаючи повторні дослідження (1447 + 353 грн), в тому числі:	1800/ 67,44
– стандартні біохімічні методи дослідження функціонального стану печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЛФ, білірубін загальний та прямий, холестерин, сечовина, загальний білок та білкові фракції) – при необхідності повторно	228/ 8,54
– серологічні маркери вірусних гепатитів В, С – одноразово	240/8,99
– глюкоза крові – одноразово	23/0,86
– коагулограма, протромбіновий індекс – одноразово	105/3,93
– загальний аналіз крові (включаючи ретикулоцити та тромбоцити) – при необхідності повторно	125/4,68
– калій, натрій у сироватці – одноразово	20/0,75
– ліпідний профіль крові – одноразово	90/3,37
– УЗД печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки та судин портальної системи (доплерографія) – одноразово	146/5,47
– езофагогастродуоденоскопія – одноразово	470/17,61
2. Вартість фармакотерапії хворих на ЦП в ЗОЗ 1 в 2019–2020 рр.	6 510,66/ 243,92
3. Вартість ліжко/днів за договором між ЗОЗ 1 та Національною службою здоров'я України	46 250,96/ 1 636,62
Разом	54 561,62/ 1 930,70

Отже, підсумовуючи всі дані ФА, 1 випадок діагностики і лікування хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю в ЗОЗ 1 станом на 30.06.2020 р. (1\$ = 26,69 грн) орієнтовно становив 54 561,62 грн (1 930,70\$).

5.2.2 Результати фармакоекономічного аналізу методом «мінімізація витрат» схеми підтримуючої терапії хворих на цирози печінки класів А і В

Методом «мінімізація витрат» було визначено найдоступніші ЛП для схеми підтримуючої ФТ хворих на ЦП класів А і В [154], яка включала такі ЛЗ: Spironolactone 200 мг / добу, Furosemide 80 мг / добу, Lactulose 60 мл / добу, Ademethionine 800 мг / добу (в/в 5 днів, далі всередину), упродовж 14 днів (табл. 5.2). Отже, згідно із результатами проведеного ФА, найдоступнішими виявились вітчизняні ЛП: Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна; Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна; Лактулоза, с-п 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна; Гепаметіон ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна; Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна.

5.2.3 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» діуретичної терапії хворих на цирози печінки, ускладнені асцитом

Здійснено опрацювання доказових джерел літератури щодо наявності результатів рандомізованих досліджень [133–137, 143, 155–157], проведених із сечогінними ЛП, рекомендованими для лікування асциту у хворих на ЦП. Для екстраполяції даних ефективності сечогінних ЛЗ для проведення ФА було обрано мультифакторне дослідження порівняння застосування монопрепарату Spironolactone (400 мг / добу) та комбінації Spironolactone і Furosemide (400 мг / добу + 160 мг/добу упродовж 14 днів) за даними J. Santos, R. Planas, Al. Pardo et al., 2003 [156].

Таблиця 5.2

Результат ФА схеми терапії хворих на ЦП методом «мінімізація витрат»

№ з/п	Назва лікарського засобу за ТН	Вартість упаковки, грн	Вартість DDD, грн	Вартість курсу ФТ, грн (\$)
1	2	3	4	5
Spironolactone				
1	Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	109,29	2,75	102,0 (3,61)
2	Спіронолактон Сандоз®, табл. 100 мг № 30, Салютас Фарма, Німеччина	114,42	2,86	106,79 (3,78)
3	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина	222,97	5,57	208,11 (7,36)
Furosemide				
1	Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	8,41	0,17	4,71 (0,16)
2	Фуросемід, табл. 40 мг № 10, № 50 ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	8,68	0,175	4,86 (0,17)
3	Фуросемід, табл. 40 мг № 50, ТОВ «ДЗ «ДНЦЛЗ», Україна	8,83	0,18	4,95 (0,18)
4	Фуросемід, табл. 0,04 г № 50, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	15,32	0,31	8,58 (0,30)
5	Фуросемід Софарма, табл. 40 мг № 20, АТ «Софарма», Болгарія	15,14	0,76	21,19 (0,75)
6	Лазикс®, табл. 40 мг № 45, Санофі Індія Лімітед, Індія	54,95	1,22	31,19 (11,04)
Lactulose				
1	Лактулоза, с-п 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна	100,15	5,01	420,60 (14,88)
2	Біофлоракс, с-п 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу», Україна	103,63	5,18	435,26 (15,40)

1	2	3	4	5
3	Номолакт, с-п 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	112,16	5,61	471,05 (16,67)
4	Порталак, с-п 667 мг/мл фл. 250 мл №1, Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія	148,43	5,94	498,73 (17,65)
5	Лактуноорм, с-п 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна	123,04	6,15	516,77 (18,29)
6	Лактувіт®, с-п 3,335 г/5 мл фл. пол. 200 мл №1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	137,30	6,86	576,66 (20,41)
7	Нормазе, с-п, 10 г/15 мл по 200 мл фл, № 1, Л. Молтені і К. деї Фрателлі Алітті Сосієта ді Езерчиціо С.п.А., Італія	151,37	7,57	635,74 (22,50)
8	Дуфалак, с-п, 667 мг/1 мл, по 200 мл, фл. № 1, Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди	158,70	7,93	666,53 (23,59)
9	Медулак, с-п 667 мг/мл фл. 180 мл №1, АВС Фармачеутічі С.п.А, Італія	149,51	8,31	697,73 (24,69)
Ademethionine				
1	Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна	879,42	73,29	659,57 (23,32)
2	Геп-Арт® табл. кишк. розч. 400 мг №20, ПАТ «Фармак», Україна	743,41	74,34	669,07 (23,68)
3	Гепаметіон табл.субл. 200 мг № 20, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	406,02	81,20	730,80 (25,86)
4	Гептрал. табл. киш.розч. 500 мг № 20, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	1545,79	154,58	1391,21 (49,23)
5	Гепаметіон ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	652,75	261,10	1305,51 (46,20)
6	Гептрал, ліоф. 400 мг фл, № 5, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	1421,17	568,47	2842,34 (100,58)

Примітка. Тут і надалі курс долара на 30.12.20 – 28,26 грн.

Для встановлення економічної складової ФТ використовували середньозважену роздрібну ціну ЛП станом на 30.12.2020 р., на основі якої розраховували вартість одного курсу лікування одного пацієнта.

Для оцінки було обрано найдешевші ЛЗ, які представлено на вітчизняному ФР станом на 30.12.2020 р. Таким серед ЛП Spironolactone виявився Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ» «Дарниця», Україна, а серед ЛЗ Furosemide – також виробництва ПАТ «ФФ» «Дарниця», Україна – Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50.

Показниками ефективності для них були: коефіцієнт відповіді після одержаної терапії (Ef 1) та потреба в зменшенні дози (Ef 2). Оскільки було визначено 2 показники оцінки ФТ асцити, то й показників CER було два (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Результати ФА методом «витрати-ефективність» діуретичної терапії
хворих на ЦП, ускладнені асцитом**

№ з/п	Назва ЛП за МНН	Вартість терапії на 1 хворого, грн	Ef 1, %	Ef 2, %	CER 1, грн	CER 2, грн
1	Spironolactone, табл. 100 мг	204,01	94	34	217,03 (7,68\$)	600,03 (21,23\$)
2	Spironolactone, табл. 100 мг + Furosemide, табл. 40 мг	213,43 (204,01 + 9,42)	98	68	217,79 (7,71\$)	313,87 (11,11\$)

Аналіз виявив (табл. 5.3), що за показником коефіцієнт відповіді для терапії ЛП більш економічною була монотерапія: CER 1: 217,03 грн (7,68 \$) < 217,79 грн (7,71 \$) і навпаки для CER 2 за показником потреби в зменшенні дози: 313,87 грн (11,11 \$) < 600,03 грн (21,23 \$) відповідно.

Розрахунки інкрементального показника ICER вказують, що вартість додаткової одиниці ефективності щодо підвищення коефіцієнту відповіді

монотерапії Спіронолактоном Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ» «Дарниця», Україна становила 235,50 грн (8,33 \$), а додаткова вартість для підвищення потреби в зменшення дози – 27,71 грн (0,98 \$).

Результати проведеного ФА методом «витрати–ефективність» економічно підтвердили результати міжнародних досліджень та обґрунтували, що комбінована терапія Spironolactone + Furosemide є більш економічно ефективнішою. Однак, таке комбінування діуретиків доцільніше використовувати в стаціонарі під контролем лікаря, а монотерапію – при амбулаторному лікуванні, як підтримуючу.

5.2.4 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» терапії хворих на цирози печінки, ускладнені печінковою енцефалопатією

Для проведення ФА методом «витрати-ефективність» ФТ ЦП, ускладнені ПЕ, опрацьовано низку літературних джерел [149–150, 158–164] та обрано мультифакторний аналіз порівняння застосування ЛП Lactulose (30 мл кожні 8 год/добу), L-ornithine L-aspartate (LOLA) (10,0 мл в/в / добу), Rifaximin (400 мг кожні 8 год / добу) та плацебо (5 % розчин Glucose по 400 мл в/в / добу) упродовж 7 днів (E. Teng Goh, C. S. Stokes, S. S. Sidhu et al., 2018).

Показниками ефективності ФТ були: зміна нейрокогнітивних проявів (Ef 1) і наявність/ відсутність побічної дії у вигляді порушень травного тракту: діареї, нудоти (Ef 2). Оскільки було обрано 2 показники оцінки терапії ПЕ, то й показників CER було два (табл. 5.4).

Як економічну складову ФТ було використано середньозважену роздрібну ціну ЛП станом на 30.12.2020 р., на основі якої розраховували вартість одного курсу лікування одного пацієнта. Так, для ФА було обрано найдешевші ЛП, які представлено на вітчизняному ФР станом на 30.12.2020 р. Серед ЛП Lactulose таким був Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна; серед ЛП LOLA – також вітчизняного виробництва

препарат Гептор-Фармекс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, №10, ТОВ «Фармекс Груп», Україна; серед ЛП Rifaximin – єдиний на ФР України – Альфа-Нормікс, табл. п/плів. об. 200 мг №12, Альфасігма С.п.А., Італія та Глюкоза р-н д/інф. 5 % 400 мл № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна.

Таблиця 5.4

Результати ФА методом «витрати-ефективність» фармакотерапії хворих на ЦП, ускладнені ПЕ

№ з/п	Назва ЛП за МНН	Вартість ФТ 1 хворого, грн	Ef 1, %	Ef 2, %	CER 1, грн (\$)	CER 2, грн (\$)
1	Lactulose, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл	315,47	72	45,5	438,15 (15,50)	693,34 (24,53)
2	LOLA, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл	641,62	77	10,2	833,27 (29,49)	6290,39 (222,59)
3	Rifaximin, табл. п/плів. об. 200 мг	1829,24	76	4,8	2406,89 (85,17)	38109,17 (1348,52)
4	Glucosa, р-н д/інф. 5% 400 мл	157,29	54,5	4,5	288,60 (10,21)	3495,33 (123,68)

Результати проведеного ФА виявили (табл. 5.4), що за показником «зміна нейрокогнітивних проявів ПЕ» більш обґрунтованою з точки зору фармакоекономіки була терапія із включенням ЛП Lactulose: CER 1: 438,15 грн (15,50 \$) < 833,27 грн (29,49 \$) і CER 2 за показником «наявність / відсутність побічної дії»: 693,34 грн (24,53 \$) < 6290,39 грн (222,59 \$) відповідно. Розрахунки інкрементального показника ICER вказують, що вартість додаткової одиниці ефективності щодо позитивної зміни нейрокогнітивних проявів за допомогою використання ЛП Лактулози, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл № 1, ТОВ «Технолог», Україна, становила – 6523 грн (230,82 \$), а додаткова вартість для зменшення побічних явищ – 923,94 грн (32,69 \$). Оскільки результати ФА підтвердили рекомендації щодо

використання Lactulose як ЛЗ першої як для профілактики, так і для лікування ПЕ, то ЛЗ LOLA можна використовувати як другорядну терапію (друга лінія). Особливо показане використання ЛЗ LOLA у випадках відсутності реакції на стандартне лікування, враховуючи їх високу ефективність та безпеку даних. ЛЗ Rifaximin потребують ширшого представлення на ФР України.

5.2.5 Результати фармакоекономічного аналізу методом «витрати-ефективність» терапії хворих на цирози печінки з холестазом

Шляхом пошуку у Кокранівській Бібліотеці були опрацьовані дані доказових джерел літератури щодо наявності результатів рандомізованих досліджень, проведених з ЛЗ, рекомендованими для зменшення внутрішньопечінкового холестазу у хворих на ЦП [138–140, 165–169]. Для екстраполяції даних ефективності ЛЗ для проведення ФА було обрано дослідження порівняння застосування ЛЗ Ademethionine (800 мг / добу внутрішньовенно) та плацебо 5 % розчин Glucose (200 мл внутрішньовенно / добу упродовж 14 днів) (Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье, 2011 [167]).

Вартість одного курсу лікування одного пацієнта було розраховано за середньозваженими роздрібними цінами найдешевших ЛЗ станом на 30.12.2020 р. Такими ЛП серед препаратів Ademethionine був Гепаметіон ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна та серед плацебо – Глюкоза р-н д/інф. 5 % 200 мл № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна.

Показники ефективності: повне припинення свербіжу (Ef 1), нормалізація рівня загального білірубіну (Ef 2), нормалізація аланінамінотрансферази (Ef 3), нормалізація лужної фосфатази (Ef 3). Оскільки показників ефективності оцінки ФТ холестазу при ЦП було 4, то й показників CER було чотири (табл. 5.5). За даними CER ФА виявив наявне значне покращення стану хворого, проте про економічну перевагу доцільно вести мову, маючи більше доказових вихідних даних у порівнянні з іншими

ЛЗ. Тому використання ЛЗ Ademethionine можливе як додаткова терапія для хворих, враховуючи високу ефективність даного ЛЗ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Результати ФА методом «витрати-ефективність» фармакотерапії
хворих на ЦП з холестазом**

Назва ЛЗ за МНН	Вартість ФТ на 1 хворого, грн	Ef 1, %	Ef 2, %	Ef 3, %	Ef 4, %	CER 1, грн, (\$)	CER 2, грн, (\$)	CER 3, грн, (\$)	CER 4, грн, (\$)
Ademetionin ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5	3655,40	77,6	65,2	52,4	24,1	4710,57 (166,69)	5606,44 (198,39)	6975,95 (246,85)	15167,63 (536,72)
Glucosa, р-н д/інф. 5% 200 мл	426,56	27,8	28,6	20	12,5	1534,39 (54,30)	1491,47 (52,78)	2132,8 (75,47)	3412,48 (120,75)

Водночас варто відзначити, що дані фармакоекономічних досліджень можуть змінюватись залежно від змін вихідних параметрів у майбутньому.

5.2.6 Результати фармакоекономічного аналізу методом «вплив на бюджет» підтримуючої терапії хворих на цирози печінки класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю

Оцінка впливу на бюджет вартості підтримуючої ФТ була розрахована для 100 хворих на ЦП класів А і В на 1 місяць, за умови, що вони знаходяться на ФТ 4 ЛЗ при порівняльному застосуванні оригінальних (інноваційних) і генеричних ЛЗ (табл. 5.6). Отже, навантаження на бюджет може складати 658487 грн (ФТ 100 хворих на ЦП упродовж місяця оригінальними ЛП) та 332857 грн (ФТ 100 хворих на ЦП упродовж місяця генериками). Отже, при застосуванні генеричних ЛП можлива економія складе 325 630,00 грн (11522,65 \$) на 100 хворих на місяць.

Результат ФА методом «оцінка впливу на бюджет» ФТ хворих на ЦП

№ з/п	Назва ЛЗ за ТН	Вартість упаковки ЛП, грн	Вартість DDD грн	Вартість терапії 1 хворого / місяць, грн (\$)	Загальна вартість терапії 100 хворих / місяць, грн (\$)
ФТ оригінальними (інноваційними) ЛП					
1	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина	222,97	5,57	445,95 (15,78)	44 595,00 (1578,03)
2	Лазикс®, табл. 40 мг № 45, Санофі Індія Лімітед, Індія	54,95	1,22	73,27 (2,59)	7 327,00 (259,27)
3	Дуфалак, сироп, 667 мг/1 мл, по 200 мл, фл. № 1, Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди	158,70	7,93	1 428,28 (50,54)	142 828,00 (5054,07)
4	Гептрал. табл. киш.розч. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	1545,79	154,58	4 637,37 (164,10)	463 737,00 (16 409,66)
Усього				658 487,00 (23301,0 \$)	
ФТ генеричними ЛП					
1	Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг №30, «ФФ «Дарниця», Україна	109,29	2,75	218,58 (7,73)	21 858,00 (773,46)
2	Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, «ФФ «Дарниця», Україна	8,41	0,17	10,10 (0,36)	1 010,00 (35,74)
3	Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог», Україна	100,15	5,01	901,34 (31,89)	90 134,00 (3189,46)
4	Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ «Мікрохім», Україна	879,42	73,29	2 198,55 (77,80)	219 855,00 (7779,72)
Усього				332 857,00 (11 778,38 \$)	

5.3 Аналіз безпеки лікарських засобів, рекомендованих для фармакотерапії хворих на цирози печінки

Державний експертний центр МОЗ України (ДЕЦ) організовує та координує систему фармаконагляду в Україні відповідно до Статуту, на основі національного законодавства, гармонізованого до вимог міжнародного права. Фармаконагляд – наукова галузь та практична діяльність, що пов’язана з виявленням, оцінкою, розумінням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-яких інших проблем, пов’язаних з ЛЗ (ВООЗ, 2004). Основними цілями фармаконагляду в Україні є нагляд за безпекою та ефективністю застосування ЛЗ у післяреєстраційному періоді [170].

Було здійснено аналіз кількості побічних реакцій (ПР) ЛЗ за ступенем серйозності і передбаченості ЛЗ за МНН, які рекомендовані для симптоматичної ФТ ЦП і їх ускладнень за даними ДЕЦ [171]. Результати дослідження представлені у табл. 5.7.

Отже, за період 2017–2020 рр. виявлено загальну кількість ПР, яка склала 737 одиниць, з них всі були передбачуваними ПР. За серйозністю ПР розподілились наступним чином: несерйозні ПР склали 694 (94,2 %) і серйозні ПР – 43 (5,8 %). Найбільшу кількість ПР було зафіксовано для ЛЗ Thiocetic acid, які в сукупності становили 254 випадків (34,5 %), серед них частка несерйозних ПР – 91,33 % і серйозних – 8,67 %. Варто зазначити, кількість повідомлень про ПР ЛЗ Thiocetic acid в динаміці років зменшувалась, що можна пояснити або зниженням частки призначень ЛЗ, або зменшенням виявлення ПР. Другу позицію зайняли ЛЗ Spironolactone з кількістю ПР 168 (22,8 %, несерйозних – 97,6 %, серйозних – 2,4 %), а третю – ЛЗ Arginine glutamate – 112 (15,2 %, 95,5 %, 4,5 % відповідно).

Найбільш безпечними ЛЗ виявились ЛЗ Lactulose, частка ПР яких склала 0,69 %, ЛЗ Albumin – 0,81 %, ЛЗ Torasemide – 3,53 %, ЛЗ Ornithine – 3,8 % відповідно. Частка ПР для інших досліджуваних ЛЗ була в межах [5,2 %–7,7 %], що свідчить про достатню безпеку досліджуваних ЛЗ.

Характеристика ПР ЛЗ для симптоматичної терапії хворих на ЦП

№ з/п	Назва ЛЗ за МНН	2017		2018		2019		2020	
		нп	сп	нп	сп	нп	сп	нп	сп
1	Albumin	1	-	1	-	3	-	1	-
2	Ademetionine	6	2	19	-	11	-	4	1
3	Arginine glutamate	34	1	25	2	30	2	18	-
4	Furosemide	8	-	18	-	12	-	19	-
5	Lactulose	2	-	1	-	1	-	1	-
6	Ornithine	8	4	11	1	8	1	3	-
7	Spironolactone	32	2	42	1	53	1	37	-
8	Thioctic acid	73	10	63	5	53	5	43	2
9	Toraseamide	4	-	6	1	9	1	4	1
10	Ursodeoxycholic acid	9	-	10	-	11	-	8	-

Примітка: нп – несерйозна передбачена ПР ЛЗ, сп – серйозна передбачена ПР ЛЗ.

Отже, є доцільним рекомендувати дані ЛЗ для симптоматичної ФТ ЦП та їх ускладнень, окрім ЛЗ Thioctic acid.

5.4 Аналіз міжнародних протоколів лікування хворих на цирози печінки класів А і В та їх ускладнення

Забезпечення якості при наданні ФД населенню у більшості країн розглядається як основа національної політики у сфері ОЗ. В Україні реформування медичної допомоги почало здійснюватися за європейським зразком – від стандартів, побудованих на даних доказової медицини до формулярного переліку ЛЗ [78–79].

Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на ЦП був прийнятий у 2005 р., переглядався у 2014 р. [68]. Він є чинним на даний час, але не відповідає вимогам до документації із медичної стандартизації [172].

Проект Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цироз печінки та його ускладнення», 2016 р. [173], розроблений на основі адаптованих клінічних настанов, що ґрунтуються на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій. Його метою є створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам із ЦП. Проте даний документ є тільки проектом, який потребує доопрацювання та затвердження.

Порівняльна характеристика ЛЗ, рекомендованих цими документами, продемонстрована в табл. 5.8.

При аналізі даних документів (табл. 5.8) виявлено, що у проекті Уніфікованого клінічного протоколу наявна конкретизація ЛЗ, встановлення випадків використання їх із зазначенням дози і терміну споживання, на відміну від чинного КП. Рекомендовані ЛЗ мають доведену ефективність. Однак у проекті все ж 1 раз залишилося згадування ЛЗ, які не мають достатньої доказової бази, а саме: *«Раннє призначення ЛП з доведеною антифібротичною дією (ессенціальні фосфоліпіди, силімарин, адеметіонін тощо)»*.

Чинною залишається Клінічна настанова «Цироз печінки та його ускладнення», вересень 2017 р., яка носить інформаційний характер для вибору методики діагностики і лікування ускладнень ЦП [133].

Дана Клінічна настанова «Цироз печінки та його ускладнення» (2017) для системи ОЗ України є синтезом клінічних настанов EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, 2010 р., розробленою мережею Європейського товариства з вивчення печінки, з метою забезпечення клінічних рекомендацій у сфері первинної та вторинної медичної допомоги у Європейському Союзі [143].

**Порівняння ЛЗ для ФТ хворих на ЦП згідно із Клінічним протоколом і
Проектом Уніфікованого клінічного протоколу**

№ з/п	ЛЗ, рекомендовані Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на цирози печінки Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.	ЛЗ, рекомендовані Проектом Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «ЦП та його ускладнення», 2016 р.
1	2	3
1	Противірусне лікування при вірусному цирозі В і С	Противірусні засоби (Pegylated Interferon alpha, Ribavirin, Simeprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir + Ladyspace, Ombitasvir / Paritriver / Ritonavir, Dasabuvir) при вірусному ЦП
2	Базисна терапія: рослинні гепатопротектори, препарати Phospholipids, метаболічні гепатопротектори	Раннє призначення препаратів з доведеною антифібротичною дією (есенціальні фосфоліпіди, силімарин, адеметіонін тощо).
3	При набряково-асцитиному синдромі – сечогінні препарати у вигляді монотерапії або комбінованого призначення	Діуретики (Spironolactone, Furosemide) при асциті
4	При холестазі – Ursodeoxycholic acid, препарати кальцію, жиророзчинні вітаміни А, Е, Д, К	Гормони задньої частки гіпофізу (Terlipressin) при гепато-ренальному синдромі
5	При бактеріальному асциті-перитоніті – антибактеріальні препарати:	Протимікробні засоби (Amoxicillin + Clavulonic acid, Hemifloxacin, Levofloxacin, Metronidazole, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Cefotaxime, Ciprofloxacin, Ceftriaxone) при СБП
6	При портальній гіпертензії – β-адреноблокатори або нітрати	Бета-адреноблокатори (Carvedilol, Propranolol) при ВРВС
7	При ПЕ – інфузійна терапія, пребіотики, препарати амінокислот	ЛП різних фармакотерапевтичних груп (L-Ornithine-L-Aspartate, Lactulose, Rifaximin) при ПЕ

1	2	3
8	При кровотечах з варикозних вен стравоходу та шлунку – гормональні препарати, гемостатична терапія, препарати крові, інгібітори протонної помпи або H ₂ -гістаміноблокатори парентерально	При кровотечі – кровозамінники та білкові фракції плазми крові (Albumin)

Положення настанови щодо надання вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги (ускладнень) адаптовані з наступних інформаційних джерел: Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012 та Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver (EASL) [67].

Пошуком літературних джерел встановлено, що на даний час наявна оновлена настанова EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, видана у 2018 р. [134].

А також варті уваги для порівняння схем ФТ КП «Діагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (Республіки Білорусь, 01.06.2017) [75], КП «Діагностика и лечения: цирроз печени у взрослых» (Республіка Казахстан, 10.12.2015) [135], аналіз яких представлено в табл. 5.9.

Рекомендації щодо дозування, тривалості ФТ, вибору певного препарату необхідно проводити, враховуючи індивідуальні особливості кожного пацієнта, його супутню патологію, індивідуальну чутливість до ЛЗ тощо.

На основі опрацювання рекомендацій, настанов та клінічних протоколів щодо ФЗ хворих на ЦП та їх ускладнення (табл. 5.9), доцільне подальше вивчення з метою включення до оновленої версії КП ЛЗ за МНН, які згруповані в табл. 5.10.

Порівняння ЛЗ, рекомендованих різними документами зі стандартизації допомоги пацієнтам із ЦП

№ з/п	Клінічна настанова «Цироз печінки та його ускладнення», 2017 р.	EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis, 2018 р.	Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», затверджений МОЗ Республіки Білорусь, 01.06.2017 р	Клинический протокол диагностики и лечения: цирроз печени у взрослых, рекомендований МОЗ і СР Республіки Казахстан, 10.12.2015 р
1	2	3	4	5
1	При асциті діуретики (Spironolactone, Furosemide), рефрактерному - об'ємний парацентез з Albumin	При асциті діуретики (Spironolactone, Furosemide, Torasemide, рефрактерному - об'ємний парацентез з Albumin	При асциті діуретики (Spironolactone, Furosemide), рефрактерному - парацентез з Albumin	При асциті діуретики (Spironolactone, Furosemide, Torasemide, рефрактерному - об'ємний парацентез з Albumin
2	При СБП: антибіотики (I: Cefotaxime, Ceftriaxone, Amoxicillin + Clavulonic acid, II: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin), профілактика: Ceftriaxone або Norfloxacin	При СБП: антибіотики (I: Cefotaxime, Ceftriaxone, при резистентності – Piperacillin / Tazobactam, профілактика: Norfloxacin	При СБП: антибіотики (Cefotaxime, Amoxicillin + Clavulonic acid, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin); профілактика: Norfloxacin, Ciprofloxacin	При СБП: антибіотики I: Cefotaxime або Ceftriaxone, II: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin), профілактика: Norfloxacin, Ciprofloxacin

1	2	3	4	5
3	При ГРС: антагоністи рецепторів вазопресину – Terlipressin + Albumin, Dopamine, Midodrin, Somatostatin, Octreotide	При ГРС: антагоністи рецепторів вазопресину – Terlipressin +Albumin	При ГРС: вазоактивні ЛЗ: Dopamine, Midodrine + Octreotide, Terlipressin +Albumin	При ГРС: I – Terlipressin + Albumin, II – Dopamine, Midodrin, Octreotide + Albumin,
4	При ПЕ: I: неадсорбуючі дисахариди Lactulose, антибіотик Rifaximin; II: L-Ornithine-L-Aspartate в/в, пробіотики, Neomicin, Metronidazole	Не вказано	При ПЕ: амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, Lactulose, L-Ornithine-L-Aspartate, Metronidazole або Rifaximin	При ПЕ: Lactulose, L-Ornithine-L-Aspartate в/в, Rifaximin.
5	При ВРВС: Бета-адреноблокатори (Propranolol, Nadolol, Carvedilol,)	При ВРВС: Бета-адреноблокатори (Propranolol, Carvedilol)	При ВРВС: Бета-адреноблокатори (Propranolol, Carvedilol,); при ерозивно-виразкових ознаках – інгібітори протонної помпи (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole)	При ВРВС: Бета-адреноблокатори (Propranolol, Carvedilol,);

1	2	3	4	5
6	При кровотечі ВРВС: кровозамінники та білкові фракції плазми крові (Albumin), антибіотикопрофілактика Norfloxacin або Ceftriaxone, Terlipressin	При кровотечі ВРВС: кровозамінники, антибіотикопрофілактика I: Ceftriaxone, II: Norfloxacin, Terlipressin, Somatostatin або Octreotide	При кровотечі ВРВС: Terlipressin або Octreotide, кровозамінники, антибіотики: Norfloxacin або Ceftriaxone, Lactulose при ознаках ПЕ	При кровотечі ВРВС: Terlipressin або Somatostatin або Octreotide, інгібітори протонної помпи pantoprazole, esomeprazole; Інші гемостатичні препарати
7	При вірусному ЦП Противірусні засоби (Pegylated Interferon alpha, Ribavirin, Simeprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir + Ladyspace, Ombitasvir / Paritraver / Ritonavir, Dasabuver)	При вірусному ЦП: противірусні засоби: Tenofovir, Entecavir	Не вказано	При вірусному ЦП Противірусні засоби (Pegylated Interferon alpha, 2a, Tenofovir, Lamivudine, Ribavirin, Simeprevir, Ombitasvir / Paritraver / Ritonavir + Dasabuver)
8			ЛЗ на основі амінокислот з розгалуженим ланцюгом	Патогенетична терапія: аутоімунного ЦП – Prednizolone; первинного біліарного ЦП – Ursodeoxycholic acid; алкогольного ЦП – Ademetionine
9			При наявності ознак активності печінки: Sylimaryn	
10			При холестази: Ursodeoxycholic acid, Ademetionine.	

ЛЗ за МНН, рекомендовані до подальшого вивчення з метою включення до Проєкту Уніфікованого КП первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) МД «ЦП та його ускладнення» (у частині «Лікування»)

Вид ФТ	ЛЗ за МНН	Джерело
Діуретична терапія при асциті	ЛЗ Spironolactone; при декомпенсованому ЦП – комбінація ЛЗ Spironolactone + Furosemide, якщо встановлено нечутливість до ЛЗ Furosemide – можливе використання ЛЗ Torasemide (при наявності фінансових ресурсів), при рефрактерному ЦП – об’ємний парацентез із Albumin	133–137, 143, 155–157
При ПЕ	ЛЗ Lactulose, ЛЗ L-Ornithine-L-Aspartate в/в, ЛЗ Rifaximin	149–150, 158–164
При внутрішньо-печінковому холестазі	ЛЗ Ademetionine	138–140, 165–169
При первинному біліарному ЦП	ЛЗ Ursodeoxycholic acid	174–177
При СБП	Антибіотики: Cefotaxime, Ceftriaxone, при резистентності – Piperacillin / Tazobactam, профілактика – Norfloxacin	63–66, 133–135,
При ГРС	Антагоністи рецепторів вазопресину – Terlipressin + Albumin	63–66, 133–135, 157
При ВРВС	Бета-адреноблокатори – ЛЗ Propranolol, ЛЗ Carvedilol; а при кровотечі з ВРВС: кровозамінники, антибіотикопрофілактика I: Ceftriaxone, II: Norfloxacin, Terlipressin;	54, 57, 63–66, 75, 133–135,
При вірусному ЦП	Противірусні ЛЗ: Tenofovir, Entecavir, Simeprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir + Ladyspace, Ombitasvir / Paritriver / Ritonavir, Dasabuvir	22, 34, 52

5.5 Обґрунтування доцільності розробки Проекту протоколу фармацевта зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки

Відповідно до Концепції управління якістю МД населенню в Україні, стандартизація в ОЗ повинна здійснюватися шляхом розробки і впровадження у медичну практику клінічних настанов, гармонізації стандартів МД із міжнародною системою стандартизації [178]. За аналізом джерел літератури визначено, що об'єктами стандартизації повинні бути усі складові фармацевтичного обслуговування (рис. 5.2) [172, 179–181].

Оскільки фармацевтичні заклади відповідно до Основ законодавства України про охорону здоров'я є закладами ОЗ [182], а ФД населенню у сфері ОЗ є повноправним партнером МД, то документи щодо стандартизації якості надання МД повинні містити і ФД.

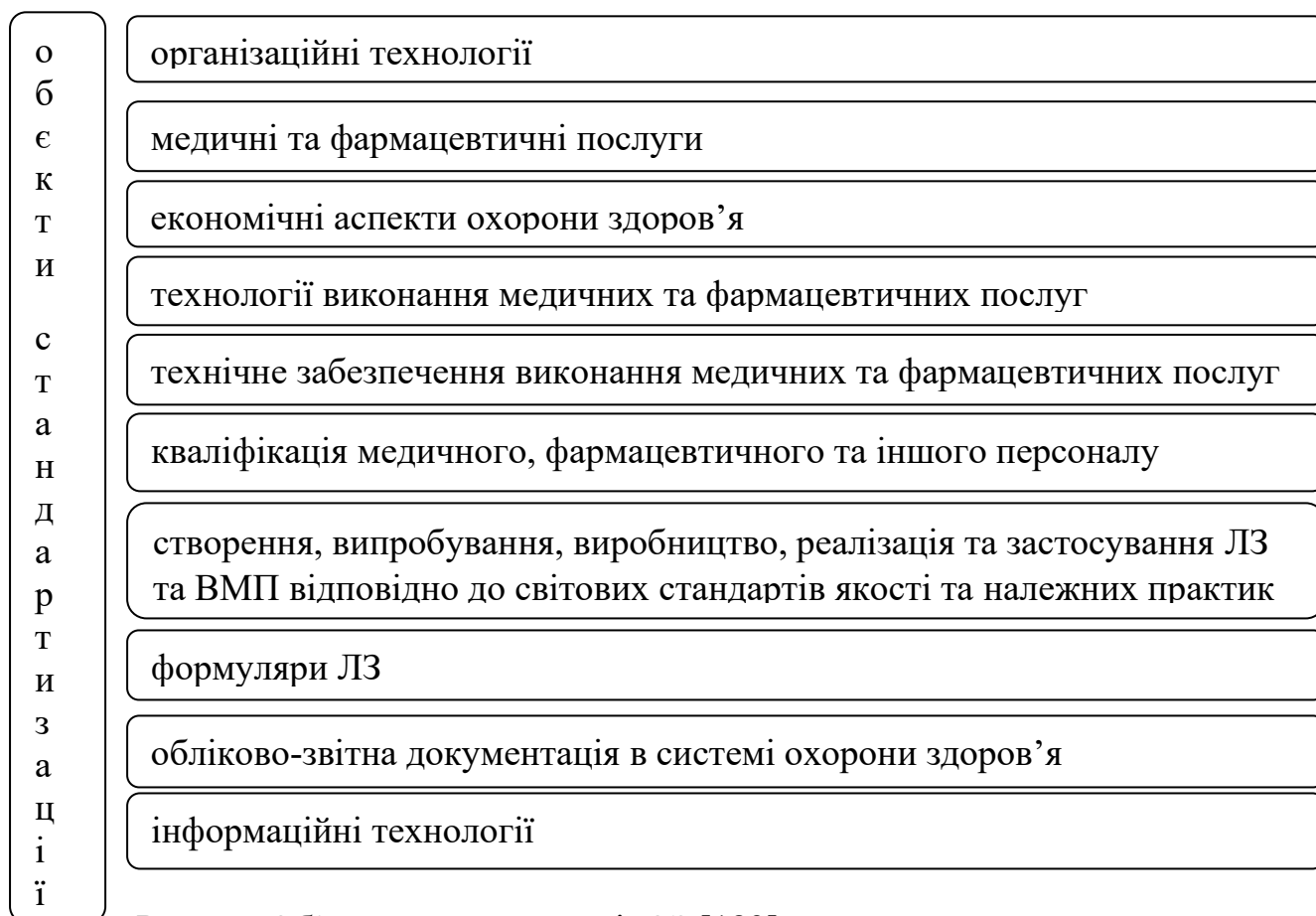


Рис. 5.2 Об'єкти стандартизації ОЗ [183]

Тому нами був зроблений аналіз НПД, які регламентують методику розробки та впровадження медичних стандартів в Україні, а саме: наказів МОЗ України № 454 від 01.08.2011 р. «Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги населенню в Україні на період до 2020 р.» [178] та № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України» [172].

У цих НПД виписані визначення медико-технологічних документів (клінічних настанов, медичних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги) на засадах доказової медицини. Основні відмінності між документами наведено на рис. 5.3.

Отже, перелічені акти відрізняються за статусом: КН є професійним НПД, який затверджується асоціацією фахівців; СМД, УКПМД – документи, що затверджується на державному рівні МОЗ. Кількість СМД обмежена, визначається МОЗ відповідно до хвороб, що вражають великі групи людей, зумовлюють значні соціально-економічні втрати і соціальну напругу.

Концепція управління якістю медичної допомоги населенню як один зі способів розв’язання проблеми забезпечення якості всієї системи ОЗ у сфері підвищення якості медичних послуг вказує на необхідність розроблення та впровадження ПФ. Однак згадані НПД не дають їх визначення як медико-технологічних документів, зазначаючи, все ж необхідність їх наявності.

Єдине визначення ПФ дає інша концепція – Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров’я України на 2011-2020 роки. Перша її презентація відбулася на VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005 р.), а як НПД вона була прийнята наказом МОЗ № 838 від 18.12.2007. На даний час нову редакцію цього документу регламентує наказ МОЗ № 769 від 13.09.2010 р. зі змінами і доповненнями відповідно до наказу МОЗ № 242 від 27.03.2013 р. [184].

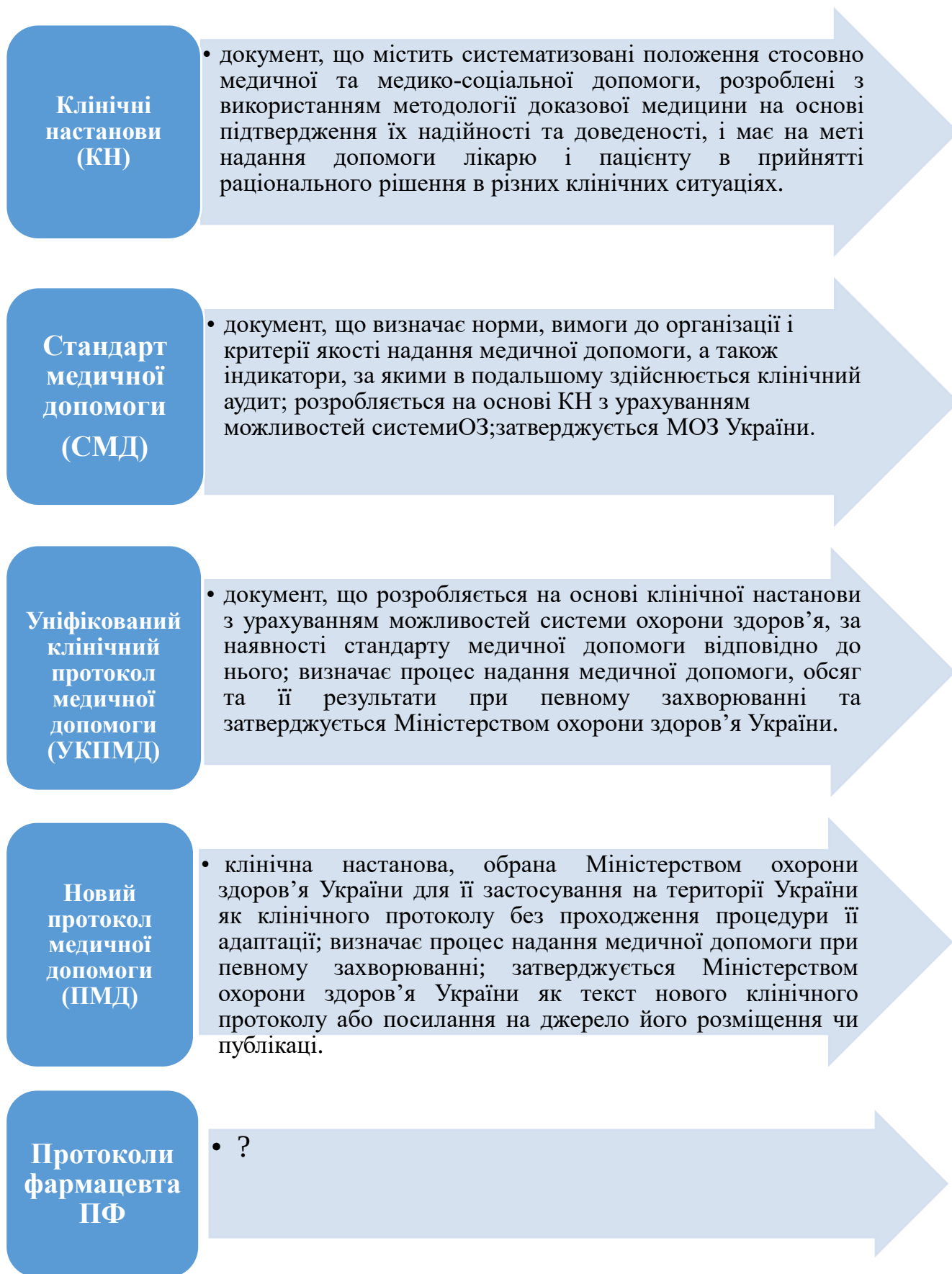


Рис. 5.3. Визначення медико-технологічних документів відповідно до наказу МОЗ України № 751 від 28.09.2012 р., № 1752 від 26.09.2018 р.

За визначенням Концепції розвитку фармсектору, Протоколи фармацевта – це медико-технологічні документи, що мають на меті оптимізацію фармацевтичного обслуговування пацієнтів у випадках самостійного розпізнавання ними симптомів захворювання при відповідальному самолікуванні [184].

Законодавчий аналіз усіх прийнятих редакцій ПФ в Україні виявив, що вперше ще на початку 2010 р. МОЗ України наказом від 22.02.2010 р. № 158 було затверджено 16 ПФ для синдромів і симптомів, з якими частіше за все звертаються в аптеку при самолікуванні, а також для профілактики деяких захворювань [185]. Цей наказ було оновлено та доповнено вже в кінці того ж року. Наказом № 960 від 05.11.2010 р. було затверджено 32 ПФ, з яких 25 – присвячені симптоматичному лікуванню синдромів і симптомів; 3 – мають інформаційно-просвітницький характер та присвячені проблемам профілактики суспільно значущих захворювань – ВІЛ/СНІДу, туберкульозу, тютюнопаління; 4 – присвячені рекомендаціям з формування аптек першої допомоги. [186–188].

Останнє оновлення затвердило 34 ПФ (наказ МОЗ від 11.10.2013 р. №875). У цю оновлену редакцію включені ПФ при отриманні інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності ЛЗ і при відпуску за рецептом ЛЗ для лікування осіб з гіпертонічною хворобою, вартість яких підлягає частковому відшкодуванню [189]. Тому з огляду на зміст ПФ, вважаємо за необхідне внесення змін до їх визначення (рис. 5.4).

Окрім того, аналіз фахових джерел дозволив зауважити недостатність популяризації ПФ. Про це свідчить обмаль публікацій, їм присвячених, та навіть фармацевтична енциклопедія не дає їх визначення [187–188, 190–192].

У площині ФД стандартизації підлягають основні аспекти діяльності, що ж стосується допомоги у виборі безрецептурних ЛЗ, а також наданні фармацевтичної опіки пацієнтам при соціально небезпечних хворобах та їх попередженні, то видом стандартизації цієї діяльності є ПФ [187–188].

Питаннями створення і аналізу впровадження ПФ та методами контролю за їх виконанням займалися О.М. Ліщишина, І.А. Зупанець, Н.В. Бездітко, Л.Р. Дуб, В.В. Пропіснова, О.О. Шилкіна, О.Ю. Грем та ін. [187–188, 190–192].

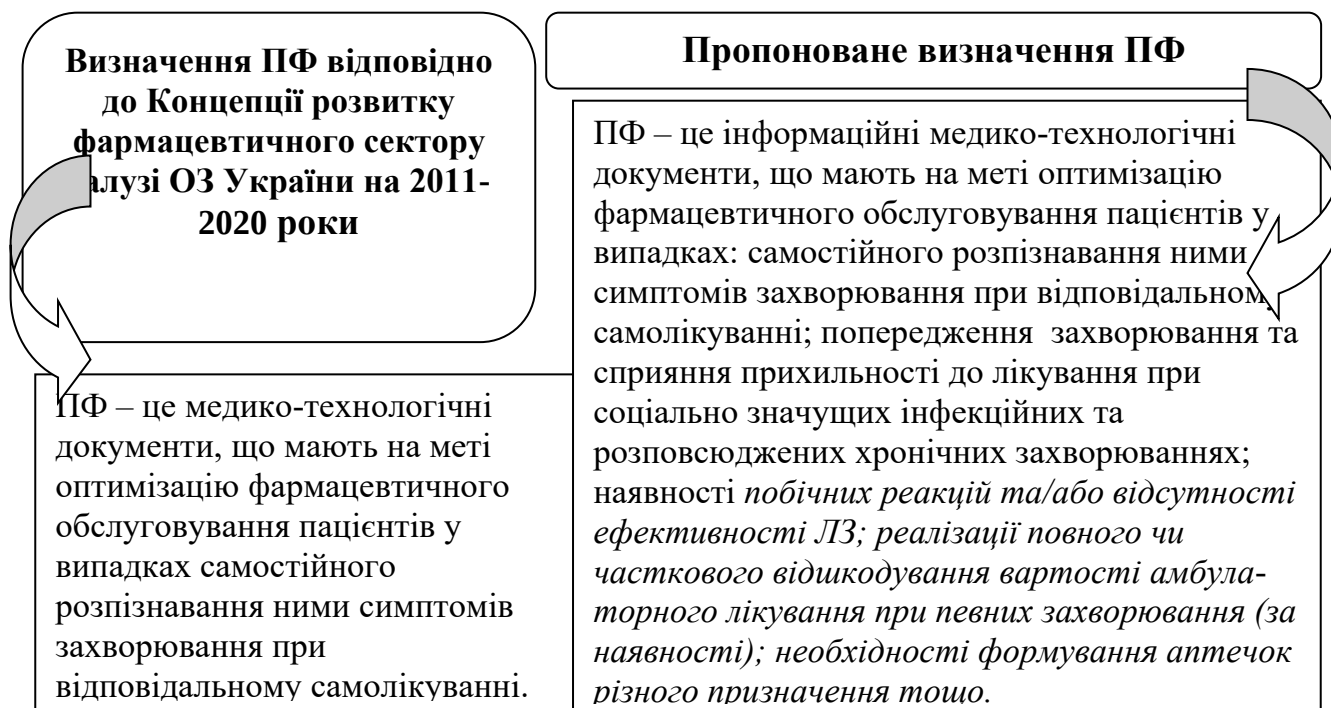


Рис. 5.4. Чинне та пропоноване визначення ПФ

Однак ПФ не містять Протоколу попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити. А результати вивчення підходів до лікарського забезпечення населення різних країн вказують, що прийнято надавати фінансову перевагу профілактиці перед терапією хвороб. Таким захворюванням, яке можна попереджувати, не допускаючи до найгіршого прогнозу, є ЦП. А його профілактика повинна включати: боротьбу з ХГ, зловживанням алкоголем, гепатотоксичними ЛЗ (парацетамол, диклофенак, німесулід, еритроміцин, флуконазол тощо).

Необхідним є постійне вивчення спеціалістами, перегляд та доопрацювання ПФ. У першу чергу це стосується соціально значущих витратних хвороб. До них необхідно відносити і ураження печінки, які займають істотне місце в структурі захворюваності населення як України, так і світу. Тому для попередження переходу ХВГ у ЦП і ГЦК є необхідним підвищення сприяння прихильності до лікування пацієнтів із цими недугами.

У цьому процесі істотну роль відіграють фармацевти, для яких вважаємо за доцільним розроблення Протоколу попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування ХГ за наступною схемою (рис. 5.5).

Схема формування Протоколу попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити різної етіології

паспортна частина

(вказана проблема, пов'язана зі здоров'ям, код за МКХ, мета протоколу, дата складання та перегляду)



інформаційно-просвітня діяльність

(передбачає роз'яснювальну роботу щодо профілактичних заходів (вакцинація, огляди, експрес-аналізи на віруси гепатиту тощо) та сприяння прихильності до лікування у хворих на хронічні гепатити)



фактори ризику захворювання на хронічні гепатити

(належність до соціальних та професійних груп ризику, наявність членів родини, хворих на вірусний гепатит, ВІЛ-інфікування, донори крові, наявність порушення згортання крові, прийом ЛПІ з відомою гепатотоксичністю, робота в умовах хімічної і радіаційної забрудненості)



настанова з оцінки потреб пацієнта при зверненні за допомогою

(з'ясовується інформація про пацієнта, його вік, тривалість нездужання, вжиті заходи та прийняті ліки для полегшення стану)



загрозливі симптоми, які вимагають негайного звернення до лікаря:

(виражений інтоксикаційний синдром, слабкість, часті диспепсичні прояви: нудота, рідше – блювання, фебрильна або субфебрильна температура тіла; втрата ваги, відсутність апетиту; підвищена пітливість; біль у животі або дискомфорт, особливо в ділянці печінки з правої сторони; пожовтіння шкіри та очей (жовтяниця), свербіж; локальний біль в кістках та суглобах)



власне **алгоритм фармацевтичної опіки при підозрі / захворюванні на ХГ**



надання належної інформації щодо призначених лікарем ЛЗ

(режиму дозування, умов та особливостей прийому, термінів лікування тощо)



загальні рекомендації щодо способу життя під час лікування ХГ

(а саме: помірне фізичне навантаження, раціональний режим харчування, повноцінний відпочинок та сон, уникнення стресових ситуацій, відмова від алкоголю, тютюнових виробів, токсичних речовин тощо)

**контроль доступності наданої інформації**

(який з'ясовує ступінь засвоєння інформації пацієнтом та наявності питань)

Рис. 5.5. Структурна схема і алгоритм її наповнення для ПФ з попередження захворювання та сприяння прихильності до ФТ хворих на ХГ

Запропонована МОЗ структура ПФ надає можливість фармацевту оцінити певну проблему із здоров'ям у пацієнта, виявити загрозливі симптоми і вчасно рекомендувати консультацію лікаря. При відпуску ЛЗ пропонує надання пацієнту інформації щодо необхідних ЛП, рекомендації загального характеру щодо здорового способу життя, раціонального харчування, профілактики захворювань тощо [184]. Дотримуючись традиційної будови ПФ, рекомендуємо викласти Проєкт ПФ у редакції, зазначеній у Дод. В.1 [193].

5.6 Результати експертної оцінки Проєкту протоколу фармацевта та презентація концептуальної моделі удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки

Було здійснено анонімне анкетування працівників практичної фармації, які зазвичай першими контактують [194] з особами груп ризику з метою апробації розробленого Проєкту *Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ* – для попередження трансформації ХГ у ЦП та рак печінки, а також пошуку шляхів удосконалення МД і ФД цій категорії пацієнтів та ідентифікації ролі фармацевтів у процесі попередження і подолання ЦП. Фармацевтам була запропонована інформаційна частина анкети у вигляді запитань з можливістю сформулювати свій варіант. Результат відповідей на 1 питання подано на рис. 5.6.



Рис. 5.6. Розподіл відповідей працівників аптек на запитання: «З якими питаннями звертаються відвідувачі аптеки щодо консультації?»

Отже, відвідувачі найчастіше звертаються до фармацевта першого контакту за допомогою при виборі ЛП (89 % випадків) чи ціни на ЛП (79 %). Розподіл пріоритетів щодо джерел походження рекомендацій фармацевтів при відпуску безрецептурних ЛЗ представлено на рис. 5.7.



Рис. 5.7. Розподіл відповідей фармацевтів на запитання: «Чим Ви керуєтесь при рекомендації відвідувачам під час безрецептурного відпуску ЛЗ?»

Отже, працівники аптеки під час здійснення ними фармацевтичної опіки щодо безрецептурних ЛЗ найчастіше керуються чинними ПФ (85 %), знаннями, отриманими під час навчання (67 %), власним досвідом (59 %). Тому 88 % респондентів підтримали доцільність запровадження розробленого Проєкту ПФ. Розподіл відповідей фармацевтів щодо шляхів попередження виникнення ЦП різної етіології в Україні представлено на рис. 5.8 (а, б)–5.9.



Рис. 5.8. Розподіл відповідей фармацевтів на запитання: «Вкажіть можливі шляхи попередження в Україні росту захворювань печінки алкогольного (а) та медикаментозного(б) генезу в Україні в останні роки»

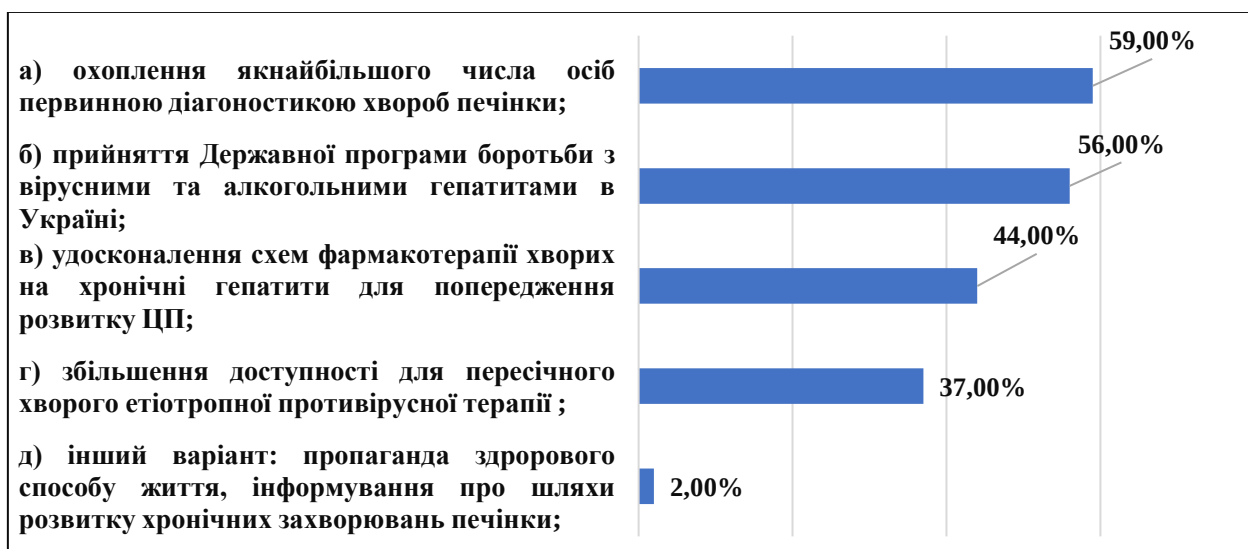


Рис. 5.9. Розподіл відповідей фармацевтів на запитання: «Вкажіть найбільш ефективні шляхи зменшення захворюваності на ЦП в Україні»

Отже, на переконання опитаних фармацевтів, підняття загальної культури поведінки (66,0 %) та загального рівня життя населення (55,0 %) є найбільш вагомими шляхами попередження росту хвороб печінки алкогольного генезу (рис. 5.8 (а)), а основною причиною росту медикаментозних уражень печінки – фактичний безрецептурний відпуск та безконтрольний прийом більшості гепатотоксичних ЛЗ (81 %) (рис. 5.8 (б)). Водночас, найбільш ефективним шляхом зменшення захворюваності на ЦП, як на думку 59 % фармацевтів, повинна стати первинна діагностика хвороб печінки для якнайбільшого числа осіб, особливо із груп ризику (рис. 5.9).

Спектр думок щодо ролі працівників фармацевтичної галузі ОЗ у подоланні проблеми росту захворюваності і смертності від ЦП в Україні представлений на рис. 5.10.

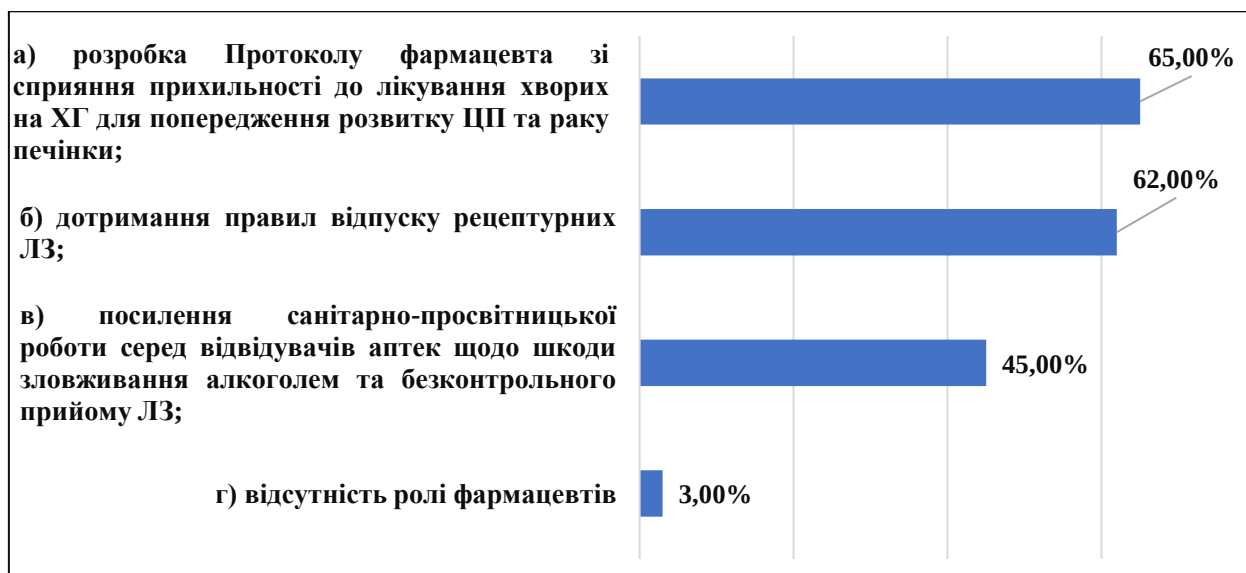


Рис. 5.10. Розподіл відповідей фармацевтів на запитання: «Зазначте свою роль у подоланні проблеми росту захворюваності і смертності від ЦП?»

Отже, на думку працівників аптек, їхня роль полягає у дотриманні вимог ПФ (65 %) та правил відпуску ЛЗ (62 %), а також посилення санітарно-просвітницької роботи серед населення (45 %). Водночас 3 % респондентів не вбачають своєї ролі у вирішенні цієї проблеми.

Окрім інформаційної частини анкети (Дод. В.2), фармацевти бально (від 0 до 4) оцінювали кожен розділ розробленого Проєкту Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння

прихильності до лікування при ХГ. Загалом, не враховуючи 1-ї Паспортної частини, Проект має 7 змістових розділів, які і були оцінені:

- 2) Інформаційно-просвітня діяльність.
- 3) Фактори ризику захворювання на ХГ:
- 4) Оцінка потреб пацієнта / представника пацієнта при зверненні за допомогою.
- 5) Загрозливі симптоми, за якими можна запідозрити ХГ, та які вимагають негайної консультації лікаря.
- 6) Алгоритм фармацевтичної опіки при підозрі / захворюванні на ХГ.
- 7) Перелік (формуляр) рецептурних та безрецептурних ЛЗ для профілактики і лікування ХГ різної етіології.
- 8) Надання належної інформації щодо рецептурних та безрецептурних ЛЗ, призначених лікарем.

За результатами експертної оцінки, проведеної методом факторного аналізу, встановлено, що фахівці загалом оцінили ПФ на генеральний середній бал 3,35 (83,75 %), що відповідає оцінці «добре» і як найбільш значущий визнали 7 розділ («Перелік рецептурних та безрецептурних ЛЗ для профілактики і лікування ХГ різної етіології» (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Статистика пунктів за відношенням до сумарного балу

№ розділу	Шкалування середнє при виключенні пункту	Шкалування дисперсії при виключенні пункту	Виправлена кореляція між пунктом і підсумком	Квадрат множинного коефіцієнта кореляції	Альфа Кронбаха при виключенні пункту
Розділ 2	20,04	9,675	0,504	0,308	0,839
Розділ 3	20,02	9,697	0,604	0,405	0,826
Розділ 4	20,11	9,008	0,647	0,431	0,818
Розділ 5	20,17	8,607	0,661	0,453	0,816
Розділ 6	20,09	9,396	0,589	0,390	0,827
Розділ 7	20,12	8,895	0,664	0,510	0,815
Розділ 8	19,97	9,747	0,560	0,337	0,831

Аналіз надійності тесту був проведений шляхом визначення коефіцієнта Альфа Кронбаха на основі стандартизованих пунктів, який становив 0,846. Даний показник свідчить про внутрішню узгодженість характеристик на рівні «добре» (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Статистика надійності		
Альфа Кронбаха	Альфа Кронбаха на основі стандартизованих пунктів	Кількість елементів
0,846	0,846	7

Отже, із оцінкою «добре» виявлено узгодженість думок експертів щодо повноти викладення матеріалу та якості дизайну пропонованого Проєкту ПФ.

Як наслідок систематизації результатів проведених досліджень, була розроблена концептуальна модель удосконалення надання ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю на основі діаграми Ісікави і Правила 5 М (рис. 5.11). Вирішення проблеми удосконалення ФД хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю («хребет») бачиться як наслідок напрацювань 5 напрямків («більших кісток»), що сукупно здатні її розв'язати:

1 М: Mission – Місія – науковий рівень, направлений на удосконалення підходів до підвищення ефективності ФТ хворих на ЦП за пунктами (причини рівня 2): пацієнтоорієнтованість; ефективність, якість, безпека, доступність (фізична, економічна), раціональність ФТ.

2 М: Men – Людський фактор – рівень аптеки, направлений на удосконалення взаємодії «фармацевт першого контакту–пацієнт»: участь у виборі безрецептурних ЛЗ; фармацевтична опіка щодо рецептурних ЛЗ; санітарно-просвітні бесіди; збір повідомлень про побічні дії ЛЗ; забезпечення наявності необхідного асортименту і належної якості ЛЗ; діяльність аптеки згідно вимог Належної фармацевтичної практики.

3 М: Materials – Матеріали – рівень ЗОЗ, направлений на удосконалення фармацевтичного забезпечення ФТ: забезпечення наявності асортименту доказових ЛП із фармакоекономічною перевагою перед аналогами; збір повідомлень про побічні дії ЛЗ; забезпечення наявності необхідного асортименту і належної якості ЛЗ; участь у формулярному комітеті ЗОЗ.



Рис. 5.11. Концептуальна модель удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю.

4 М: Management – Управління – рівень нормативно-правового менеджменту ФД пацієнтам із ЦП: періодичний перегляд та подальше удосконалення НПД щодо ФД хворим на ЦП; імплементація розробленого Проєкту ПФ; участь у громадських обговореннях проєктів змін НПД щодо ФД.

5 М: Monitoring – Моніторинг – рівень зворотного зв'язку за якістю наданої ФД – ефективності, безпеки, якості, доступності, раціональності ФТ.

Висновки до розділу 5:

1. Методом математичного прогнозування показано тенденцію до подальшого росту захворюваності та лікарняної летальності від ЦП в Україні, що є обґрунтуванням доцільності удосконалення МД і ФД цій категорії пацієнтів в Україні в сучасних умовах системи ОЗ.

2. Проведено ФА схем ФТ хворих на ЦП класів А і В. Так, методом «аналіз загальної вартості захворювання» визначено, що 1 випадок стаціонарного лікування хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю в ЗОЗ 1 станом на 30.06.2020 р. становив 54 561,62 грн (1 930,7 \$); методом «мінімізація витрат» було визначено найдешевші ЛП для схеми підтримуючої ФТ хворих на ЦП, яка включала вітчизняні генеричні ЛЗ (Спіронолактон Дарниця; Фуросемід Дарниця; Лактулоза, ТОВ «Технолог»; Гепаметіон, ПАТ «Київмедпрепарат»; Рехол, ТОВ НВФ «Мікрохім»); методом «витрати-ефективність» обрано схеми ФТ хворих на ЦП та їх ускладнення, які мають кращі показники співвідношення «клінічна ефективність : економічна перевага»; методом «оцінка впливу на бюджет» обґрунтовано застосування генеричних ЛП, за допомогою яких можна зекономити 325 630,00 грн (11 522,65 \$) на 100 хворих на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю на 1 місяць.

3. За результатами опрацювання даних фармаконагляду ДЕЦ виявлено, що ЛЗ для симптоматичної ФТ хворих на ЦП і їх ускладнення є достатньо безпечними для пацієнтів, окрім ЛЗ Thiocitic acid, на які зафіксована найвища частка як несерйозних (91,3 %), так і серйозних (8,67 %) побічних реакцій серед

ЛП, які найчастіше були призначені для пацієнтів із ЦП у стаціонарних умовах реальної клінічної практики в Україні. На другому місці за частотою побічних реакцій – ЛЗ Spironolactone (22,8%). Тому з метою попередження ПР дані ЛЗ доцільно приймати під наглядом фахівців: лікарів – у стаціонарі, фармацевтів – при амбулаторному лікуванні.

4. За даними аналізу схем ФТ хворих на ЦП та їх ускладнення, наведених у міжнародних та вітчизняних настановах та клінічних протоколах, є доцільним рекомендувати для лікування цієї хвороби та її ускладнень наступні ЛЗ: для ФТ асцити – Spironolactone і Furosemide; ПЕ – Lactulose, L-Ornithine-L-Aspartate в/в; первинного біліарного ЦП – Ursodeoxycholic acid; внутрішньопечінкового холестазу – Ademetionine з дотриманням індивідуального підходу до пацієнта.

5. Розроблено Проєкт ПФ при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ – для попередження розвитку цирозу і раку печінки, який апробовано серед працівників аптек. Проведена його експертне заключення на оцінку «добре» зі статистичним опрацюванням результатів. Методом анонімного анкетування фармацевти першого контакту засвідчили доцільність розробки ПФ (88 %) та зазначили, що відвідувачі аптек найчастіше звертаються до них за допомогою у виборі ЛЗ (89 %). При цьому фармацевти найперше керуються відповідними ПФ (85 %). На їх думку, найбільш ефективним шляхом зменшення захворюваності на ЦП є первинна діагностика хвороб печінки (59 %), а використання ПФ (65 %) та дотримання правил відпуску ЛЗ (62 %) – основне завдання фармацевтів у подоланні проблеми росту захворюваності і смертності від ЦП в Україні.

6. Розроблена концептуальна модель удосконалення надання ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю на основі діаграми Ісікави та п'ятих елементів М: Місія (Mission); Людський фактор (Men); Матеріали (Materials); Управління (Management); Моніторинг (Monitoring), що є результатом систематизації даних проведених досліджень та покликана сприяти раціоналізації ФД хворим на ЦП.

Результати досліджень розділу 5 опубліковані згідно даних табл. 5.13.

Таблиця 5.13

Оприлюднення результатів експериментальних досліджень розділу 5

№	Назва публікації
Статті	
1.	Федяк І. О., Максименко О. В. Протокол провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити як елемент стандартизованої фармацевтичної допомоги. <i>Управління, економіка та забезпечення якості в фармації</i> . 2015. № 4. С. 67–74.
2.	Вірстюк Н. Г., Федяк І. О., Максименко О. В. Проект протоколу провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки. <i>Управління, економіка та забезпечення якості в фармації</i> . 2015. № 5. С. 34–39.
Методичні рекомендації	
3.	Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с.
Тези	
4.	Федяк І. О., Максименко О. В. Протоколи провізора як складова стандартизації фармацевтичної допомоги населенню України. <i>Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики</i> : матер. III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12 березня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 217.
5.	Федяк І. О., Максименко О. В. Новітні підходи до ФЗ хворих на цирози печінки. <i>Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження</i> : матер. наук.-практ. дистанц. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19–20 травня 2020 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 38–40.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та представлено результати досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання – розробку пропозицій та рекомендацій щодо підвищення рівня ефективності надання ФД хворим на ЦП класів А і В за шкалою Чайлд-П'ю, а також сприяння прихильності до лікування хворих на ХГ з метою попередження виникнення ЦП в осіб груп ризику шляхом розробки Проекту Протоколу фармацевта і концептуальної моделі раціоналізації ФД на засадах фармакоекономіки та доказової медицини.

1. Здійснено опрацювання даних із розповсюдженості та летальності від ЦП у світі та в Україні, які вказують на ріст показників у світі та тенденції їх стабільно високого рівня в Україні. Проаналізовано міжнародні і вітчизняні рекомендації, клінічні протоколи щодо організації надання МД і ФД хворим на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю різної етіології і виявлено їх спільні та відмінні підходи до ФТ даній категорії пацієнтів.

2. Шляхом опрацювання 754 медичних карт стаціонарних хворих на ЦП підтверджено тенденції до омолодження пацієнтів із ЦП в Україні та статус захворювання, що переважно характерне для чоловіків (64,46 %). Установлено, що близько 80 % осіб аналізованої вибірки медичних карт були працездатного віку, водночас 70 % серед усіх пацієнтів виявилися непрацюючими громадянами, що підтверджує необхідність соціальної підтримки для надання таким хворим належної ФД. Окрім того, 100 % пацієнтів мали ускладнення основного діагнозу, серед яких переважали портальна гіпертензія (63,93 %), гепатоцелюлярна недостатність (54,10 %), асцит (21,88 %), а також супутні хвороби травної та гепато-біліарної системи, що вплинуло на збільшення кількості призначених ЛЗ, яка у середньому становила 11 торгових найменувань на одну медичну карту.

3. Методом частотного дослідження клініко-економічного аналізу виявлено, що лідерами за частотою виписування хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю в Україні стали Spironolactone (88,43 %) та Ademetonine (65,67 %), який у торговій назві Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина, за результатами АВС-аналізу вартості

ФТ, очолював рейтинг ЛП, на придбання яких витрачено найбільше коштів незалежно від регіону ЗОЗ та періоду дослідження, що був поділений на 3 часові відрізки: 2012–2013 pp., 2014–2016 pp., 2019–2020 pp. Методом АТС/DDD-аналізу визначено, що лідерами споживання хворими у 2012–2013 pp. були: Lactulose, Spironolactone, Thiocetic acid; а у 2014–2016 pp. та 2019–2020 pp. – Spironolactone, Lactulose, Ademethionine. Ці результати вказують на позитивні тенденції реальної клінічної практики в Україні, а саме: зменшення часток призначення Thiocetic acid, що рекомендована лише при коморбідній патології з цукровим діабетом, та гепатопротекторів групи А05В, ефективність яких не підтверджена даними доказової медицини.

4. Розподіл ЛП за раціональністю методом формального VEN-аналізу виявив, що із необхідних ЛП класу V відповідно до європейських (2010), американських (2014) рекомендацій, вітчизняної Клінічної настанови «Цироз печінки та його ускладнення» (2017), які базується на даних доказової медицини, а також присутні у Державному формулярі ЛЗ відповідних років призначень ЛП у TOP-20 препаратів за частотою призначення були: Spironolactone, Ornithine, Furosemide, Albumin. Відзначена позитивна динаміка збільшення суми часток «необхідних» (V) та «важливих» (E – ЛП, рекомендовані Клінічним протоколом 2005 р. у редакції 2014 р.) препаратів у 2019–2020 pp.: 35,4 % → 33,5 % → 39,4 % (за кількістю ЛП), а за коштами придбання V + E була найвищою у 2012–2013 pp. (65,8 %) за рахунок нижчої вартості ЛП. Установлено, що найвитратнішою ФТ осіб із ЦП була в 2019–2020 pp. (6510,66 грн / 243,92 \$ на 1 хворого). Водночас, виявлено значну відмінність часток ЛП, які належать до різних класів раціональності (V, E, N), в залежності від ЗОЗ різних регіонів країни, що потребує корекції.

5. Шляхом 42-щомісячного моніторингу проведено маркетинговий аналіз лікарських засобів Spironolactone (C03D A01), Furosemide (C03C A01), Ornithine (A05B A06), Lactulose (A06A D11), Ademethionine (A16A A02), Ursodeoxycholic acid (A05A A02), які найчастіше призначали хворим на ЦП та їх ускладнення і, водночас, рекомендовані НПД. Установлено, що вітчизняний ФР достатньо представлений даними групами ЛП, які за моніторингом коефіцієнтів ліквідності, адекватності платоспроможності населення і доступності можна вважати доступними для придбання працюючим

громадянином із середнім достатком в Україні. Однак, беручи до уваги результати аналізу соціального статусу пацієнтів із ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю в Україні, для підвищення доступності ЛП, які найчастіше призначали даним пацієнтам у розрізі років та регіонів ЗОЗ, доцільними будуть рекомендації щодо внесення на розгляд Експертного комітету з відбору і використання основних ЛЗ Ornithine, Ademethionine та Ursodeoxycholic acid як кандидатів до відбору до Національного переліку основних ЛЗ, на які встановлено державне регулювання цін, для підвищення їх доступності. Також виявлене значне підвищення доступності ЛП Spironolactone та Furosemide від внесення їх до Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню. Лише ці ЛП із досліджуваних увійшли до Урядової програми «Доступні ліки» як засоби для ФТ артеріальної гіпертензії.

6. Проведено ФА схем ФТ хворих на ЦП класів А і В. Так, методом «аналіз загальної вартості захворювання» визначено, що 1 випадок стаціонарного лікування хворого на ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю в окремо взятому ЗОЗ станом на 30.06.2020 р. становив 54 561,62 грн (1 930,7 \$), при цьому 85 % витрат – вартість ліжок/днів за договором з Національною службою здоров'я України. Методом «мінімізація витрат» було визначено найдоступніші ЛП для схеми підтримуючої ФТ хворих на ЦП, яка включала вітчизняні генеричні ЛЗ: Spironolactone (Спіронолактон Дарниця, табл. 100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця»), Furosemide (Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПрАТ «ФФ «Дарниця»), Lactulose (Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка, 200 мл №1, ТОВ «Технолог»), Ademethionine (Рехол, табл. кишк. розч. 400 мг № 24, ТОВ НВФ «Мікрохім»). Методом «витрати-ефективність» здійснено ФА схем ФТ хворих на ЦП та їх ускладнень. Результати ФА виявили, що при ЦП, ускладнених асцитом, фармакоекономічну перевагу має комбінована терапія Spironolactone + Furosemide; ЦП, ускладнених печінковою енцефалопатією, – ФТ із додавання препарату Lactulose; серед ЛП для зменшення внутрішньопечінкового холестазу доцільне використання Ademethionine. Методом «оцінка впливу на бюджет» встановлено, що при застосуванні генеричних ЛП можлива економія складе 325 630,00 грн (11 522,65 \$) на 100 хворих на 1 місяць. Опрацювання даних із безпеки ЛП засвідчило, що ЛП, які були призначені найчастіше, є достатньо безпечними для підтримуючої

терапії хворих на ЦП класів А і В та їх ускладнення, окрім Thioctic acid, а ЛЗ Spironolactone варто приймати під наглядом лікаря / фармацевта з метою попередження побічних реакцій.

7. Уперше обґрунтовано доцільність удосконалення проведення фармацевтичної опіки пацієнтам із ХГ та ЦП на рівні аптеки та розроблено Проєкт Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних ЛЗ. Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при ХГ – для попередження розвитку цирозу і раку печінки, який пройшов апробацію серед фармацевтів першого контакту. Методом анонімного анкетування працівники аптек засвідчили доцільність його впровадження (88 %) та зазначили, що його використання (65 %) та дотримання правил відпуску рецептурних ЛЗ (62 %) – основна роль фармацевтів у подоланні проблеми росту захворюваності і смертності від ЦП в Україні.

8. За даними систематизації проведених комплексних досліджень розроблено концептуальну модель удосконалення ФД хворим на ЦП класів А і В за Чайлд-П'ю за принципом причинно-наслідкової діаграми Ісікави і правила 5 М: Місія (Mission) – науковий рівень – удосконалення підходів до підвищення ефективності ФТ; Людський фактор (Men) – рівень аптеки – удосконалення взаємодії «фармацевт першого контакту–пацієнт»; Матеріали (Materials) – рівень ЗОЗ – удосконалення ФЗ ФТ; Управління (Management) – рівень нормативно-правового менеджменту ФД – удосконалення НПД; Моніторинг (Monitoring) – рівень зворотного зв'язку за якістю наданої ФД. Реалізація представленої концептуальної моделі, побудованої на засадах доказової медицини та даних фармакоекономічного аналізу, очікувано дозволить вирішити важливу медичну, соціальну та економічну проблему щодо раціоналізації фармацевтичної допомоги хворим на ЦП класів А і В.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Діагностика і лікування хронічних невірусних захворювань печінки: Реферат науково-дослідної роботи / В. Є. Нейко, Н. Г. Вірстюк, О. І. Дельцова та ін. Івано-Франківськ: Вид-во ІФНМУ. 2010. 9 с.
2. Нейко Є. М., Шаповал О. А. Сучасні погляди на цирроз печінки. *Галицький лікарський вісник*. 2006. № 4. С. 140–142.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: пер. с англ. под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
4. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. проф. О. Я. Бабака, Н. В. Харченко. Справочник врача Гастроэнтеролог». 3-е изд., перераб. и дополн. К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2012. 308 с.
5. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. К.: ТОВ «Доктор-Медиа», 2011. 576 с.
6. Радченко О. М. Проблеми терапевтичного лікування цирозів печінки. *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 4. С. 17–21.
7. Schuppan D., Afdha N. H. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 838–851. URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60383-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60383-9/abstract).
8. Lights V., Nelson J. Cirrhosis. *Medically Reviewed* Published on. 2012. URL: <http://www.healthline.com/health/cirrhosis>.
9. Thornton K. Evaluation and Prognosis of Patients with Cirrhosis. Last Updated: October 28th, 2015. URL: <http://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis/core-concept/all>.
10. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis / Al. Mokdad, Al. D. Lopez, S. Shahrzaz et al. *BMC Medicine*. 2014. URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/145>.
11. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / Naghavi M. et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020.

Vol. 5, P. 245–266.

12. Про затвердження методологічних рекомендацій з питань статистики населення: Наказ Державного комітету статистики України № 266 від 08.06.2001 р. URL: http://www.uazakon.com/documents/date_ci/pg_gbntws/pg5.htm
13. Global Health Observatory data repository. Liver cirrhosis (15+), age-standardized death rates by country. URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1092#>
14. The burden of liver disease in Europe. / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic et al. *A review of available epidemiological data*. 2013. 64 p. URL: http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/54ae845caec619f_file.pdf
15. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. / Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69 (3). P. 718–735. URL: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2818%2932057-9>.
16. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Medicine*. 2014. Vol. 12. 159 URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/159>.
17. Sarin S. K., Maiwall R. Global burden of liver disease: A true burden on health sciences and economies. Publications: e-WGN: e-WGN Expert Point of View Articles Collection: URL: <https://www.worldgastroenterology.org/publications/e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articles-collection/global-burden-of-liver-disease-a-true-burden-on-health-sciences-and-economies>
18. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study / S. Scaglione, S. Kliethermes, G. Cao et al. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 49 (8). P. 690–696. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25291348>
19. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997–2006 / B. Jr. R. Freeman, D. E. Steffick, M. K. Guidinger et al. *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. P. 958–976.

20. Стрижаков А. Н., Герадзе В. Н. Современное состояние проблемы цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии*. 2009. Т. 19, №1. С. 87–88.
21. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы / А. И. Хазанов, С. В. Плюснин, А. П. Васильев и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии*. 2007. Т. 17. № 2. С. 19–27.
22. Alcohol liver disease: A review of current therapeutic approaches to achieve long-term abstinence. M. L. García, S. Blasco-Algora, C. M. Fernández-Rodríguez et al. *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21(28). P. 8516–8526.
23. Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени / Г. К. Мироджов, С. А. Авезов, Н. С. Тухтаева и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии*. 2010. № 5. С. 27–32.
24. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрологии*. 2009. Т. 19, № 1. С. 4–15.
25. Субботина И. В. Особенности течения и исходы цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии: автореф. дис. канд. мед. наук. С.-П. 2009. 22 с.
26. Infographics: UK liver disease crisis. *The Lancet*. URL: <http://www.thelancet.com/infographics/UK-liver-disease-crisis>.
27. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis / R. Williams, R. Aspinall, M. Bellis et al. *The Lancet*. 2014. Vol. 384, № 9958. P. 1953–1997. URL: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(14\)61838-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(14)61838-9.pdf).
28. Статистичні дані ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html>.

29. Смертність населення України у трудоактивному віці (монографія). Відп. ред. Лібанова Е. М. К.: Ін-т демографії та соціальних досліджень НАН України, 2007. 211 с.
30. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016–2017 роки.: Центр мед. статистики МОЗ України; уклад.: В. М. Заболотько, Н. Г. Кравчук, І. Є. Стешенко та ін. Київ : Поліум. 2018. 327 с.
31. Федяк І. О., Максименко О. В. Актуальність використання фармакоекономічного підходу до оптимізації лікування хворих на цироз печінки. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали VI науково-практ. конф. Х. : Вид-во НфаУ, 2013. С. 246–247.
32. Міщук В. Г., Скоропад К. М. Поширеність поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації. *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19. № 1. С. 108–113.
33. Чепелевська Л. А., Дзюба О. М., Кручаниця В. В. Регіональні особливості смертності населення України від фіброзу і цирозу печінки та алкогольної хвороби печінки. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 4/1 (41). С. 218–223.
34. Свінцицький А. С. Системні прояви цирозу печінки вірусної етіології. *Здоров'я України*. 2007. № 7 (1). С. 24–26.
35. Денисюк В. І., Денисюк О. В., Осядла Е. С. Цироз печінки: стандарти діагностики та лікування з урахуванням рекомендацій доказової медицини. *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 4. С. 17–21.
36. Мостовий Р. Я., Бліхар В. Є., Дзюбановський І. Я. Сучасний епідеміологічний стан проблеми дифузних захворювань печінки у Тернопільській області. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2013. № 4 (58). С. 44–47.
37. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. *Гастроентерологія*. 2013. № 1 (47). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35996#prettyPhoto>.
38. Шипулин В. П. Цирроз печени. *Український медичний вісник*. 2006. № 6. С. 12–15.

39. Гаврилюк О. М. Етіологічні чинники цирозу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 2. С. 22–25.
40. Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. *Ліки України*. 2008. № 2 (118). С. 96–101.
41. Gunnarsdottir S. A. Liver cirrhosis: epidemiological and clinical aspects. Goteborg: Goteborgs universitet, 2008. 75 p.
42. Про затвердження Державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 року: Постанова КМУ № 637 від 29.04.2013 р. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/637-2013-%D0%BF>.
43. Alcohol liver disease epidemiology and risk faktor. / С. Е. Cojocariu, A. V. Trifan, I. Girleanu. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2014. Vol. 118 (4), P. 910–917.
44. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study / B. S. Anand, S. Currie, E. Dieperink et al. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1912–1914.
45. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol. Rev.* 2010. Vol. 29. P. 437–445.
46. Alcoholic liver disease. / R. Bruha, K. Dvorak, J. Petrtyl et al. *World J Hepatol.* 2012. Vol. 4(3). P. 81-90.
47. Скрипник І. М. Алкогольна хвороба печінки. *Новости медицины и фармации: Гастроэнтерология*. 2008. № 239. С. 65–72. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/4875
48. Mann R. E., Smart R. G., & Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2003. Vol. 27 (3). P. 209–219.
49. World Hepatitis Day: Think again. URL: <http://who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/ru/>.
50. Черкашина О. Є. Зміни функціонального стану печінки хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, на

тлі неалкогольного стеатогепатиту: автореф. дис. канд. мед. наук. Івано-Франківськ, 2016. 21 с.

51. Сурков А. Н. Современные возможности диагностики и лечения цирроза печени у детей. *Фарматека*. 2015. № 1. С. 6–14.
52. Бурневич Э. З., Никулкина Е. Н. Цирроз печени в исходе хронического гепатита С: трудности противовирусной терапии. *Фарматека*. 2011. № 12. С. 46–52.
53. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20 (23). P. 7223–7230. URL: <http://www.wjgnet.com/10079327/full/v20/i23/7223.htm>.
54. Абрагамович М. О., Фармага М. Л. Лікування цирозу печінки: сучасні засади з урахуванням наявності синтропічних ко- і поліморбідних уражень інших органів та систем. *Львівський клінічний вісник*. 2013. № 2. С. 37–45.
55. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: A nationwide population-based cohort study / Jepsen P., Vilstrup H., Andersen P. Kr. et al. *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 214–220. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.22341>
56. Runyon Br. A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management to adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013. Vol. 57. P. 1651–1653. URL: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.26359>
57. Силивончик Н.Н. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации. 2000. Минск. 44 с.
58. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. № 3. С. 82–92.
59. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment / S. Nusrat, M. S. Khan, J. Fazili, M. F. Madhoun. 2014. *World J Gastroenterol*, Vol. 20 (18). P. 5442–5460.
60. Шипулін В. П. Цироз печінки: питання терапії. *Лікарства*. 2007. № 1. С. 36–44.

61. Garcia-Tsao G., Lim J. Management and Treatment of Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 1802–1829. URL: <http://www.hepatitis.va.gov/pdf/2009cirrhosis-guidelines.pdf>.
62. Ткач С. М., Пучков К. С., Кузенко Ю.Г. Современные взгляды на патогенез фиброза печени и возможности его терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5. С.131–140.
63. Moore K. P., Aithal G. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis *Gut*. 2006. Oct Vol. 55. (6). P. 1–12. URL: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/ascites_cirrhosis.pdf
64. Cirrhosis: assessment and management of cirrhosis *Cirrhosis draft scope for stakeholder consultation* 14 April to 13 May 2014. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0683/resources/assessment-and-management-of-cirrhosis-draft-scope2>
65. Lewis J. H., Stine J. G. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 37. P. 1132–1156. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.12324>
66. Mellinger J. L., Volk M. L. Multidisciplinary management of patients with cirrhosis: A need for care coordination. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013. Vol. 11 (3). P. 217–223.
67. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. / Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. *Hepatology*. 2014. Vol. 60 (2). P. 715–35.
68. Про затвердження Клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на цирози печінки: Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.
69. Самогальська О. Є. Оптимізація лікування хворих на цироз печінки невірусного генезу. *Запорізький медичний журнал*. 2010. № 5. С. 66–68.
70. Олійник Н. М. Оптимізація лікування цирозу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 6. С. 22–25.

71. Радченко О. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: проблеми лікування *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 3. С. 9–13.
72. Сапронова Н. Г., Лукьянов С. В., Чигаева Е. В. Особенности лечения пациентов с вирус-ассоциированным циррозом печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 6. С. 63–67.
73. Прогнозування ефективності терапії алкогольного цирозу печінки / О. Є. Самогальська, Т. Б. Лазарчук, О. В. Баб'як, І. М. Вітрук. *Гастроентерологія*. 2013. № 3 (49). С. 82–87.
74. Огороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. рук., 2-е изд. Минск. Выш.шк.; Витебск: Белмедкніга. 1997. 552 с.
75. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 г. № 54. URL: https://medsport.by/sites/default/files/downloads/post_mz_no54_ot_01.06.2017.pdf
76. Немченко А. С., Жирова И. В., Котвицька А. А. Актуальность внедрения формулярной системы в Украине. *Провизор*. 2006. № 1.
77. Формулярная система как инструмент совершенствования лекарственной помощи в военном здравоохранении / Ю. В. Мирошниченко, Р. А. Голубенко, А. Б. Горячев и др. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014. Т. 2, № 1.
78. Бліхар В. Є. Аналіз нормативно-правових засад розвитку формулярної системи в Україні. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1. С. 7–11.
79. Думенко Т. М., Матвєєва О. В., Яковлєва Л. В. Організаційні підходи моніторингу впровадження формулярної системи. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали VII наук.-практ. Internet-конф. 20 листопада 2014 р., м. Харків. Х. : Вид-во НФаУ, 2014. С. 19-21.
80. Немченко А., Подкологіна М. Фармакоекономіка: методичні підходи до визначення моделі фармацевтичного формуляра. *Ліки України*. 2001. № 1. С. 9–12.

81. Громовик Б. П., Прокіп С. Є. Дослідження формулярних переліків лікарських засобів для паліативної та хоспісної медицини. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 27-34.
82. Панфілова Г. Л., Немченко А. С., Немченко О. А. Організація фармацевтичної допомоги населенню в умовах медичного страхування. Х. : Авіста–ВЛТ, 2009. 228 с.
83. Analysis of Stages of Implementation of International Concept of Essential Medicines in the System of Health of Ukraine Research / O. Samborskyi, H. Panfilova, M. Slobodyanyuk , L. Hala. J. Pharm. and Tech. 2018. № 11(8) P. 3466-3472.
84. Analysis of national lists of essential medicines in Ukraine and the who model list of essential medicines in the dynamics of the year. O. Samborskyi, H. Panfilova, M. Slobodyanyuk, Korzh Iu. Journal of Global Pharma Technology (JGPT). 2018. № 10 (12S). P.247-255.
85. Єрмоленко Т. І. Фармакоекономічна складова сучасної охорони здоров'я. *Вісник фармації*. 2009. №1 (60). С. 58–60.
86. Нужна ли оценка технологий здравоохранения в многопрофильном стационаре? / Л. Б. Гайковая, А. Т. Бурбелло, А. И. Ермаков, А. С. Федоренко. *Фармакоекономика: Теория и практика*. 2014. Том 2, №1. URL: http://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_19.html.
87. Заліська О. М., Парновський Б. Л. Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні. *Рациональная фармакотерапия*. 2010. № 4. С. 14–16.
88. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія (2-ге вид., допов. та перероб.) / А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, О. А. Немченко. Харків: 2012. 304 с
89. Методичні рекомендації з проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповуються за державними цільовими програмами. / А. С. Немченко, Косяченко К. Л., Коваленко О. В., Кубарева І. Х.: Вид-во НФаУ. 2011. 17 с.

90. Досвід становлення та розвиток управління охороною здоров'я населення країн ЄС. URL: http://www.trtmo.te.ua/wpcontent/uploads/2015/upr_oh_zdorov_yes.pdf.
91. Панфілова Г.Л., Цурікова О.В. Аналіз проблем та розробка заходів щодо підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лейкози в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2 (34). С. 111–118.
92. Яковлева Л. В., Ткачова О. В., Тарасов А. С. ABC/VEN/частотний аналіз продажів гепатотропних лікарських препаратів в аптеках міста Харкова. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. Х. : Вид-во НФаУ, 2014. С. 417–420.
93. Ткачова О. В., Мінова К. О. Частотний аналіз лікарських засобів, призначених для лікування цирозу печінки в лікарні міста Харкова. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали VII наук.-практ. конф. Х.: Вид-во НфаУ, 2014. С. 55–56.
94. Ткачова О. В., Мінова К. О. Оцінка терапії цирозу печінки за даними VEN-аналізу. *Формування національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали III Всеукр. наук.-освіт. Internet-конф. Х. : Вид-во НфаУ, 2015. С. 201.
95. Ткачова О. В., Мінова К. О. Огляд гепатотропних засобів для лікування цирозу печінки на фармацевтичному ринку України. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики*: матеріали IV міжнарод. наук.-практ. конф. Х. : Вид-во НФаУ, 2015. С. 278.
96. Фармакоекономіка. за заг. редакцією Очередька О. М., Процек О. Г. Житомир : Полісся, 2009. 188 с.
97. Купраш Л. П., Гріненко Ю. О. Фармакоекономічний аналіз медикаментозної терапії в умовах стаціонару. *Рациональная фармакотерапия*. 2014. № 3. С. 17–20.
98. Германок Т. А., Івко Т. І. Методологія маркетингових, фармакоепідеміологічних та фармакоекономічних досліджень. Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД». 2014. 64 с.

99. Гадяк І. В., Громовик Б. П. Статистична та фармакоекономічна характеристика результатів клінічних досліджень щодо лікування хронічного простатиту. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 76-86.
100. Freund D. A., Dittus R. S. Principles of Pharmacoeconomic Analysis of Drug Therapy. *PharmacoEconomics*. 1992. № 1(1). P. 20-32.
101. Панфілова Г. Л. Клініко-економічне обґрунтування включення статинів у формулярні переліки, що використовуються при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця: методичні рекомендації. Харків, 2008. 28 с.
102. Методичні рекомендації з вивчення споживання лікарських засобів за АТС/DDD-методологією. / В. Є. Бліхар, А. М. Морозов, Л. В. Яковлева та ін. Харків: Вид-во НФаУ, 2011. 37 с.
103. Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи). / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін. Харків: Вид-во НФаУ, 2012. 59 с.
104. Revikumar K. G. Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics Concepts and Practice. PharmaMed Press/BSP Books. 2016. 327 p.
105. Воробьев П. А. Клинико-экономический анализ. Изд. 3-е. М.: Ньюдпамед, 2008. 778 с.
106. Мостовий Ю. М., Томашкевич Г. І., Константинович-Чічірельо Т. В. Фармакоепідеміологічні та фармакоекономічні дослідження у медицині: навч.посіб. Вінниця: Вид-во ВНМУ, 2003. 79 с.
107. Fediak I., Maksymenko O. Assessment of the frequency and rationality of prescribed medicines in patients with liver cirrhosis. *EUREKA: Health Sciences*. №1, 2021. P. 86-93.
108. WHOCC: ATC/DDD-methodology. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd
109. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 77–81.
110. Немченко А. С., Балинська М. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для комплексного лікування гострих кишкових

інфекцій вірусної етіології у дітей. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3. № 2. С. 70–79.

111. Analysis of Ukrainian pharmaceutical market retail segment development. H. Panfilova, N. Bogdan, L. Gala, L. Simonian, O. Tsurikova. *Journal of Global Pharma Technology (JGPT)*. 2018. P. 191-199.
112. Федяк І. О., Білик І. П. Маркетинговий аналіз антибактерійних препаратів групи азитроміцину для використання у педіатрії. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4. № 1. С. 72–82.
113. Федяк І. О., Максименко О. В. Оцінка соціально-економічної доступності діуретиків спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01) на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т.5. № 1. С. 21–31.
114. Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с.
115. Рівень гривні відносно американського долара за офіційним курсом НБУ на останній робочий день кожного місяця моніторингу 2017–2020 рр. URL: <https://index.minfin.com.ua>.
116. Матеріали ресурсу «Програмного комплексу «Аптека» URL: <http://pharmbase.com.ua/>
117. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>.
118. Державна служба статистики. URL: www.ukrstat.gov.ua.
119. Вища математика. Теорія наукових досліджень. У фармації та медицині: підручник / Е. І. Личковський, П.Л. Свердан. К: Знання, 2012. 476 с.
120. Ягудина Р. И., Серпик В. Г., Куликов А. Ю. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014. Том 2, № 1, URL: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/otsenka.pdf

121. Фармакоекономіка та раціональне використання ліків: Навч. посібник МОЗ і МОН України / За ред. Б. Л. Парновського. Львів, Афіша, 2014. 252с.
122. Zaliska O. The cost-effectiveness analysis of celecoxib and NSAIDs with gastroprotective agents for treatment of rheumatoid arthritis in Ukraine. Value in Health. 2002. ISPOR European Congress.
123. Яковлева Л. В., Ткачова О. В. Фармакоекономічний аналіз за методом «витрати-ефективність» у терапії загрози переривання вагітності. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2013. № 6 (32). С. 32–36.
124. Онищенко К. Н. Фармакоэкономический анализ лечения цирроза печени препаратами Эспа-Липон и Эссенциале Н. *Раціональна фармакотерапія*. 2009. № 4 (13). С. 58–59.
125. Pharmacoeconomic analysis of Antiplatelet Therapy in the Treatment of Acute Coronary Syndrome and Diabetes Mellitus in Ukraine. Nemchenko A. S., Panfilova H. L., Nemchenko O. A., Korzh Yu. V. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. № 11 (4). P. 944-949.
126. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. О возможности совмещения анализв «влияния на бюджет» и анализа «затраты эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014. Том 2, № 3, URL: https://pharmacoeconom.com/netcat_files/367/577/Sozдание_3D_farmakoeconomicheskoy_modeli.pdf
127. Лукашевич Н. П., Туленков М. В., Яковенко Ю. І. Соціологія. Основи загальної, спеціальних і галузевих теорій. 2-ге вид. Київ : Каравелла, 2014. 544 с.
128. Огірко О. І., Пілат О. Ю., Романюк О. П. Моделювання інформаційних технологій діаграмами Ісікави. *Квалілогія книги*. 2016. № 1 (29). С. 90–99.
129. Дослідження операцій: підручник / А. В. Катренко. Львів : «Магнолія 2006», 2009. 350 с.
130. Федяк І. О., Максименко О. В., Шолойко Н. В. Дослідження якісних особливостей фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки із

встановленими ускладненнями основного діагнозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 4. С. 62–65.

131. Самогальська О. Є. Порівняльний аналіз поширеності та особливостей перебігу цирозу печінки серед чоловіків та жінок. *Вісник наукових досліджень*. 2008. № 2. С. 19–21.
132. Дзюбановський І. Я., Романюк Т. В. Ретроспективний аналіз результатів стаціонарного лікування хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки в Тернопільській області. *Вісник наукових досліджень*. 2014. № 2. С. 18–19.
133. Клінічна настанова «Цироз печінки та його ускладнення», 2017 р. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_tsp.pdf
134. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69. I 2. P. 406–460. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
135. Клинический протокол диагностики и лечения цирроз печени у взрослых: Протокол № 19 от 10.12.2015 г. Экспертного совета РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан
136. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. / P. Angeli, S. Fasolato, E. Mazza et al. *Gut*. 2010. № 59. P. 98–104. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570764.
137. Treatments for ascites in people with advanced liver disease. / A. Benmassaoud, S. C. Freeman, D. Roccarina et al. 2020. URL: https://www.cochrane.org/CD013123/LIVER_treatments-ascites-people-advanced-liver-disease
138. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. / T. Guo, L. Chang, Y. Xiao, Q. Liu. *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (3): e0122124.
139. Применение S-аденозилметионина при алкогольном циррозе печени: результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования / J. M. Mato, J. Camara, J. F.

- de Paz et al. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. №1 (75). С.10–21.
140. Role of S-Adenosyl-L-Methionine, folate, and betaine in the Treatment of Alcoholic Liver Disease: Summary of a symposium. / V. Purohit, M. F Abdelmalek, Sh. Barve et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 86, Is. 1. P. 14–24.
 141. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2549/diuretiki>.
 142. Радченко О. М. Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання. *Раціональна фармакотерапія*. 2016. № 3 (40). С. 5–10. URL: [https://rpht.com.ua/uploads/issues/2016/3\(40\)/RFT16-3_05-10_6cfef81bcff621804166975_a5a7b2eec.pdf](https://rpht.com.ua/uploads/issues/2016/3(40)/RFT16-3_05-10_6cfef81bcff621804166975_a5a7b2eec.pdf)
 143. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2010. № 53. P. 397–417. URL: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue4/English-report.pdf>
 144. Національний перелік основних лікарських засобів, на які встановлено державне регулювання цін. URL: <https://www.apteka.ua/naclist>
 145. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби. URL: <https://www.apteka.ua/drugsearch?lang=ua>.
 146. Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню. URL: <http://moz.gov.ua/dostupni-liki>.
 147. Біоеквівалентність URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8945/bioekvivalentnist> .
 148. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index URL: <https://rx.ua/>
 149. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. 2011. *Acta Med Indones*, Vol. 43, P. 18–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21339541/>
 150. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis Cochrane Systematic Review / E. Goh, C.S. Stokes, S.S Sidhu et al. 2018. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>.

151. Рівень середньомісячної заробітної плати в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua>
152. Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с.
153. Вартість послуг КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». URL: <https://www.okl.if.ua/index.php/%D0%BB%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%96%D1%8F%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B9%D1%81%D0%>
154. Скоропад К. М. Поширеність, клініко-біохімічні особливості перебігу поєданого алкогольного ураження печінки та підшлункової залози і обґрунтування способів лікування: автореф. дис. канд. мед. наук. 2017. Дніпро. 20 с.
155. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut*. 2010. Vol. 59, P. 10–11.
156. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. / J. Santos, R. Planas, Al. Pardo et al. *J Hepatol*. 2003. Vol. 39(2). P. 187–192. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12873814/>
157. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. / L. MJ. Best, S. C. Freeman, Al. J. Sutton et al. 2019. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013103.pub2>
158. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. / Sharma P., Sharma B.C., Agrawal A., Sarin S.K. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 27. P. 1329–1335. URL: doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07186.x.
159. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. / Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011. Vol. 23. P. 725–732. URL: https://journals.lww.com/eurojgh/Abstract/2011/08000/A_randomized_controlled_trial_comparing_lactulose,14.aspx.

160. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? / Gluud L.L., Dam G., Borre M., Les I. et al. 2013. *Metab Brain Dis*, 28, 221–225. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-012-9372-0>.
161. R. F. Butterworth, M. J. W. McPhail. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Results of Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses. *Drugs*. 2019. Vol. 79. P. 31–37.
162. Hepatic encephalopathy: a critical current review. / A. Hadjihambi, N. Arias, M. Sheikh, R. Jalan. *Hepatol Int*. 2018. Vol. 12 (Suppl 1). P.135–147.
163. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of l-ornithine l-aspartate versus placebo. / V. Shivakumar, S. Barjesh. S. Siddharth et al. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018. Vol. 30, № 8, P. 951-958.
164. Primary Prophylaxis to Prevent the Development of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Acute Variceal Bleeding. / F. Higuera-de-la-Tijera, A. I Servín-Caamaño, F. Salas-Gordillo et al. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 10; 2018:3015891.
165. Saberifiroozi M. Improving Quality of Care in Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis*. 2017. Vol. 9. P. 189–200. URL: doi: 10.15171/mejdd.2017
166. S. Saigal, D. Kapoor, D. S. Roy Ademetionine in patients with liver disease: a review. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2019. №7(6). P. 2482–2493.
167. Юрьев К. Л. Адемeтионин при болезнях печени. Доказательное досье. *Український медичний часопис*. 2011. №3 (83) V - VI URL: <https://www.umj.com.ua/article/13689/ademetionin-pri-boleznyax-pecheni-dokazatelnoe-dose>
168. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. et al. 2011. *Gastroenterology*, № 140(3). P. 830–839.
169. S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al. 2002. Evidence

Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/).

170. <https://www.dec.gov.ua/pharmacovigilance/>
171. <https://www.dec.gov.ua/pharmacovigilance/?role=doctors>
172. Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України: Наказ МОЗ України № 751 від 28.09.2012 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn20120928_751.html
173. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цироз печінки та його ускладнення» (проект), 2016 р. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20160803_0.html
174. Радченко О. М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування. *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 2. С. 28–32.
175. Некоторые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с экстрактами растений в лечении заболеваний гепатобилиарной системы / Г. А. Анохина, В. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. №1 (75). С.49–54.
176. Журавльова Л. В., Огнєва О. В. Сфера використання урсодезоксихолевої кислоти при гастроентерологічній патології. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 2 (106). С. 66–71.
177. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. / J. S Rudic, G. Poropat, M. N. Kristic et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000551.pub3>
178. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги населенню в Україні на період до 2020 р.: Наказ МОЗ України № 454 від 01.08.2011 р. URL: <http://www.apteka.ua/article/91912>.

179. Державна політика у сфері охорони здоров'я: кол. моногр.: у 2 ч. / кол. авт.; упоряд. проф. Я. Ф. Радиш; передм. та заг. ред. проф. М. М. Білінської, проф. Я. Ф. Радиша. К.: НАДУ, 2013. Ч. 2. 484 с.
180. Проект Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025. *Аптека*. 2014. URL: <http://www.apteka.ua/article/315522>.
181. Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року: Постанова Кабінету Міністрів України №. 1022 від 05.12. 2018 р. URL: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennarskimi-zasobami-na-period-do-2025-roku>
182. Основи законодавства України про охорону здоров'я: Закон України № 2801-XII. від 19.11.1992 р. URL: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
183. Федяк І. О., Максименко О. В. Протокол провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити як елемент стандартизованої фармацевтичної допомоги. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 67–74.
184. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки: Наказ МОЗ України № 769 від 13.09.2010 р. зі змінами і доповненнями відповідно до наказу № 242 від 27.03.2013 р. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130327_0242.html.
185. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта): Наказ МОЗ України № 158 від 22.02.2010 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100222_158.html
186. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта): Наказ МОЗ України № 960 від 02.11.2010 р.: URL : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20101105_960.html
187. Дуб Л. Р. Протоколи провізора (фармацевта) як складова стандартизації фармацевтичної допомоги населенню в Україні. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2010. № 3–4. С. 167–172.

188. Протоколи провізора як необхідна складова уніфікації підходів до фармацевтичної опіки. / І. А. Зупанець, О. М. Ліщишина, Н. В. Бездітко та ін. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали IV наук.-практ. конф., Х.: НфаУ, 2011. С. 151.
189. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта): Наказ МОЗ України № 875 від 11.10.2013 р. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html.
190. Грем О. Ю., Сидорський А. Р. Вивчення якості фармацевтичної опіки в аптеці. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3–4. С. 124–129.
191. Ліщишина О. М., Шилкіна О. О. Інструменти в реалізації професійних та етичних завдань спеціалістів фармації: матеріали міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 17-20.03.2014) / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Х.: Вид-во НФаУ, 2014. С. 370–373
192. Методичні рекомендації з розробки на засадах доказової медицини, впровадження та моніторингу застосування протоколів провізора (фармацевта). / Зупанець І. А., Талаєва Т. В., Ліщишина О. М. та ін. 2015. К. С. 28. URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/metodika_prot_proviz.pdf
193. Вірстюк Н. Г., Федяк І. О., Максименко О.В. Проект Протоколу провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 5. С. 35–40.
194. Ткаченко Н. О., Червоненко Н. М. Проблемні питання професійної відповідальності фармацевтичних працівників. *Актуальні питання теорії та практики правового регулювання галузі охорони здоров'я: проблеми і перспективи*: зб. тез доповідей наук.-практ. столу, присвяч. 25-й річниці прийняття Закону України «Основи законодавства України про ОЗ» (м. Запоріжжя, 17 лист. 2017 р.) Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. С. 134-136.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Федяк І. О., Максименко О. В. Протокол провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити як елемент стандартизованої фармацевтичної допомоги. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 67–74. (Особистий внесок: опис теоретичних основ стандартизації надання МД і ФД населенню та Протоколів фармацевта, підготовка публікації).

2. Вірстюк Н. Г., Федяк І. О., Максименко О. В. Проект протоколу провізора (фармацевта) зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу і раку печінки. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 5. С. 34–39. (Особистий внесок: участь у розробці Проекту протоколу фармацевта для попередження розвитку цирозу і раку печінки, підготовка публікації).

3. Федяк І. О., Максименко О. В., Шолойко Н. В. Дослідження якісних особливостей фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки із встановленими ускладненнями основного діагнозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 4. С. 62–65. (Особистий внесок: проведено частотний аналіз призначень хворим на ЦП, підготовка публікації).

4. Fedyak I. O., Maksymenko O. V. The study of the effect of comorbidities on pharmacotherapy of patients with liver cirrhosis. *Клінічна фармація*. 2016. Т. 20, № 2. С. 33–37. (Особистий внесок: здійснено ранжування супутніх хвороб пацієнтів із ЦП та визначення ступеня їх впливу на призначення лікарів шляхом проведення ретроспективних методів КЕА, підготовка публікації).

5. Федяк І. О., Максименко О. В. Підходи щодо розробки моделі функціонування агентств з оцінки медичних технологій в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 65–72. (Особистий внесок: аналіз

даних джерел літератури, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

6. Федяк І. О., Максименко О. В. Оцінка соціально-економічної доступності діуретиків спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01) на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т.5, № 1. С. 21–31. (Особистий внесок: щомісячний моніторинг ФР діуретиків, розрахунок показників доступності ЛП, підготовка публікації).

7. Fediak I., Maksymenko O. Assessment of the frequency and rationality of prescribed medicines in patients with liver cirrhosis. *EUREKA: Health Sciences*. №1, 2021. Р. 86–93. (Особистий внесок: аналіз медичних карт хворих на ЦП, здійснення сумісного АВС-частотного аналізу ФТ, підготовка публікації).

8. Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с. (Особистий внесок: аналіз ФР сечогінних препаратів та ЛП, що використовуються у терапії гепато-біліарної системи, оформлення методичних рекомендацій до друку).

9. Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с. (Особистий внесок: аналіз летальності хворих на ЦП, проведення КЕА, оформлення до друку).

10. Федяк І. О., Максименко О. В. Щодо питання доцільності створення в Україні різнорівневих агентств з оцінки медичних технологій. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: матер. наук.-практ. регіон. конф. м. Івано-Франківськ-Яремче, 11 травня 2016 р. м. Івано-Франківськ-Яремче: ПП Голіней О. М., 2016. С. 81–89. (Особистий внесок: аналіз даних джерел літератури, підготовка публікації).

11. Федяк І. О., Максименко О. В. Нормативно-правова оцінка обігу в Україні діуретиків груп спіронолактону (C03DA01) та фуросеміду (C03CA01). *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. V Всеукр. Наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 березня 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. С. 97–109. (Особистий внесок: аналіз НПД щодо реімбурсації ЛЗ, моніторинг ринку діуретиків, представлення результатів, узагальнення отриманих даних, підготовка публікації).

12. Федяк І. О., Максименко О. В. Актуальність використання фармакоекономічного підходу до оптимізації лікування хворих на цироз печінки. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VI наук.-практ. конф., м. Харків, 22 листопада 2013 р. Харків: НФаУ, 2013. С. 96–107. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

13. Федяк І. О., Максименко О. В. Характеристика хворих на цироз печінки Івано-Франківщини за 2013 рік. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матер. міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 17–20 березня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 291–293. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення оцінки хворих на ЦП, підготовка тез до друку).

14. Федяк І. О., Максименко О. В. Визначення відповідності фармакотерапії хворих на цироз печінки із клінічним протоколом. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матер. II міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 27–28 березня 2014 р. Харків: НФаУ, 2014. С. 231. (Особистий внесок: проведення КЕА листків призначень стаціонарних хворих на ЦП та клінічного протоколу, підготовка публікації).

15. Федяк І. О., Максименко О. В. Результати аналізу використання гепатопротекторів у хворих на цироз печінки. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою*: матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Львів, 25-26 вересня 2014 р. Львів: Вид-во «растр-7», 2014. С.162–164. (Особистий внесок: аналіз використання гепатопротекторів, підготовка тез до друку).

16. Федяк І. О., Максименко О. В. Протоколи провізора як складова стандартизації фармацевтичної допомоги населенню України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матер. III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 12 березня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 217. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, підготовка тез до публікації).

17. Федяк І. О., Максименко О. В. Результати вікового та гендерного моніторингу як показники доцільності раціоналізації фармацевтичної допомоги пацієнтам із цирозами печінки. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: міжн. Наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 132–133. (Особистий внесок: формулювання мети, аналіз демографічних характеристик хворих на ЦП, підготовка тез до публікації).

18. Федяк І. О., Максименко О. В., Семенів Д. В. Підходи до мотивування творчого виконання самостійної позааудиторної роботи студентів при вивченні дисципліни «Фармакоекономіка». *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26–27 листопада 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 115–117. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, підготовка тез до публікації).

19. Федяк І. О., Максименко О. В. Обґрунтування доцільності створення державного центру з оцінки технологій охорони здоров'я в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26–27 листопада 2015 р. Харків: НФаУ, 2015. С. 36–37. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

20. Федяк І. О., Максименко О. В. Динаміка представлення препаратів для терапії хворих на цирози печінки у державному формулярі. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: матер. IV міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 24–25 березня 2016 р. Харків: НФаУ, 2016. С. 452–453. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

21. Максименко О. В. Вивчення світового рівня смертності від цирозів печінки різної етіології. *Інновації в медицині*: матер. 85-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2016. С. 241. (Особистий внесок: проведення пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

22. Федяк І. О., Максименко О. В. Обґрунтування важливості фармацевтичної опіки хворих на цирози печінки в аптеці. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: матер. VIII Націонал. З'їзду фармац. України, м. Харків, 13–16 вересня 2016 р. Харків: НФаУ, 2016. С. 178. (Особистий внесок: проведення пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

23. Федяк І. О., Максименко О. В. Щодо проблем функціонування в Україні незалежного органу з оцінки медичних технологій. *Інновації в медицині*: матер. 87-ї наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22–23 березня 2018 р. Івано-Франківськ:

ІФНМУ, 2018. С.111–112. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка тез до публікації).

24. Максименко О. В. Результати клініко-економічного аналізу фармакотерапії хворих на цирози печінки. *Інновації в медицині*: матер. 87-ї наук.-практ. конф. студ. та молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22–23 березня 2018 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2018. С. 93. (Особистий внесок: здійснення КЕА, підготовка тез до публікації).

25. Максименко О. В. Обґрунтування доцільності розширення асортименту комбінованих діуретичних засобів. *Інновації в медицині*: матер. 88-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. учених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27–29 березня 2019 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2019. С. 241. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, підготовка до друку).

26. Федяк І. О., Максименко О. В. Новітні підходи до фармацевтичного забезпечення хворих на цирози печінки. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: матер. наук.-практ. дистанц. міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19–20 травня 2020 р. Івано-Франківськ: ІФНМУ, 2020. С. 38–40. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення літературного пошуку, підготовка тез до публікації).

ДОДАТОК Б

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на:

1. VI науково-практичній конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 22 листопада 2013 р., форма участі – публікація тез).
2. Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 17–20 березня 2014 р., форма участі – публікація тез).
3. II міжнародній науково-практичній internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 27–28 березня 2014 р., форма участі – публікація тез).
4. Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (м. Львів, 25-26 вересня 2014 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь).
5. III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (м. Харків, 12 березня 2015 р., форма участі – публікація тез).
6. Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 27–30 квітня 2015 р. форма участі – публікація тез).
7. VIII науково-практичній конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 26–27 листопада 2015 р., форма участі – публікація тез).
8. IV міжнародній науково-практичній internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 24–25 березня 2016 р., форма участі – публікація тез).

Продовж. ДОД. Б

9. 85-й науково-практичній конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 24–25 березня 2016 р., форма участі – публікація тез).

10. Науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні» (м. Івано-Франківськ-Яремче, 11 травня 2016 р., форма участі – публікація статті, усна доповідь).

11. VIII Національному З'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 13–16 вересня 2016 р., форма участі – публікація тез).

12. 87-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 22–23 березня 2018 р., форма участі – публікація тез).

13. V Всеукраїнській науково-практичній конференції «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (м. Харків, 12-13 березня 2019 р., форма участі – публікація статті).

14. 88-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (м. Івано-Франківськ, 27–28 березня 2019 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь).

15. Науково-практичній дистанційній міжнародній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (м. Івано-Франківськ, 19–20 травня 2020 р., форма участі – публікація тез, усна доповідь).

ДОДАТОК В.1

**ПРОЄКТ ПРОТОКОЛУ ФАРМАЦЕВТА ПРИ ВІДПУСКУ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА
СПРИЯННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ
ГЕПАТИТАХ**

1 Паспортна частина

1.1 Проблема, пов'язана із здоров'ям: Звернення за консультацією з приводу отримання інформації щодо попередження захворювання та лікування при ХГ.

1.2 Код за МКХ – 10: K73

1.3 Протокол призначений для фармацевтів при відпуску готових ЛЗ.

1.4 Мета протоколу: Інформаційне забезпечення профілактики та сприяння прихильності до лікування при хронічних гепатитах, недопущення самолікування та запобігання розвитку цирозів печінки, гепатоцелюлярної карциноми.

1.5 Дата складання протоколу:

1.6 Дата перегляду протоколу:

1.7 Список та контактна інформація осіб, які брали участь в розробці протоколу:

Рецензент:

2 Інформаційно-просвітня діяльність:

2.1 Забезпечити доступ широких верств населення до профілактики, діагностики та лікування хронічних гепатитів (стеатогепатитів, алкогольних, вірусних) в Україні з метою зниження рівня захворюваності, інвалідності і летальності, збільшення тривалості і підвищення якості життя хворих;

2.2 Роз'яснювати населенню про важливість ролі алкоголю, переїдання, малорухомого способу життя, проведення профілактичної вакцинації та експрес-діагностики вірусних гепатитів, регулярне проходження планових профілактичних медичних оглядів тощо;

2.3 Надавати відповідну інформацію (рекомендації і консультації) щодо недопущення самолікування ХГ, запобігання розвитку ЦП / первинного раку печінки;

Продовж. ДОД. В.1

2.4 При підозрі на ХГ рекомендувати консультацію сімейного лікаря, гастроентеролога, ендокринолога для проведення діагностики;

2.5 Сприяти та підтримувати прихильність до лікування у хворих на ХГ;

2.6 Надавати хворим на ХГ, які приймають підтримуючу терапію, інформацію про важливість безперервного лікування упродовж рекомендованого лікарем терміну, навіть якщо хворий відчуває покращення стану здоров'я.

3 Фактори ризику захворювання на ХГ:

3.1 Належність до професійних груп ризику (медичні і соціальні працівники, робітники пенітенціарних установ тощо);

3.2 Належність до соціальних груп ризику (люди з алкогольною або наркотичною залежністю, особи з асоціальним способом життя, мігранти, біженці, переселенці, особи, які перебувають або звільнилися з пенітенціарних установ,);

3.3 Наявність членів родини, хворих на вірусний гепатит;

3.4 ВІЛ-інфікування;

3.5 Захворюваність на туберкульоз;

3.6 Донори крові;

3.7 Наявність порушення згортання крові;

3.8 Прийом ЛП з відомою гепатотоксичністю;

3.9 Робота в умовах підвищеної хімічної і радіаційної забрудненості.

4 Оцінка потреб пацієнта/представника пацієнта при зверненні за допомогою. Необхідно з'ясувати інформацію про наступне:

4.1 У кого виникла проблема (пацієнт, члени сім'ї, знайомі – діти чи дорослі)?

4.2 Як давно триває нездужання і скільки часу?

4.3 Яких заходів було вжито перед зверненням до аптеки?

4.4 Які ліки вже прийняті для полегшення стану?

5 Загрозливі симптоми, за якими можна запідозрити ХГ, та які вимагають негайної консультації лікаря:

Продовж. ДОД. В.1

- 5.1 Загальна слабкість, інтоксикаційний синдром;
- 5.2 Часті диспепсичні прояви: нудота, рідше – блювання;
- 5.3 Біль у животі або дискомфорт, особливо в області печінки по правій стороні під нижніми ребрами;
- 5.4 Пожовтіння шкіри та очей (жовтяниця), свербіж;
- 5.5 Втрата маси тіла, відсутність апетиту;
- 5.6 Фебрильна або субфебрильна температура тіла;
- 5.7 Підвищена пітливість;
- 5.8 Локальний біль в кістках та суглобах.

6 Алгоритм фармацевтичної опіки при підозрі / захворюванні на ХГ:

№ з/п	Питання фармацевта до пацієнта / представника пацієнта	Відповіді пацієнта / представника пацієнта	Рекомендації
1	Чи наявні у пацієнта вище перелічені симптоми, за якими можна запідозрити ХГ?	Так	Необхідно терміново звернутись до лікаря для діагностики, уточнення діагнозу та призначення лікування.
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу, для тимчасового полегшення симптомів призначити симптоматичне лікування в залежності від характеру скарг пацієнта.
2	Діагноз захворювання визначив лікар	Так	Необхідно приймати лише ті ЛП, що призначив лікар.
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу.
3	Чи приймає пацієнт з підозрою / захворюванням на ХГ ЛЗ?	Так	Рекомендувати продовжити приймання ЛП та попередити пацієнта про можливі побічні реакції, особливості їх застосування. Наголошувати на необхідності суворого дотримання безперервного лікування упродовж

№ з/п	Питання фармацевта до пацієнта / представника пацієнта	Відповіді пацієнта / представника пацієнта	Рекомендації
			усього терміну, встановленого лікарем, навіть тоді, коли пацієнт відмічає покращення стану здоров'я.
		Ні	Необхідно звернутись до лікаря для уточнення діагнозу і призначення лікування.

7 Перелік (формуляр) рецептурних та безрецептурних лікарських засобів для профілактики і лікування ХГ різної етіології

7.1 Препарати, які використовують при захворюваннях печінки, ліпотропні засоби (гепатопротектори):

7.1.1 Орнітин

7.1.2 Силімарин монопрепарат та комбінації (Гепабене)

7.1.3 Різні препарати (Антраль, Тіотриазолін)

7.1.4 Аргінін

7.2 Інші засоби, які впливають на травну систему та метаболічні процеси, пребіотики:

7.2.1 Адеметіонін

7.2.2 Лактулоза.

7.3 Засоби, які використовують при біліарній патології:

7.3.1 Кислота урсодезоксихолева

7.4 Протівірусні препарати інтерферону альфа:

7.4.1 Пегільований інтерферон альфа-2в

7.4.2 Пегільований інтерферон альфа-2а

7.5 Протівірусні препарати прямої дії – аналоги нуклеозидів:

7.5.1 Рибавірин

7.5.2 Симепревір

7.5.3 Софосбувір

7.5.4 Софосбувір + Ледіпасвір

7.5.5 Омбітасвір / Парітапревір / Ритонавір

Продовж. ДОД. В.1

7.5.6 Дасабувір

8 Надання належної інформації щодо рецептурних та безрецептурних ЛЗ, призначених лікарем

8.1 Надання рекомендацій щодо режиму дозування ЛЗ, умов прийому, терміну лікування, правил зберігання;

8.2 Застереження при застосуванні (особливості прийому, побічні ефекти, вплив режиму харчування тощо);

Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування безрецептурних ЛЗ – гепатопротекторів
Для відновлення порушених функцій печінки раціональним є поєднання гепатопротекторів з вітамінами групи В, аскорбіною кислотою, мікроелементами. Гепатопротектори слід приймати згідно інструкції виробника, не розжовуючи і запиваючи невеликою кількістю негазованої питної води. Протипоказанням до застосування гепатопротекторів є підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. У деяких випадках при застосуванні гепатопротекторів можуть спостерігатися розлади стільця, відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці, нудота. Перераховані симптоми не завжди є підставою для відміни препарату і можуть бути зведені до мінімуму при прийомі ЛП після їжі. Оскільки лікування гепатопротекторами проводиться тривало (упродовж 1 місяця і більше), слід суворо дотримуватися рекомендованого режиму дозування препарату, щоб уникнути розвитку небажаних ефектів. При наявності факторів ризику (прийом ЛП з відомою гепатотоксичністю, робота в умовах підвищеної хімічної і радіаційної забрудненості) доцільний профілактичний прийом гепатопротекторів. Адеметіонін не рекомендується приймати перед сном через притаманний йому тонізуючий ефект. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, між прийомами їжі. Не рекомендується застосування урсодезоксихолевої кислоти разом з антацидними засобами, які містять алюміній, холестираміном, колестиполом.

Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування безрецептурних ЛЗ – гепатопротекторів
Перед їжею призначається силібінін, під час їди – гепабене; після їжі – орнітин, антраль. Прийом лактулози призначають в дозі 25 мл сиропу кожні 1–2 год до досягнення двох м'яких випорожнень на добу. Надалі дозування коригують для досягнення 2–3 випорожнень на добу. Передозування лактулози викликає такі ускладнення як задишка, дегідратація, гіпонатріємія, подразнення шкіри. Лактулозу можна застосовувати під час вагітності та годуванні груддю.

8.3 Рекомендації щодо поведінки під час лікування ХГ:

8.3.1 Помірна фізична активність;

8.3.2 Харчовий раціон повинен бути повноцінним, але з обмеженням екстрактивних речовин і багатих жирами продуктів, гострих закусок, смажених страв, солоних і копчених продуктів. Рекомендовано збільшення в раціоні рослинної клітковини (фрукти, овочі, хліб з борошна грубого помелу або з висівками);

8.3.3 Повноцінний відпочинок та сон;

8.3.4 Прогулянки на свіжому повітрі;

8.3.5 По можливості уникнення стресових ситуацій;

8.3.6 Відмова від вживання алкогольних напоїв, тютюнових виробів, наркотичних та гепатотоксичних речовин;

8.4 Довести до відома пацієнта / представника пацієнта, що детальна інформація про ЛЗ наведена в інструкції про застосування ЛЗ, яка до нього додається;

8.5 Довести до відома пацієнта / представника пацієнта, що при появі побічних реакцій (передбачених і непередбачених інструкцією для медичного застосування ЛЗ) при застосуванні ЛЗ або відсутності ефективності ЛЗ необхідно припинити прийом підозрюваного ЛЗ, щонайшвидше повідомити лікаря, фармацевта, заповнити та надіслати спеціальну форму (карту-повідомлення для надання пацієнтом інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності ЛЗ при його медичному застосуванні) будь-яким зручним та доступним способом до ДЕЦ;

Продовж. ДОД. В.1

8.6 Контроль доступності наданої інформації:

8.6.1 З'ясувати, наскільки пацієнт/представник пацієнта засвоїв інформацію;

8.6.2 Попросити пацієнта / представника пацієнта повторити важливу інформацію;

8.6.3 З'ясувати, чи залишились у пацієнта / представника пацієнта запитання.

ДОДАТОК В.2

ОПИТУВАЛЬНА АНКЕТА ФАРМАЦЕВТІВ

Кафедра організації та економіки фармації і технології ліків ІФНМУ проводить дослідження, спрямовані на вирішення проблеми розробки проєкту Протоколу фармацевта при відпуску безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ). Попередження захворювання та сприяння прихильності до лікування при хронічних гепатитах. Заповніть, будь ласка, анкету. ВАШІ знання та багатий практичний досвід дозволять провести всебічний аналіз пропонованого проєкту Протоколу фармацевта з метою покращення надання фармацевтичної опіки при хронічних гепатитах та попередження їх прогресування до цирозів печінки (ЦП). Для нас цінною є ВАША думка і необхідна ВАША допомога у вирішенні поставленого завдання.

I. ОЗНАЙОМЧА ЧАСТИНА

1. Назва суб'єкта господарювання _____.
2. ВАША спеціальність за дипломом _____. ВАША посада _____.
3. Стаж роботи за спеціальністю ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
(закреслити) < 5 pp. 5-10 pp. 10-20 pp. 20-30 pp. > 30 pp.
4. Кваліфікаційна категорія ☐ ☐ ☐ ☐
(закреслити) без категорії друга перша вища

II. ІНФОРМАЦІЙНА ЧАСТИНА

1. Оберіть відповідь: з якими питаннями до Вас звертаються відвідувачі аптеки щодо консультації:
 - допомоги при виборі лікарського засобу;
 - ціни препарату;
 - ефективності лікарського засобу;
 - способу застосування лікарського засобу;
 - побічної дії лікарського засобу;
 - протипоказань до застосування лікарського засобу;
 - дози лікарського засобу;
 - особливостей застосування лікарського засобу;
 - ВАШ варіант _____.

Продовж. ДОД. В.2

2. Чим Ви керуєтесь при рекомендації відвідувачам аптеки під час безрецептурного відпуску ЛЗ:

- протоколами фармацевта;
- знаннями, отриманими під час навчання;
- власним досвідом;
- вартістю препарату;
- рекомендаціями медичних/фармацевтичних представників фармацевтичних фірм;
- ВАШ варіант_____.

3. Чи доцільно, на Вашу думку, розширювати перелік Протоколів фармацевта пропонованим проєктом:

- Так;
- Ні;
- ВАШ варіант_____.

4. Вкажіть, будь ласка, можливі шляхи попередження в Україні росту захворювань печінки алкогольного генезу в сучасних умовах (обведіть вибрані варіанти відповіді)?

- а) розробка і впровадження Державної програми боротьби з алкоголізмом;
- б) підняття загального рівня життя населення України;
- в) підняття загальної культури поведінки шляхом антиалкогольної кампанії і пропаганди здорового способу життя серед всіх верств населення, особливо серед молоді;
- г) зниження доступності алкогольних напоїв шляхом підняття їх вартості та реалізації виключно у спеціалізованих магазинах;
- д) заборона реклами алкогольних напоїв, включаючи слабоалкогольні;
- е) ВАШ варіант_____.

5. Вкажіть, будь ласка, можливі причини росту медикаментозних токсичних уражень печінки в Україні в останні роки (обведіть вибрані варіанти відповіді)?

- а) відсутність формулярного підходу до призначення ЛЗ;
- б) фактичний безрецептурний відпуск та безконтрольний прийом більшості потенційно гепатотоксичних препаратів;

Продовж. ДОД. В.2

- в) присутністю на ринку фальсифікованих, субстандартних ЛЗ;
- г) відсутність об'єктивної інформації про можливу гепатотоксичність ЛП;
- д) ВАШ варіант _____.

5. Вкажіть, будь ласка, які, на ВАШУ думку, є найбільш ефективні шляхи зменшення захворюваності на цирози печінки в Україні (обведіть вибрані варіанти відповіді)?

- а) охоплення якнайбільшого числа осіб первинною діагностикою хвороб печінки;
- б) прийняття Державної програми боротьби з вірусними та алкогольними гепатитами в Україні;
- в) удосконалення схем фармакотерапії хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку ЦП;
- г) збільшення доступності для пересічного хворого етіотропної протівірусної терапії для попередження переходу хронічних вірусних гепатитів у цирози печінки;
- д) ВАШ варіант _____.

6. Зазначте роль фармацевтів у подоланні проблеми росту захворюваності і смертності від цирозів печінки в Україні за останні роки (обведіть вибрані варіанти відповіді)?

- а) розробка Протоколу фармацевта зі сприяння прихильності до лікування хворих на хронічні гепатити для попередження розвитку цирозу та раку печінки;
- б) дотримання правил відпуску рецептурних ЛЗ;
- в) посилення санітарно-просвітницької роботи серед відвідувачів аптек щодо шкоди зловживання алкоголем та безконтрольного прийому ЛЗ;
- г) відсутність ролі фармацевтів;
- д) ВАШ варіант _____.

III. ЕКСПЕРТНА ЧАСТИНА

(ОЦІНКА РОЗДІЛІВ ПРОЄКТУ ПРОТОКОЛУ ФАРМАЦЕВТА)

1. Оцініть, будь ласка, інформацію щодо просвітницької діяльності фармацевта, що вказані в розділі № 2 «Інформаційно-просвітня діяльність» даного проєкту протоколу за 5-ти бальною системою (відповідь обвести):

Продовж. ДОД. В.2

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

2. Оцініть, будь ласка, перелік *факторів ризику розвитку хронічних гепатитів*, які наведені у розділі № 3 проєкту за 5-ти бальною системою:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

3. Оцініть, будь ласка, *перелік питань фармацевта*, на які необхідно відповісти відвідувачам аптек при зверненні за допомогою, що вказані в розділі № 4 за 5-ти бальною системою:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

4. Оцініть, будь ласка, *перелік загрозливих симптомів*, за якими можна запідозрити хронічні гепатити за 5-ти бальною системою, вказані у розділі № 5 проєкту:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

5. Оцініть, будь ласка, перелік питань *алгоритму фармацевтичної опіки при підозрі / захворюванні на хронічні гепатити* за 5-ти бальною системою, що вказані в розділі № 6 проєкту:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

6. Дайте, будь ласка, оцінку *переліку безрецептурних лікарських засобів для профілактики і лікування осіб із хронічними гепатитами різної етіології* за 5-ти бальною системою розділу № 7 проєкту:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

7. Дайте, будь ласка, оцінку рекомендаціям щодо фармацевтичної опіки при відпуску *безрецептурних ЛЗ, а також рекомендаціям щодо поведінки під час лікування хронічних гепатитів* за 5-ти бальною системою розділу № 8:

відмінно – 4 бали; добре – 3 бали; задовільно – 2 бали; незадовільно – 1 бал; важко сказати – 0 балів.

ДУЖЕ ДЯКУЄМО ВАМ ЗА НАДАНУ ДОПОМОГУ

ДОДАТОК Г.1

Результати ABC/VEN-аналізу терапії пацієнтів із ЦП (група А)

№ з/п	Лікарський засіб за ТН	Вартість, \$	VEN
1	2	3	4
2012–2013 рр.			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	5998,90	E
2	Тіогама Турбо, р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	4054,52	E
3	Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г /10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	2437,18	V
4	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % ампл. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	1564,98	E
5	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	1536,62	E
6	Дуфалак, сироп, 667 г/мл 500 мл фл. №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	1224,89	V
7	Гепадиф, пор. д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна	1224,65	N
8	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, БАТ Гедеон Ріхтер, Угорщина	1130,36	V
9	Ессенціале Н, р-н д/ін. 250мг/5мл ампл. № 5, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	1053,40	E
10	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	840,58	V
11	Берлітін® 600 ОД, конц. д/р-ну д/інф. 600 ОД ампл. 24 мл №5, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	794,40	E
12	Орнітокс, конц. д/інф. 5 г ампл. 10 мл, №10, Мілі Хелскеа, Великобританія	713,07	V
13	Панграл 20000, табл. п/об. 300 мг № 20, Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп, Німеччина	705,25	E
14	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	660,91	N
15	Солу-медрол, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 125 мг/2 мл фл. Аст-О-Vial, № 1, Пфайзер Інк., США	446,84	E
16	Гепта-Мерц, гран. 5 г пак., № 30, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	413,62	V
17	Контрікал, конц. д/приг. р-н д/ін. 10000 ОД фл. № 10, Меркле ГмбХ, Німеччина	399,15	N
18	Контролок, пор. д/приг. р-н/ін. 40мг фл. №1, Такеда ГмбХ, Німеччина	399,15	N
19	Тіотріазолін, р-н д/ін. 2,5 % ампл. 4 мл № 10, ПАТ «Галичфарм», Україна	350,98	E
20	Креон 25000, капс. № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	345,64	E
21	Урсосан® капс. 250 мг №100, ПРО.МЕД.ЦС Прага, Чехія	342,93	E
22	Нексіум, пор. д/приг. р-н/ін. 40 мг № 10, Астра Зенека, Швеція	339,00	N

Продовж. ДОД. Г.1

1	2	3	4
23	Реамберин, р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «Полісан», Росія	304,19	Е
24	Берлігтон® 600 ОД, капс. м'які 600 мг №30, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	287,71	Е
25	Нексіум, табл. резист. шлун. 40 мг № 14, Астра Зенека, Швеція	281,99	N
26	Контролок, табл. резист. шлун. 40 мг № 14, Такеда ГмбХ, Німеччина	237,84	N
2014-2016 рр.			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/пригот. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	5771,45	Е
2	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	3457,99	V
3	Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г / 10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	2757,71	V
4	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лаборат, Німеччина	799,35	Е
5	Реместип, р-н д/ін. 0,1 мг/мл амп. 2 мл №5, Феррінг-Леч., Чехія	762,95	V
6	Гепатокс, конц. д/приг. р-н/ін. 500 мг/мл амп. 10мл №10, ТОВ «ФАРМАСЕЛ», Україна	699,08	V
7	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	610,99	N
8	Реосорбілакт, р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	605,83	Е
9	Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	550,44	N
10	Ессенціале Н, р-н д/ін. 250мг /5мл амп. № 5, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	526,93	N
11	Гепадиф, пор.д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна	507,75	N
12	Альмагель сусп. 170 мл фл. № 1, Балканфарма-Троян, Болгарія	440,72	N
13	Гепта-Мерц, гран. 5 г пак., № 30, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	378,81	V
14	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	362,37	Е
15	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, БАТ Гедеон Ріхтер, Угорщина	348,47	V
16	Омес, пор. д/приг. р-ну/ін. 40 мг фл. №1, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	346,83	N
17	Фармасулін Н, р-н д/ін. 100 МО/мл фл. 5 мл, №1, ПАТ «Фармак», Україна	309,73	N
18	Осетрон, р-н/ін. 2 мг/мл амп. 4 мл №5, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	304,91	N
19	Дуфалак, сироп, 667 г/мл 500 мл фл. №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	241,45	V
20	Інфезол 40. р-н д/інф. 500 мл № 1, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	223,67	Е
21	Пангрол 25000, капс. тв. з гран. 300 мг № 20, Берлін-Хемі АГ (Менаріні Груп), Німеччина	198,48	N

Продовж. ДОД. Г.1

1	2	3	4
22	Феррум лек р-н/ін. 100 мг амп. 2 мл, №5 «Лек», Словенія	197,19	N
23	Натрію хлорид, р-н/інф. 0,09 % фл. 100мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	175,00	N
24	Берлітрон® 600 ОД, конц. д/р-ну д/інф. 600 ОД амп. 24 мл №5, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	157,03	E
25	Солу-медрол, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 125 мг/2 мл фл. Act-O-Vial, № 1, Пфайзер Інк., США	155,00	E
2019–2020 рр.			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	2234,62	E
2	Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г /10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	1599,66	V
3	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	1229,74	V
4	Октаплекс 500 МО, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 500 МО фл. №1, Октафарма Фармацевтика Продуктійонсгес м.б.Х., Австрія	1085,54	N
5	Солу-медрол, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 125 мг/2 мл фл. Act-O-Vial, № 1, Пфайзер Інк., США	586,88	E
6	Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	493,02	E
7	Гепасол Нео 8 % 500 мл №1, «Хемофарм» АД, Сербія	487,84	E
8	Нексіум, пор. д/приг. р-н/ін. 40 мг № 10, АстраЗенека АБ, Швеція	476,59	N
9	Пангрол 25000, капс. тв. з гран. 300 мг № 20, Берлін-Хемі АГ Менаріні Груп, Німеччина	412,76	E
10	Альфа-Нормікс, табл. п/плів. обол. 200 мг №12, Альфасігма	364,72	N
11	Гепаметіон ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «КМП», Україна	307,64	E
12	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	288,42	E
13	Контролок, пор. д/приг. р-н/ін. 40мг фл. №1, Такеда ГмбХ, Німеччина	207,07	N
14	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	182,33	N
15	Гепаризин. р-р д/ін. амп. 20 мл №10, ТОВ «Валатрін Фарма», Україна	171,99	N
16	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	168,98	N
17	Гепта-Мерц, гран. 5 г пак., № 30, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	160,46	V
18	Урсолізін, капс. 300 мг, №100, Магіс Фармасьютічі С.р.л., Італія	160,07	E
19	Тіотріазолін, р-н д/ін. 2,5 % амп. 4 мл № 10, ПАТ «Галичфарм», Україна	121,80	N

ДОДАТОК Г.2
Результати ABC/VEN-аналізу терапії пацієнтів із ЦП (група А)

№ з/п	Лікарський засіб за ТН	Вартість \$	VEN
1	2	3	4
ЗОЗ 1			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	7144,67	Е
2	Тіогама Турбо р-н д/інф. 1,2 % № 10, Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина	4932,67	Е
3	Гепта-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г /10 мл № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	4346,10	V
4	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	2053,42	Е
5	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % ампл. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	1593,41	Е
6	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	1422,51	V
7	Ессенціале Н, р-н д/ін. 250мг/5мл ампл. № 5, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	1301,07	Е
8	Дуфалак, сироп, 667 г/мл 500 мл фл. №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	1287,01	V
9	Гепадиф, пор. д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна	907,15	N
10	Берлітін® 600 ОД, конц. д/р-ну д/інф. 600 ОД ампл. 24 мл №5, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	839,91	V
11	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, БАТ Гедеон Ріхтер, Угорщина	776,88	Е
12	Пангрол 20000, табл. п/об. 300 мг № 20, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	773,66	Е
13	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	732,35	N
14	Реместип, р-н д/ін. 0,1 мг/мл ампл. 2 мл №5, Феррінг-Леч., Чехія	728,10	V
15	Гепта-Мерц, гран. 5 г пак., № 30, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	663,91	V
16	Солу-медрол, пор. і розч. д/р-ну д/ін. 125 мг/2 мл фл. Act-O-Vial, № 1, Пфайзер Інк., США	605,09	N
17	Урсосан® капс. 250 мг №100, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чехія	442,22	Е
18	Контрікал, конц. д/приг. р-н д/ін. 10000 ОД фл. № 10, Меркле ГмбХ, Німеччина	404,77	N
19	Контролок, пор. д/приг. р-н/ін. 40мг фл. №1, Такеда ГмбХ, Німеччина	404,77	N
20	Берлітін® 600 ОД, капс. м'які 600 мг №30, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	352,61	Е
21	Креон 25000, капс. тв. з гран. 300 мг № 20, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина	350,79	N

Продовж. ДОД. Г.2

1	2	3	4
22	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 100мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	309,83	Е
23	Нексіум, пор. д/приг. р-н/ін. 40 мг № 10, Астра Зенека АБ, Швеція	291,92	N
24	Орнітокс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, №10, Мілі Хелскеа, Великобританія	278,19	V
303 2			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина	3298,17	Е
2	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	1982,90	V
3	Гепатокс, конц. д/приг. р-н/ін. 500 мг/мл амп. 10мл №10, ТОВ «ФАРМАСЕЛ», Україна	667,15	V
4	Гепадиф, пор.д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна	473,01	N
5	Омез, пор. д/приг. р-ну/ін. 40 мг фл. №1, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	330,98	N
6	Осетрон, р-н/ін. 2 мг/мл амп. 4 мл №5, Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	290,98	N
7	Реосорбілакт, р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	284,23	Е
8	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина	277,21	V
9	Геп-Мерц, конц. д/інф. р-ну 5г /10 мл № 10 ,Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина	240,12	V
10	Інфезол 40. р-н д/інф. 500 мл № 1, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	213,46	Е
11	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, ліоф. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина	195,24	Е
12	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	146,21	Е
13	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	128,14	Е
14	Глюкоза, р-н д/інф. 5 % 200 мл № 1, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	108,52	V
15	Дуфалак, сироп, 667 г/мл 500 мл фл. №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	107,21	V
303 3			
1	Гептрал, пор. ліофіл. д/приг. р-ну д/ін. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина	1407,66	Е
2	Орнітокс, конц. д/приг. р-ну д/ін. 5г /10 мл амп. № 5, Мілі Хелскеа, Великобританія	434,88	V
3	Гепадиф, пор. д/приг. р-ну д/ін. 942,05 мг фл. № 5, ТОВ «Валартін Фарма», Україна	349,90	N

Продовж. ДОД. Г.2

1	2	3	4
4	Реамберин, р-н д/інф. 200 мл фл. № 1, ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «Полісан», Російська Федерація	267,16	Е
5	Глутаргін, конц. д/приг. р-ну д/інф. 40 % амп. 5 мл № 10, ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	213,90	Е
6	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, ВАТ Гедеон Ріхтер, Угорщина	205,30	V
7	Тіотріазолін, р-н д/ін. 2,5 % амп. 4 мл № 10, ПАТ «Галичфарм», Україна	200,90	Е
8	Фосфоглів, ліоф. д/приг. р-н/інф. 2,5г фл. № 5, ВАТ «Фармстандарт-Лексредства», Російська Федерація	175,08	Е
9	Еспа ліпон 600, конц. д/р-ну д/інф. 600 ОД амп. 24 мл №5, Еспарма ГмбХ, Німеччина	164,83	Е
10	Урсохол, капс. 250мг № 50, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна	145,26	Е
11	Інфезол 40, р-н д/інф. 500 мл фл. № 1, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	137,22	Е
12	Дуфалак, сироп, 667 г/мл 500 мл фл. №1, Абботт Хелскеа Продактс Б.В., Нідерланди	124,05	V
13	Гептрал, табл. кишк. 500 мг № 20, Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина	124,03	Е
14	Натрію хлорид, р-н/ін. 0,09 % 200мл №1, ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна	116,49	Е
15	Пангрол 20000 капс. тв. з гран. 300 мг № 20, Берлін-Хемі АГ, Німеччина	105,50	Е
16	Ессенціале Н, р-н д/ін. 250мг /5мл амп. № 5, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна	102,93	Е
17	Нейробіон, р-н/ін. 3 мл амп. № 3, Мерк КГаА, Німеччина	97,43	N
18	Трифас, р-н/ін. 20 мг/4 мл амп. 4 мл № 5, А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Італія	89,26	Е
19	Фосфоглів, капс. № 50, ВАТ «Фармстандарт-Лексредства», Російська Федерація	84,15	Е
20	Нормазе, сироп 10 г/15 мл фл. 200 мл, Л. Молтені і К. деі Фрателлі Алітті Сосіета ді Езерчиціо С.п.А., Італія	77,84	V
21	Альбумін-Біофарма, р-н д/інф. 10 % 100 мл № 1, ТОВ «Біофарма Плазма», Україна	64,66	V
22	Контролок, пор. д/приг. р-н/ін. 40мг фл. №1, Такеда ГмбХ, Німеччина	56,22	N

ДОДАТОК Г.3

**Коефіцієнти доступності ЛП Spironolactone у кожному місяці
моніторингу 2017–2020 рр.**

№ з/п	Верошпірон, капс. 100 мг № 30, Гедеон Ріхтер, Угорщина			Спіронолактон Сандоз, табл. 100 мг №30, Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина			Спіронолактон-Дарниця, табл.100 мг № 30, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна		
	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0,17	4,41		0,07	2,31				
2	0,18	5,05	2,15	0,06	2,19	2,12	0,02	1,63	
3	0,17	4,62	2,18	0,00	1,99	2,19	1,31	3,18	1,03
4	0,26	4,76	1,94	0,07	1,57	2,55	1,29	3,48	1,83
5	0,30	2,05	4,41	0,14	1,53	1,95	0,46	3,56	1,86
6	0,19	1,82	2,14	0,09	1,41	2,05	0,50	3,29	2,05
7	1,56	1,96	1,76	0,23	1,45	1,85	0,44	3,32	1,89
8	1,69	2,01	1,86	0,54	1,53	1,81	0,42	3,42	1,84
9	0,19	1,82	2,1	0,30	1,41	2,06	0,42	3,28	1,98
10	0,13	1,84	1,87				0,24	3,21	1,94
11	0,15	1,83	1,92	0,00	1,37	1,95	0,20	3,13	1,95
12	0,15	1,65	2,01	0,20	1,21	2,05	1,62	2,58	2,21
13	0,18	1,83	1,91				0,05	1,36	4
14	0,14	1,76	2,19	0,24	1,43	2,03	0,31	1,37	2,11
15	0,19	1,61	2,32	0,21	1,38	2,2	0,23	1,29	2,24
16	0,23	1,59	2,13	0,19	1,37	2,13	0,25	1,28	2,14
17	0,19	1,60	2,1	0,19	1,38	2,17	0,24	1,24	2,18
18	0,64	1,62	2,09	0,21	1,26	2,22	0,23	1,19	2,19
19	0,18	1,70	1,92	0,30	1,23	2,08	0,28	1,16	2,08
20	0,16	1,84	1,88	0,23	1,26	1,97	0,35	1,18	1,99
21	0,23	1,83	2,03	0,23	1,25	2,04	0,35	1,17	2,04
22	0,19	1,82	2,03	0,23	1,22	2,07	0,33	1,15	2,06
23	0,19	1,84	2,01	0,23	1,23	2,01	0,33	1,15	2,02
24	0,19	1,59	2,23	0,23	1,06	2,24	0,32	1,00	2,23
25	0,28	1,89	1,83	0,23	1,22	1,89	0,32	1,14	1,9
26	0,14	1,75		0,08	1,07		0,15	1,08	
27	0,00	1,57	2,32				0,18	1,07	2,1
28							0,17	1,06	2,09

Продовж. ДОД. Г.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
29				0,10	0,99		0,11	1,06	2,09
30	0,00	1,51		0,17	0,83	2,35	0,15	0,91	2,31
31	0,14	1,72	1,97	0,16	0,95	1,98	0,13	1,04	1,96
32	0,18	1,72	2,25	0,04	0,98	2,17	0,15	1,02	2,29
33	0,07	1,89	2,04	0,14	0,98	2,25	0,24	0,98	2,33
34	0,20	2,07	2,05	0,12	1,09	2,02	0,20	1,07	2,06
35	0,24	2,05	2,27	0,10	1,10	2,24	0,18	1,05	2,28
36	0,22	1,87	2,46	0,00	0,97	2,53	0,20	0,96	2,46
37	0,21	1,85	2,18	0,19	0,97	2,17	0,10	0,94	2,2
38	0,18	1,92	2,07	0,10	0,99	2,09	0,14	0,96	2,1
39	0,14	1,83	2,38	0,08	0,94	2,39	0,19	0,92	2,39
40	0,12	1,82	2,29	0,08	0,94	2,3	0,15	0,90	2,31
41	0,16	1,86	2,23	0,08	0,95	2,24	0,20	0,91	2,25
42	0,16	1,57		0,06	0,81	2,59	0,22	0,77	2,61

ДОДАТОК Г.4

Коефіцієнти доступності ЛП ЛП Furosemide упродовж періоду моніторингу 2017–2020 рр.

№ з/п	Фуросемід Дарниця, табл. 40 мг № 50, ПАТ «ФФ» Дарниця»			Фуросемід, табл.40 мг №50, ТзОВ «ДЗ ГНЦЛС»			Фуросемід, табл. 40 мг № 50, ПАТ «Борщагівський ХФЗ»			Фуросемід, табл. 40 мг № 50, ПАТ «Київмедпрепарат»			Фуросемід Софарма, табл. 40 мг № 20, Індія			Лазикс, табл. 40 мг № 45, Індія		
	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	0,11	0,16		0,21	0,12		0,43	0,18		0,15	0,20		0,07	0,20		0,21	0,77	2,06
2	0,46	0,16	1,98	0,37	0,12	2,04	0,08	0,17	2,01	0,47	0,19	2,01	0,09	0,19	2,06	0,33	0,75	2,2
3	0,47	0,15	2,13	0,19	0,11	2,06	0,08	0,17	2,09	0,45	0,1	2,13	0,04	0,18	2,1	0,09	0,68	1,99
4	0,48	0,15	1,93	0,25	0,13	1,79	0,29	0,13	2,65	0,41	0,20	1,8	0,7	0,18	1,97	0,1	0,68	1,97
5	0,54	0,15	1,95	0,05	0,12	1,92	0,29	0,12	1,94	0,45	0,20	1,95	0,1	0,18	1,94	0,1	0,66	2,06
6	0,5	0,14	2,05	0,19	0,12	2,04	0,46	0,12	2,01	0,45	0,18	2,08	0,08	0,17	2,05	0,02	0,61	1,84
7	0,5	0,14	1,88	0,23	0,11	1,92	0,41	0,12	1,88	0,46	0,18	1,9	0,5	0,17	1,91	0,46	0,63	1,86
8	0,28	0,14	1,91	0,21	0,12	1,84	0,46	0,12	1,83	0,47	0,18	1,85	0		1,85	0,1	0,64	1,98
9	0,28	0,14	1,94	0,24	0,11	1,97	0,47	0,12	2,01	0,51	0,18	1,96				0,16	0,61	1,86
10	0,45	0,14	1,88	0,26	0,11	1,89	0,48	0,11	1,91	0,49	0,18	1,9	0,02	0,17	1,9	0,59	0,63	2,02
11	0,29	0,13	1,98	0,3	0,10	1,92	0,48	0,11	1,93	0,48	0,18	1,93	0,03	0,16	1,93	0,11	0,59	2,46
12	0,3	0,01	2,48	0,27	0,12	2,12	0,48	0,10	2,13	0,46	0,15	2,13	0,09	0,14	2,11	0,1	0,51	1,83
13	0,47	0,12	2,05	0,39	0,12	1,71	0,57	0,11	1,82	0,6	0,18	1,72	0,0019	0,17	1,72	0,16	0,59	2,12
14	0,58	0,12	2,12	0,39	0,12	2,13	0,49	0,11	2,08	0,6	0,18	2,13	0,0019	0,17	2,14	0,14	0,59	2,28
15	0,28	0,11	2,31	0,24	0,12	2,15	0,35	0,11	2,28	0,6	0,17	2,26	0,06	0,16	2,28	0,14	0,54	2,13
16	0,28	0,11	2,13	0,24	0,11	2,15	0,24	0,11	2,13	0,6	0,17	2,13	0,0028	0,16	2,13	0,18	0,54	2,17
17	0,26	0,10	2,15	0,12	0,11	2,19	0,24	0,10	2,16	0,36	0,16	2,2	0,08	0,16	2,15	0,18	0,53	2,22
18	0,26	0,10	2,22	0,08	0,11	2,23	0,25	0,10	2,22	0,36	0,16	2,21	0,12	0,15	2,2	0,18	0,50	1,98

Продовж. ДОД. Г.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
19	0,29	0,10	2,06	0,13	0,10	1,93	0,27	0,10	2,04	0,36	0,15	2,05	0,08	0,15	2,04	0,13	0,51	1,96
20	0,31	0,10	1,99	0,13	0,10	2,29	0,3	0,10	1,98	0,36	0,16	1,99	0,09	0,15	1,98	0,13	0,53	2,03
21	0,3	0,10	2,05	0,07	0,09	2,05	0,3	0,10	2,05	0,36	0,16	2,02	0,11	0,15	2,03	0,1	0,52	2,05
22	0,33	0,09	2,08	0,07	0,09	2,06	0,3	0,10	2,06	0,36	0,15	2,05	0,1	0,15	2,06	0,1	0,53	1,97
23	0,33	0,09	2	0,08	0,08	2,02	0,31	0,10	2,01	0,36	0,15	2,01	0,1	0,15	2,01	0,09	0,46	2,23
24	0,31	0,08	2,23	0,09	0,09	2,23	0,31	0,08	2,24	0,36	0,13	2,25	0,09	0,15	2,24	0,07	0,54	1,86
25	0,3	0,09	1,93	0,08	0,09	1,93	0,31	0,10	1,9	0,31	0,16	1,87	0,08	0,13	1,9	0,08	0,49	
26	0,2	0,08		0,09	0,08		0,13	0,08		0,19	0,14		0,07	0,15		0,12	0,48	2,12
27	0,18	0,08	2,1	0,11	0,08	2,12	0,11	0,08	2,1	0,18	0,14	2,11	0,12	0,12	2,13	0,12	0,49	2,07
28	0,22	0,08	2,09	0,11	0,08	2,09	0,15	0,08	2,07	0,18	0,14	2,08	0,13	0,12	2,08	0,16	0,48	2,03
29	0,14	0,08	2,1	0,11	0,08	2,08	0,11	0,08	2,08	0,15	0,14	2,07	0,08	0,13	2,06	0,12	0,43	2,25
30	0,15	0,07	2,29	0,16	0,07	2,28	0,11	0,07	2,29	0,2	0,12	2,28	0,03	0,11	2,3	0,12	0,51	1,92
31	0,22	0,08	1,99	0,13	0,08	1,95	0,11	0,08	1,96	0,14	0,14	1,95	0,02	0,12	1,96	0,1	0,51	2,26
32	0,23	0,08	2,27	0,1	0,08	2,26	0,11	0,08	2,27	0,11	0,14	2,25	0,02	0,12	2,28	0,09	0,48	2,35
33	0,15	0,08	2,31	0,09	0,08	2,39	0,1	0,08	2,35	0	0,13	2,42	0,01	0,12	2,36	0,09	0,54	2,03
34	0,16	0,08	2,1	0,09	0,08	2,05	0,1	0,08	2,07	0,1	0,14	2,03	0,02	0,13	2,05	0,09	0,52	2,32
35	0,22	0,08	2,31	0,09	0,08	2,27	0,13	0,08	2,28	0,1	0,14	2,23	0,02	0,13	2,28	0,02	0,48	2,45
36	0,21	0,07	2,47	0,09	0,08	2,47	0,13	0,07	2,47	0,12	0,13	2,39	0,11	0,12	2,46	0,13	0,46	2,23
37	0,17	0,07	2,18	0,09	0,07	2,19	0,13	0,07	2,19	0,11	0,13	2,16	0,12	0,11	2,19	0,06	0,48	2,06
38	0,16	0,07	2,09	0,11	0,08	2,06	0,12	0,08	2,07	0,13	0,14	2,08	0,12	0,12	2,08	0,07	0,46	2,36
39	0,15	0,07	2,37	0,13	0,07	2,38	0,12	0,07	2,39	0,14	0,13	2,38	0,14	0,11	2,39	0,2	0,48	2,36
40	0,23	0,07	2,34	0,13	0,07	2,31	0,12	0,07	2,31	0,14	0,13	2,31				0,05	0,45	2,23
41	0,12	0,07	2,21	0,08	0,07	2,27	0,08	0,07	2,25	0,11	0,13	2,27	0,24	0,13		0,09	0,46	2,2
42	0,13	0,06	2,21	0,09	0,06	2,2	0,12	0,06	2,2	0,1	0,11	2,21	0,04	0,11	2,21	0,12	0,39	2,2

ДОДАТОК Г.5

Коефіцієнти доступності ЛП Ornithine за період моніторингу 2017–2020 рр.

№ з/п	Гепа-Мерц, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, Мерц Фармасьютікалс ГмбХ, Німеччина			Орнілів, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, №10, Профарма Інтернешнл, Мальта			Орнітокс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, Мілі Хелскеа, Великобританія			Ларнамін, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ПАТ «Фармак», Україна			Гептор-Фармекс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ТОВ «Фармекс Груп», Україна			Гепатокс, конц. д/інф. 5 г амп. 10 мл, № 10, ТОВ «Фармасел», Україна		
	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	0,15	61,34		0,07	18,06		0,04	17,34										
2	0,08	61,66	1,99	0,12	17,25	2,09	0,07	16,29	2,13									
3	0,09	56,78	2,17	0,09	15,89	2,17	0,02	15,23	2,14	0,50	11,42		0,08	9,38				
4	0,08	57,36	1,98	0,11	15,89	2	0,06	15,51	1,96	0,51	11,66	1,95	0,17	9,38	2			
5	0,08	55,86	1,95	0,11	15,25	1,98	0,07	15,15	1,94	0,51	11,40	1,94	0,23	8,90	2			
6	0,09	50,72	2,09	0,12	14,01	2,07	0,10	13,79	2,09	0,50	10,60	2,04	0,21	8,37	2,02			
7	0,11	50,89	1,89	0,12	13,92	1,91	0,04	13,88	1,89	0,48	10,61	1,9	0,19	8,56	1,86			
8	0,09	53,28	1,81	0,10	14,22	1,86	0,04	14,33	1,84	0,49	10,94	1,84	0,25	8,81	1,85			
9	0,05	52,85	1,91	0,10	14,04	1,92	0,04	13,88	1,96	0,48	10,59	1,96	0,21	8,58	1,95			
10	0,12	53,55	1,88	0,31	13,42	1,99	0,07	13,79	1,91	0,48	10,52	1,91	0,22	8,83	1,85			
11	0,12	54,72	1,86	0,33	13,39	1,91	0,07	13,55	1,93	0,51	10,39	1,93	0,20	8,68	1,93			
12	0,06	47,14	2,11	0,36	11,65	2,09	0,03	11,61	2,12	0,48	8,69	2,17	0,16	7,60	2,07			
13	0,05	56,86	1,75	0,29	13,26	1,86	0,07	13,13	1,87	0,49	10,11	1,82	0,17	9,62	1,67			
14	0,07	56,71	2,12	0,25	12,69	2,21	0,06	12,95	2,14	0,51	10,00	2,14	0,16	9,56	2,13			
15	0,03	51,19	2,34	0,31	11,76	2,28	0,08	11,97	2,29	0,54	9,40	2,25	0,16	8,90	2,27			
16	0,07	50,28	2,15	0,18	11,66	2,13	0,09	12,02	2,1	0,51	9,29	2,14	0,17	8,73	2,15			
17	0,06	47,66	2,23	0,07	9,88	2,49	0,02	11,77	2,16	0,17	9,05	2,17	0,11	7,98	2,31			
18	0,03	45,66	2,21	0,08	9,53	2,19	0,01	11,25	2,21	0,55	9,06	2,17	0,21	7,91	2,13			

Продовж. ДОД. Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
19	0,07	45,92	2,01	0,07	9,37	2,06	0,02	11,20	2,03	0,50	8,82	2,12	0,21	7,88	2,03			
20	0,10	45,78	2,03	0,02	9,81	1,93	0,00	11,45	1,98	0,51	8,40	1,87	0,18	8,25	1,93			
21	0,03	46,77	1,98	0,13	9,35	2,12	0,00	11,08	2,09	0,17	9,10	2,07	0,07	8,03	2,08			
22	0,04	45,92	2,06	0,12	9,28	2,04	0,00	11,28	1,99	0,12	8,91	2,06	0,13	8,05	2,02			
23	0,08	45,72	2,03	0,11	9,69	1,94	0,00	11,35	2,01	0,15	8,76	2,01	0,12	8,12	2			
24	0,07	39,66	2,23	0,07	8,50	2,21		9,83	2,24	0,15	8,82	2,24	0,12	6,98	2,25			
25	0,08	45,19	1,91	0,03	9,64	1,91		11,27	1,89	0,16	7,63	1,89	0,15	7,76	1,95			
26	0,04	40,29		0,05	8,45					0,12	8,77		0,08	8,67				
27	0,06	40,07%	2,09	0,01	8,32	2,11				0,05	7,74	2,09	0,08	8,58	2,1	0,18	20,20	
28	0,06	39,92	2,09							0,12	7,68	2,1	0,08	8,53	2,09	0,18	20,63	2,04
29	0,03	39,79	2,09							0,16	7,60	2,06	0,11	8,62	2,06	0,18	20,34	2,11
30	0,01	34,72	2,27							0,17	7,66	2,28	0,13	7,54	2,27	0,24	17,40	2,32
31	0,06	39,49	1,98							0,20	6,66	1,78	0,11	8,64	1,96	0,17	19,99	1,96
32	0,04	39,12	2,27							0,19	8,42	2,27	0,07	8,53	2,28	0,16	20,17	2,23
33	0,00	37,28	2,36							0,17	8,32	2,28	0,11	8,11	2,36	0,13	19,66	2,31
34	0,01	40,83	2,05							0,20	8,21	2,03	0,05	8,84	2,06	0,14	21,56	2,05
35	0,01	40,39	2,27							0,21	9,09	2,25	0,05	8,75	2,27	0,16	21,32	2,27
36	0,01	36,78	2,47							0,15	9,09	2,4	0,06	7,92	2,48	0,16	19,57	2,45
37	0,06	36,88	2,14							0,16	8,50	2,1	0,05	7,80	2,18	0,12	19,25	2,18
38	0,03	38,56	2,06							0,17	8,69	2,07	0,05	8,03	2,09	0,18	20,70	2
39	0,05	37,32	2,35							0,17	9,20	2,39	0,05	7,67	2,38	0,12	20,06	2,35
40	0,10	36,57	2,32							0,20	8,60	2,3	0,05	7,56	2,31	0,13	20,13	2,27
41	0,12	36,99	2,25							0,14	8,50	2,25	0,03	7,65	2,25	0,11	20,55	2,23
42	0,21	28,38	2,17							0,17	7,25	2,21	0,03	6,46	2,21	0,13	17,50	2,19

ДОДАТОК Г.6

Коефіцієнти доступності ЛП Lactulose за період дослідження 2017–2020 рр.

№ з/п	Дуфалак, сироп, 667 мг/1 мл 200 мл фл. № 1, Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди			Лактувіт®, сироп 3.335 г/5 мл фл. полімер. 200 мл №1, ТОВ «Юрія-Фарм»			Лактулоза, сироп 670 мг/мл банка. 200 мл №1, ТОВ «Технолог»			Біофлоракс, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ТОВ «ХФП «Здоров'я народу»			Медулак, сироп 667 мг/мл фл. 180 мл №1, АВС Фармацевтічі С.п.А, Італія			Номолакт, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПАТ «НВЦ «Борщагівський ХФЗ»			Нормазе, сироп, 10 г/15 мл по 200 мл фл, № 1, Л. Молтені і К. С.п.А., Італія			Лактунорм, сироп 670 мг/мл фл. 200 мл №1, ПАТ «ФФ Дарниця», Україна		
	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	28
1	0,03	2,54		0,58	2,07		0,0	0,94		0,12	1,27		0,17	2,67		0,43	1,36		1,26	1,89				
2	0,08	2,45	2,07	0,19	2,08	1,99	0,0	1,04	2,07	0,08	1,23	2,07	0,52	2,64	2,02	0,46	1,31	2,07	0,50	2,26	2,02			
3	0,13	2,25	2,18	0,54	2,02	2,05				0,06	1,12	2,18	0,25	2,55	2,07	0,09	1,18	2,23	0,53	2,07	2,19			
4	0,12	2,28	1,96	0,24	1,94	2,08				0,25	1,14	1,98	0,30	2,57	1,99	0,45	1,19	1,98	0,47	2,05	2,01			
5	0,44	2,29	1,91	0,54	1,94	1,9				0,20	1,11	1,95	0,28	2,51	1,95	0,70	1,38	1,64	0,52	2,0	1,95			
6	0,1	2,01	2,15	0,54	1,81	2,04				0,19	1,03	2,04	0,22	2,23	2,14	0,28	1,09	2,4	0,49	1,85	2,05			
7	0,49	2,06	1,86	0,54	1,8	1,9				0,18	1,05	1,87	0,24	2,22	1,91	0,41	1,09	1,91	0,51	1,89	1,86			
8	0,52	2,12	1,84	0,54	1,84	1,86				0,22	1,09	1,83	0,21	2,27	1,86	0,48	1,11	1,85	0,47	1,97	1,82			
9	0,12	2,01	2,01	0,56	1,79	1,96				0,22	1,06	1,96	0,23	2,12	2,03	0,50	1,08	1,97	0,49	1,99	1,88			
10	0,09	2,05	1,86	0,56	2,03	1,68				0,24	1,05	1,91	0,21	2,12	1,91	0,49	1,09	1,87	0,51	1,98	1,91			
11	0,17	2,03	1,92	0,56	1,99	1,93				0,17	1,05	1,91	0,20	2,1	1,91	0,49	1,06	1,96	0,48	1,95	1,94			
12	0,13	1,82	2,03	0,60	1,7	2,13				0,20	0,93	2,05	0,05	1,74	2,19	0,53	0,96	1,99	0,53	1,71	2,06			
13	0,19	2,03	1,89	0,68	2,09	1,72				0,17	1,03	1,91	0,00	1,98	1,87	0,50	1,18	1,72	0,63	2,09	1,73			
14	0,1	1,92	2,24	0,68	2,1	2,1				0,21	1,04	2,09	0,20	1,9	2,19	0,17	1,14	2,18	0,67	2,04	2,17			
15	0,13	1,76	2,31	0,32	1,93	2,3				0,18	0,96	2,28	0,26	1,72	2,34	0,50	1,12	2,15	0,68	1,89	2,28			
16	0,14	1,78	2,09	0,25	1,82	2,24				0,12	0,96	2,12	0,15	1,75	2,08	0,16	1,07	2,23	0,72	1,86	2,15			
17	0,13	1,75	2,15	0,34	1,78	2,15				0,22	0,92	2,2	0,25	1,59	2,33	0,23	1,05	2,15	0,32	1,76	2,23			
18	0,14	1,66	2,22	0,34	1,7	2,21				0,22	0,89	2,19	0,25	1,49	2,25	0,45	1,02	2,18	0,23	1,67	2,23			
19	0,09	1,71	1,97	0,25	1,68	2,05				0,23	0,88	2,04	0,25	1,48	2,03	0,49	1,10	1,87	0,59	1,71	1,98			
20	0,15	1,83	1,89	0,31	1,78	1,91				0,13	0,90	1,99	0,25	1,51	1,99	0,24	1,13	1,97	0,17	1,72	2,01			
21	0,09	1,8	2,06	0,19	1,93	1,87				0,12	0,88	2,07	0,00	1,75	1,74	0,20	1,13	2,02	0,22	1,72	2,02			
22	0,1	1,7	2,06	0,21	1,91	2,04				0,12	0,88	2,01	0,25	1,47	2,41	0,19	1,12	2,04	0,26	1,73	2,01			

Продовж. ДОД. Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
23	0,08	1,77	2,02	0,21	1,93	2				0,15	0,89	2,01	0,00	1,79	1,66	0,20	1,15	1,97	0,26	1,71	2,05			
24	0,1	1,5	2,29	0,21	1,68	2,23				0,12	0,76	2,27	0,00	1,55	2,24	0,27	1,01	2,21	0,25	1,45	2,28			
25	0,06	1,73	1,88	0,22	1,93	1,89				0,13	0,85	1,93				0,16	1,2	1,81	0,19	1,65	1,9			
26	0,14	1,37		0,28	1,8					0,13	0,92					0,11	1,13		0,29	1,38				
27	0,15	1,32	2,16	0,26	1,77	2,11				0,11	0,91	2,1				0,13	1,11	2,11	0,38	1,34	2,14			
28	0,17	1,35	2,06	0,37	1,8	2,05				0,17	0,91	2,09	0,01	1,46		0,14	1,10	2,09	0,23	1,33	2,1			
29	0,18	1,3	2,14	0,28	1,69	2,07				0,13	0,94	2				0,15	1,10	2,08	0,29	1,21	2,28			
30	0,28	1,09	2,36	0,29	1,54	2,33				0,15	0,83	2,25	0,03	1,27		0,07	0,96	2,28	0,33	1,03	2,32		0	
31	0,13	1,34	1,83	0,74	1,69	2,05				0,18	0,95	1,96	0,07	1,45	1,97	0,16	1,08	1,99	0,21	1,19	1,95	0,00	1,15	
32	0,04	1,29	2,34	0,73	1,42	2,67				0,12	0,96	2,22	0,08	1,44	2,26	0,15	1,08	2,25	0,09	1,13	2,32	0,15	1,14	2,27
33	0,11	1,39	2,09	0,78	1,3	2,45				0,12	0,9	2,37	0,08	1,39	2,33	0,19	1,05	2,32	0,44	1,30	2	0,14	1,12	2,28
34	0,13	1,49	2,09	0,65	1,4	2,09				0,12	1,0	2,05	0,03	1,51	2,06	0,16	1,14	2,06	0,29	1,38	2,11	0,11	1,22	2,07
35	0,1	1,44	2,32	0,58	1,37	2,31				0,10	0,99	2,27	0,06	1,48	2,29	0,13	1,12	2,29	0,06	1,31	2,38	0,11	1,18	2,32
36	0,05	1,42	2,28	0,55	1,23	2,49	0,0	0,89		0,10	0,9	2,47	0,06	1,35	2,47	0,15	1,02	2,47	0,19	1,23	2,39	0,11	1,10	2,41
37	0,09	1,41	2,16	0,29	1,2	2,2	0,0	0,87	1,64	0,07	0,88	2,19	0,05	1,33	2,19	0,16	0,99	2,2	0,05	1,20	2,19	0,14	1,08	2,18
38	0,07	1,47	2,06	0,29	1,22	2,12	0,0	0,9	1,39	0,08	0,91	2,1	0,07	1,36	2,09	0,15	1,02	2,09	0,10	1,33	1,95	0,14	1,11	2,1
39	0,12	1,43	2,34	0,27	1,18	2,34	0,01	0,86	0,32	0,11	0,86	2,38	0,06	1,3	2,38	0,15	0,97	2,38	0,12	1,29	2,34	0,14	1,06	2,38
40	0,11	1,41	2,31	0,37	1,17	2,29	0,14	0,86	0,1	0,10	0,85	2,3	0,07	1,28	2,31	0,15	0,96	2,31	0,14	1,28	2,28	0,14	1,05	2,29
41	0,17	1,38	2,33	0,40	1,19	2,24	0,09	0,87	3,45	0,11	0,9	2,16	0,08	1,3	2,24	0,15	0,97	2,24	0,10	1,13	2,59	0,14		
42	0,16	1,12	2,6	0,40	0,97	2,6	0,12	0,71	2,6	0,11	0,73	2,6	0,08	1,05	2,61	0,15	0,79	2,61	0,10	1,07	2,23	0,13		

ДОДАТОК Г.7

**Коефіцієнти доступності ЛП Ademetionine упродовж періоду моніторингу
2017-2020 рр.**

№ з/п	Гептрал, ліоф. 500 мг фл. № 5, Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина			Гепаметіон, ліоф. 400 мг фл., 5 мл, №5, ПАТ «Київмед-препарат», Україна			Адециклол, пор. 400 мг/5 мл фл. №5, Купфер Біотех, УАБ, Литовська Республіка			Геп-Арт®, ліоф. 400 мг фл. 5 мл №5, ПАТ «Фармак», Україна		
	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D	C _{lig}	Ca.s., %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	0,43	23,52										
2	0,38	21,30	2,20									
3	0,37	20,20	2,11									
4	0,37	20,79	1,94									
5	0,41	20,12	1,96									
6	0,42	18,65	2,05									
7	0,35	18,49	1,92									
8	0,52	18,75	1,87	0,04	8,38							
9	4,25	11,87	3	0,48	8,12	1,96	0,08	12,61		0,0	10,39	
10	0,02	18,11	1,25	0,08	7,96	1,94	0,08	12,59	1,90	0	10,23	1,93
11	0,03	18,25	1,89	0,09	7,92	1,91	0,03	12,77	1,87	0	10,14	1,92
12	0	15,22	2,18	0,47	6,86	2,1	0,08	10,61	2,19	0	8,66	2,13
13	0,18	15,22	1,71	0,5	7,80	1,86	0,04	12,59	1,78	0	8,66	1,86
14	0,14	18,80	2,26	0,44	7,76	2,12	0,02	12,18	2,18	0	9,85	2,14
15	0,09	17,61	2,3	0,53	7,17	2,29	0,02	11,37	2,26	0	9,70	2,26
16	0,08	16,19	2,14	0,51	7,11	2,13	0,01	10,96	2,19	0	9,06	2,14
17	0,22	15,96	2,17	0,13	6,75	2,22	0,03	10,14	2,28	0	8,96	2,17
18	0,53	15,55	2,11	0,5	6,57	2,17	0,04	10,94	1,96		8,71	
19	0,17	15,59	2,09	0,49	6,50	2,04	0,02	8,95	2,47			
20	0,21	15,08	1,92	0,49	6,72	1,96	0,04	11,16	1,62			
21	0,21	15,86	1,96	0,12	6,52	2,08	0,05	10,84	2,08			
22	0,19	16,21	2,06	0,11	6,44	2,05	0,03	10,73	2,04			
23	0,19	15,93	2,05	0,11	6,49	2,01	0,02	8,96	2,42			
24	0,18	15,69	2,24	0,17	5,78	2,17	0,02	7,76	2,24			
25	0,15	13,56	1,87	0,06	6,65	1,89	0,03	10,73	1,57		6,87	
26	0,17	15,71		0,12	5,99							
27	0,23	12,57	2,20	0,13	5,90	2,11						

Продовж. ДОД. Г.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
28	0,19	11,85	2,09	0,14	5,92	2,07						
29	0,16	11,77	2,16	0,13	5,91	2,08						
30	0,2	11,35	2,3	0,08	5,20	2,26						
31	0,23	9,78%	1,93	0,24	6,11	1,91						
32	0,25	11,38	2,23	0,45	5,75	2,39						
33	0,29	11,49	2,05	0,48	5,54	2,33						
34	0,3	12,59	2,08	0,45	6,06	2,05						
35	0,32	13,62	2,32	0,45	5,99	2,28						
36	0,29	13	2,48	0,47	5,46	2,46						
37	0,26	11,96	2,15	0,12	5,48	2,14						
38	0,23	11,97	2,03	0,12	5,66	2,08						
39	0,19	12,69	2,4	0,09	5,41	2,38						
40	0,28	12,03	2,36	0,11	5,33	2,31						
41	0,29	11,60	2,21	0,1	5,42	2,24						
42	0,32	11,96	2,22	0,1	5,41	2,2						

ДОДАТОК Г.8.1

Коефіцієнти доступності ЛП Ursodeoxycholic acid упродовж періоду спостереження 2017–2020 рр.

№ з/п	Укрлів® табл. 250 мг № 100, ТОВ «Кусум Фарм», Україна			Урсосан® капс. 250 мг № 100, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с., Чеська Республіка			Урсохол® капс. 250 мг № 100, ПАТ «ФФ «Дарниця», Україна			ПМС-Урсодіол табл. п/о 250 мг № 100, Фармасайнс Інк., Канада			Урсолів капс. 250 мг № 100, Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд			Урсолізін капс. 300 мг, № 100, Magic Фармасьютічі С.р.л., Італія		
	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D	C _{lig}	C _{a.s.} %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	0,00	14,80		0	29,50		0,51	14,35		0,11	19,30		0,50	13,69		0,10	23,05	
2	0,13	14,63	2,02	0	23,73	2,48	0,51	13,98	2,05	0,39	19,42	1,99	0,41	14,88	2,12	0,08	22,25	2,07
3	0	13,17	2,22	0,15	19,23	2,47	0,42	13,30	2,1	0,37	18,29	2,12	0,42	14,00	2,18	0,03	20,37	2,18
4	0,07	13,55	1,94	0,08	19,04	2,02	0,47	13,38	1,99	0,07	18,32	2	0,38	12,85	1,97	0,03	20,65	1,97
5	0,13	13,29	1,94	0,08	18,55	1,95	0,18	13,47	1,89	0,37	18,22	1,91	0,41	13,06	1,96	0,05	20,07	1,96
6	0,45	13,64	2	0,03	17,08	2,06	0,52	12,87	1,99	0,37	16,71	2,07	0,45	12,65	1,98	0,04	18,67	2,04
7	0,42	12,67	1,89	0,12	16,73	1,94	0,48	15,57	1,57	0,37	16,71	1,9	0,39	12,13	1,89	0,06	19,03	1,86
8	0,53	12,95	1,86	0,09	17,19	1,85	0,49	15,93	1,86	0,37	17,17	1,85	0,44	12,21	1,85	0	19,34	1,87
9	0,15	13,01	1,89	0,11	16,95	1,93	0,48	15,53	1,95	0,37	16,59	1,97	0,44	12,54	1,98	0,08	18,70	1,96
10	0,24	12,99	1,90	0,09	17,15	1,88	0,48	15,55	1,90	0,37	16,49	1,91	0,45	12	1,91	0,08	18,63	1,91
11	0,5	13,40	1,84	0,1	17,09	1,91	0,13	14,86	1,99	0,4	16,09	1,95	0,45	11,96	1,87	0,05	18,33	1,93
12	0,41	11,73	2,08	0,09	15,02	2,07	0,13	12,71	2,12	0,12	14,46	2,02	0,45	12,15	2,08	0,05	16,03	2,08
13	0,57	13,75	1,8	0,13	17,05	1,86	0,51	14,85	1,81	0,32	19,57	1,56	0,60	10,63	1,65	0,04	18,04	1,88
14	0,56	13,58	2,14	0,05	16,46	2,19	0,49	14,62	2,15	0,32	19,33	2,14	0,49	13,66	2,11	0,04	17,74	2,14
15	0,58	12,73	2,25	0,13	15,11	2,30	0,15	13,22	2,34	0,32	18,04	2,26	0,64	13,67	2,22	0,05	16,59	2,26
16	0,57	12,25	2,2	0,16	14,86	2,15	0,18	13,03	2,14	0,34	17,74	2,15	0,68	13,02	2,12	0,05	16,40	2,14
17	0,11	12,23	2,11	0,07	14,56	2,15	0,16	12,79	2,15	0,06	16,78	2,23	0	12,96	2,16	0	16,75	2,07
18	0,14	11,77	2,2	0,07	13,91	2,21	0,17	12,27	2,20	0,00	15,88	2,23	0,00	12,66	2,21	0,01	15,99	2,21

Продовж. ДОД. Г.8.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
19	0,18	12,78	1,86	0,03	14,23	1,98	0,18	12,18	2,04	0,02	15,98	2,01	0	12,08	2,03	0,02	15,92	2,03
20	0,69	13,39	1,93	0	14,80	1,94	0,18	12,49	1,97	0,38	17,39	1,86	0,14	12,04	2,02	0,11	16,32	1,97
21	0,19	13,19	2,05	0	14,30	2,09	0,16	12,34	2,05	0,04	16,69	2,11	0,16	12,06	2,05	0,01	17,05	1,89
22	0,12	13,06	2,04	0,03	14,79	1,95	0,17	12,15	2,05	0,04	16,37	2,06	0,1	11,90	2,05	0,01	16,72	2,11
23	0,24	13,41	1,97	0,03	14,88	2,01	0,17	12,31	1,99	0,08	16,49	2,01	0,16	11,72	2,02	0,02	17,19	1,97
24	0	10,46	2,48	0,04	12,84	2,25	0,14	10,99	2,17	0,1	14,18	2,25	0,13	10,15	2,24	0,05	14,83	2,25
25	0,26	10,72	1,66	0,07	14,67	1,9	0,13	12,49	1,91	0,1	16,25	1,9	0,12	12,11	1,82	0,06	18,17	1,77
26	0,14	12		0,15	11,60		0,22	10,98		0,01	15,54		0,13	10,72		0,06	16,14	
27	0,07	12,01	2,08	0,13	11,13	2,17	0,22	11,07	2,06	0,04	15,42	2,1	0,16	10,86	2,05	0,24	16,37	2,05
28	0,1	12,05	2,07	0,13	11,10	2,08	0,12	11,25	2,05	0,04	15,35	2,09	0,17	10,93	2,06	0,2	17,43	1,95
29	0,2	12,17	2,06	0,1	10,69	2,16	0,25	11,12	2,1	0,08	15,61	2,04	0,16	11,07	2,05	0,17	17,44	2,08
30	0,27	10,48	2,31	0,11	9,36	2,27	0,55	9,44	2,34	0,14	13,41	2,31	0,15	9,56	2,3	0	16,92	2,05
31	0,25	12,13	1,94	0,19	10,74	1,96	0,28	11,10	1,91	0,09	15,23	1,98	0,16	10,89	1,97			
32	0,24	12,11	2,25	0,11	11	2,19	0,28	11,11	2,24	0,07	15,09	2,27	0,11	10,77	2,27			
33	0,14	11,77	2,31	0,13	13,99	1,77	0,18	10,76	2,32				0,16	10,61	2,28			
34	0,12	12,81	2,07	0,14	15,19	2,07	0,17	11,56	2,09				0,28	12,44	1,92			
35	0,11	12,28	2,34	0,16	14,53	2,35	0,17	11,21	2,32	0,03	15,49		0,20	12,41	2,25			
36	0,1	11,18	2,47	0,16	13,26	2,46	0,19	10,28	2,45	0,03	14,10	2,47	0,14	11,74	2,38			
37	0,13	11,01	2,18	0,16	12,94	2,20	0,17	10,08	2,19	0,07	13,76	2,20	0,15	11,56	2,18			
38	0,12	11,49	2,06	0,14	13,55	2,05	0,13	10,47	2,07	0,04	14,25	2,08	0,13	11,99	2,07			
39	0,08	10,94	2,39	0,28	12,44	2,48	0,13	9,99	2,39	0,01	13,63	2,38	0,13	11,48	2,38			
40	0,14	10,87	2,29	0,1	12,73	2,22	0,14	9,85	2,31	0,05	13,38	2,32	0,14	11,29	2,31			
41	0,13	11,14	2,22	0,13	12,87	2,25	0,47	10,24	2,19	0	13,71	2,22	0,15	11,50	2,23			
42	0,11	11,17	2,2	0,12	12,80	2,21	0,15	9,99	2,26	0,19	13,76	2,19	0,15	11,44	2,21			

ДОДАТОК Г.8.2

Коефіцієнти доступності ЛП Ursodeoxycholic acid упродовж періоду спостереження 2017–2020 рр.

№ з/п	Урсомакс капс. 250 мг № 100, ТОВ «Фармекс Груп», Україна			Урсоност капс. 300 мг № 100, ОРГАНОСИН ЛАЙФСАЄНСИЗ (ЕФ ЗЕТ СІ), ОАЕ			Урсофальк капс. 250 мг № 100, Др. Фальк Фарма ГмбХ, Німеччина			Гринтерол® капс. тверд. 250 мг № 100, АТ «Гріндекс», Латвія			Холудексан капс. тверд. 300 мг № 100, УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія		
	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D	C _{lig}	C _{a.s.} , %	D
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	0,06	11,47		0,35			0,13	24,74		0,00			0,09	22,61	
2	0,05	11,16	2,05	0,33	21,67	2,16	0,11	24,51	2,06	0,09			0,08	21,87	2,07
3	0,03	11,32	2,16	0,01	20,08	1,96	0,05	21,96	2,17	0,08			0,35	20,26	2,16
4	0,05	10,66	1,93	0,41	20,49	1,89	0,05	22,27	1,97	0,00			0,37	20,46	1,98
5	0,05	10,40	1,95	0,44	20,65	2,05	0,1	22,07	1,95				0,37	20,17	1,93
6	0,06	9,72	2,03	0,4	19,14	1,9	0,1	20,47	2,04				0,39	19,23	1,99
7	0,04	9,77	1,89	0,17	19,12	1,91	0,11	20,56	1,89				0,03	18,93	1,93
8	0,04	10,07	1,84	0,15	19,00	1,97	0,11	21,23	1,84				0,35	19,21	1,87
9	0,03	9,79	1,96	0,45	18,35	1,88	0,13	20,68	1,96				0,35	18,93	1,93
10	0,05	10,21	1,82	0,43	18,53	1,8	0,23	21,30	1,91				0,01	18,79	1,92
11	0,04	10,74	1,81	0,37	19,55	2,12	0,11	21,36	1,93				0,35	18,91	1,89
12	0,19	9,23	2,11	0,39	16,76	1,82	0,12	18,83	2,13		11,22		0,38	16,40	2,09
13	0,17	12,26	1,59	0,46	19,44	2,17	0,10	22,37	1,85		14,44	3,28	0,38	18,36	1,89
14	0,16	12,70	2,04	0,49	18,97	2,22	0,08	22,26	2,14		13,96	2,19	0,33	19,09	2,03
15	0,18	11,13	2,41	0,13	18,03	2,16	0,11	19,94	2,26		13,01	2,25	0,46	18,51	2,18
16	0,19	11,04	2,13	0,12	17,66	2,12	0,05	20,16	2,14				0,09	18,10	2,16
17	0,29	10,93	2,13	0,46	17,62	1,96	0,2	19,35	2,17				0,07	17,34	2,2
18	0,18	11,57	2,00	0,57	18,95	1,97	0,11	17,96	2,21				0,44	17,04	2,15

Продовж. ДОД. Г.8.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
19	0,03	12,86	1,82	0,54	19,45	1,97	0,25	15,64	2,03				0,44	17,05	2,02
20	0,03	13,14	1,98	0,23	19,92	2,08	0,23	17,92	2,06				0,47	17,62	1,96
21	0,12	12,18	2,18	0,16	19,33	2,07	0,07	18,76	2,01				0,16	17,12	2,08
22	0	11,52	2,14	0,24	18,89%	1,98	0,05	18,59	2,24				0,13	16,97	2,04
23	0,12	12,26	1,9	0	19,27	2,54	0,09	18,96	1,89				0,13	17,07	2,01
24	0,18	9,71	2,45	0,14	14,70	1,65	0,07	16,42	2,22				0,13	14,84	2,23
25	0,15	11,00	1,92	0,06	18,96		0,10	18,71	2,36	0,12	11,46		0,13	17,01	1,89
26	0,08	10,35		0,09	17,12	2,1	0,03	16,37		0,24	10,56		0,13	15,46	
27	0,08	10,19	2,11		16,92		0,11	16,39	2,11	0,13	9,89	2,22			
28	0,09	10,19	2,08	0,19			0,13	17,14	2,09	0,17	10,00	2,06	0,16	15,99	
29	0,07	10,20	2,08	0,26	17,84%	2,35	0,16	17,12	2,07	0,12	9,74	2,14	0,14	16,02	2,07
30	0,07	8,81	2,3	0,2	15,05	1,89	0,09	14,92	2,28	0,40	9,70	1,99	0,16	13,82	2,30
31	0,08	10,38	1,91	0,19	17,90	2,36	0,12	16,96	1,96	0,34	11,38	1,92	0,18	15,64	1,99
32	0,03	10,34	2,26	0,13	17,02	2,53	0,1	16,70	2,27	0,50	11,55	2,21	0,14	15,40	2,28
33	0,04	9,75	2,38	0,13	15,14	2,09	0,09	16,26	2,37	0,29	12,46	2,08	0,11	15,03	2,30
34	0,04	10,70	2,05	0,11	16,28	2,32	0,08	17,68	2,05	0,28	13,12	2,13	0,12	16,02	2,11
35	0,02	10,58	2,27	0,12	15,76	2,45	0,09	17,30	2,27	0,25	12,88	2,29	0,17	15,78	2,28
36	0,02	9,66	2,46	0,13	14,43	2,18	0,14	15,76	2,47	0,11	12,19	2,37	0,17	14,34	2,47
37	0,02	9,47	2,19	0,16	14,21	1,98	0,12	15,47	2,19	0,19	12,69	2,06	0,18	14,05	2,19
38	0,04	9,76	2,09	0,07	15,40	2,4	0,07	16,52	2,08	0,12	13,21	2,07	0,17	14,72	2,05
39	0,09	9,35	2,38	0,12	14,63	2,24	0,13	16,02	2,38	0,09	13,12	2,29	0,15	13,90	2,41
40	0,04	9,29	2,29	0,22	14,90	2,21	0,15	15,58	2,31	0,07	12,96	2,3	0,13	13,65	2,32
41	0,04	9,36	2,26	0,11	15,37	2,24	0,21	15,76	2,24	0,05	13,18	2,24	0,13	13,74	2,26
42		9,37	2,21		15,13			15,76	2,2	0,13	13,57	2,14		13,92	2,17

ДОДАТОК Д.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор комунального
некомерційного підприємства
«Міська клінічна лікарня №1
Івано-Франківської міської ради»
Тарас Петрович Василик

« 29 » 06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.°О.; асист. Максименко О.°В.

4. Джерело інформації: Федяк І.°О., Максименко О.°В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

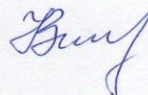
5. Ким і коли впроваджено: КНП «Міська клінічна лікарня №1 Івано-Франківської міської ради», травень-червень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в лікувальний процес з метою раціоналізації лікарського забезпечення хворих на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник директора
з медичної частини
лікар-терапевт вищої категорії



Я.°В. Кобиляк

ДОДАТОК Д.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства
«Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»
Гришук Остап Іванович



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в лікувальний процес з метою раціоналізації лікарського забезпечення хворих на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гастроентерологічного відділення,
лікар-гастроентеролог вищої категорії

О. П. Романів

ДОДАТОК Д.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор комунального
некомерційного підприємства
«Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»

Бринчук Остап Іванович



_____ 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в лікувальний процес з метою раціоналізації лікарського забезпечення хворих на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гастроентерологічного відділення
лікар-гастроентеролог вищої категорії

О. П. Романів

ДОДАТОК Д.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Рожко М. М.

« 19 » 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: Університетська клініка Івано-Франківського національного медичного університету, липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в лікувальний процес з метою раціоналізації лікарського забезпечення хворих на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Директор Університетської клініки ІФНМУ

доц. Семотюк М. М.

ДОДАТОК Д.5

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Рожко М. М.

« 19 » 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: Університетська клініка Івано-Франківського національного медичного університету, липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в лікувальний процес з метою раціоналізації лікарського забезпечення хворих на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Директор Університетської клініки ІФНМУ

доц. Семотюк М. М.



ДОДАТОК Д.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПП ФК «Здорова Родина»

Михайлюк Микола Ярославович

«29» _____ 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: ПП ФК «Здорова Родина», червень-липень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в практичну діяльність фармацевтів з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки та їх ускладнення. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Єрко Світлана Ярославівна

ДОДАТОК Д.7

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ «ІВА-ФАРМ»

Венгриян Іван Миколайович



« 26 »

07

2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: ТОВ «ІВА-ФАРМ», червень-липень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в практичну діяльність фармацевтів з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Директор ТОВ «ІВА-ФАРМ»

Венгриян І. М.

ДОДАТОК Д.8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ АПТЕКА

«ЦЕНТОРІЯ»

Самборська Ярослава Іванівна

« 16 » 08 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: ТОВ АПТЕКА «ЦЕНТОРІЯ», серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в практичну діяльність фармацевтів з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки та їх ускладнення. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

доц. Самборський О.С.

ДОДАТОК Д.9

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ПФ «МІФ»

Мороз Ірина Богданівна

« 19 »

Фірма

2021 р.



АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: ПФ «МІФ», липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в практичну діяльність фармацевтів з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки та їх ускладнення. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник відділу роздрібної торгівлі

Л. Я. Кудловська

ДОДАТОК Д.10

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ТОВ «БЕРЕГІНЯ ФАРМ»

Гузьо Дмитро Романович



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: ТОВ «БЕРЕГІНЯ ФАРМ», липень-серпень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень впровадженні в практичну діяльність фармацевтів з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим на цирози печінки та їх ускладнення. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

A large, stylized handwritten signature in black ink, which appears to be 'D. R. Guzko'.

ДОДАТОК Д.11

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакслюк І.П.

« 11 » червня 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології Івано-Франківського національного медичного університету
д. фарм. н., доц.

Федоровська М. І.

ДОДАТОК Д.12

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.П.

« 11 » 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ППТ Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології Івано-Франківського національного медичного університету
д. фарм. н., доц.

Федоровська М. І.

ДОДАТОК Д.13

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Вакалюк І.П.

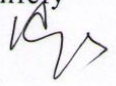
« 14 » 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра клінічної фармакології і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної фармакології і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

 Купновицька І. Г.

ДОДАТОК Д.14

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вацак І.П.

« 14 » червня 2021 р.



АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018..
3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
5. Ким і коли впроваджено: кафедра клінічної фармакології і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри клінічної фармакології і фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Купновицька І. Г.

ДОДАТОК Д.15

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.П.

« 12 » грудня 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М. М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М.Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Вірстюк Н. Г.

ДОДАТОК Д.16

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Закарлюк І.П.

« 16 » _____ 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018..
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М.Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології та внутрішньої медицини №3 імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Вірснюк Н. Г.

ДОДАТОК Д.17

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.П.

« 18 » 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини вул. Короля Данила, 15, Івано-Франківськ, 76000.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Міщук В. Г.

ДОДАТОК Д.18

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.П.

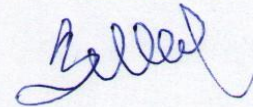
« 18 » 06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини вул. Короля Данила, 15, Івано-Франківськ, 76000.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.



Мішук В. Г.

ДОДАТОК Д.19

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.П.

« 22 » 06 * № 02010758 * 2021 р.
Україна

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
5. Ким і коли впроваджено: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Чернюк Н. В.

ДОДАТОК Д.20

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Вакалюк Г.П.

« 22 » 06 / 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018..
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Чернюк Н. В.

ДОДАТОК Д.21

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.Г.



_____ 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Пришляк О. Я.

ДОДАТОК Д.22

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
проф. Вакалюк І.М.

« 23 » червня 2021 р.

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету
д. мед. н. проф.

Пришляк О. Я.

ДОДАТОК Д.23

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., проф.,
Туманський В.О.

106 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О. В.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра управління та економіки фармації Запорізького державного медичного університету, травень 2021 р.

6. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень, заявлених у методичних рекомендаціях, використані у науково-освітній роботі кафедри та при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри
управління та економіки фармації
Запорізького державного
медичного університету
д. фарм. н.

Ткаченко Н.О.

ДОДАТОК Д.24

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., проф.,
Туманський В.О.



06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра управління і економіки фармації, Запорізького державного медичного університету, травень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень, заявлених у методичних рекомендаціях, використані у науково-освітній роботі кафедри та при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. завідувача кафедри
управління та економіки фармації
Запорізького державного
медичного університету
д. фарм. н.

Ткаченко Н.О.

ДОДАТОК Д.25

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Одеського національного
медичного університету
академік НАМН України
проф. В.М. Запорожан

2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету
д. фарм. н., професор

Л. М. Унгурян

ДОДАТОК Д.26

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Одеського національного

медичного університету

академік НАМН України

проф. В.М. Запорожан



« 25 » 06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету
д. фарм. н., професор

Л. М. Унгурян

ДОДАТОК Д.27

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
професор Інна ВЛАДИМИРОВА



» 06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра фармацевтичного менеджменту та маркетингу Національного фармацевтичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін фармакоекономічного циклу. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження:

д. фарм. н., професор кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу,
Заслужений діяч науки і техніки України

Лариса ЯКОВЛЄВА

Завідувач кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., професор

Володимир МАЛИЙ

ДОДАТОК Д.28

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
професор Інна ВЛАДИМИРОВА



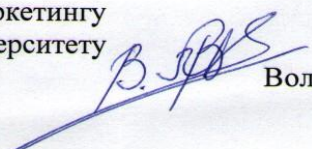
« 23 » 06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О. В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра фармацевтичного менеджменту та маркетингу Національного фармацевтичного університету, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисципліни «Фармацевтичний маркетинг та менеджмент». Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., професор



Володимир МАЛІЙ

ДОДАТОК Д.29

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
професор Інна ВЛАДИМИРОВА



06 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету, червень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою
організації та економіки фармації
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., професор

Алла НЕМЧЕНКО

ДОДАТОК Д.30

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету
професор Інна ВЛАДИМИРОВА



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра організації та економіки фармації Національного фармацевтичного університету червень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення освітнього процесу кафедри. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою
організації та економіки фармації
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., професор

Алла НЕМЧЕНКО

ДОДАТОК Д.31

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор
з наукової роботи

**АКТ УПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати клініко-економічної оцінки призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення.

2. Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. І.О.Федяк; асист. О.В.Максименко.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра організації і економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 2 червня 2021 р.

6. Ефективність упровадження: подані до впровадження положення методичних рекомендацій використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-освітнього процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації і економіки фармації
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д. фарм. н., професор

Б. П. Громовик

ДОДАТОК Д.32

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

д. мед. н., проф. Наконечний А. Й.



_____ 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: результати аналізу вітчизняного ринку лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирозі печінки та їх ускладнення.

2. Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. І.О.Федяк; асист. О.В.Максименко.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирозі печінки та їх ускладнення : метод. рек. Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра організації і економіки фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 2 червня 2021 р.

6. Ефективність упровадження: подані до впровадження положення методичних рекомендацій використані при формуванні інформаційного забезпечення науково-освітнього процесу кафедри.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації і економіки фармації
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д. фарм. н., професор

Б. П. Громовик

ДОДАТОК Д.33

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор
з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
проф. Кліщ І. М.



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І. О.; асист. Максименко О. В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І. О., Максименко О. В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін фармакоекономічного циклу. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедрою
управління та економіки фармації з технологією ліків
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. н., професор

Т. А. Грошовий

ДОДАТОК Д.34

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор
 з наукової роботи
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського
 проф. Кліщ І. М.



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О. В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І. О., Максименко О. В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, червень 2021 р.
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисципліни «Фармацевтичний маркетинг та менеджмент». Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедрою
 управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського
 національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
 д. фарм. н., професор

Т.°А. Грошовий

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи та інновацій

Національного медичного

університету ім. О.О. Богомольця

проф.

С. В. Земсков

2021 p.



АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, червень 2021 р. (Протокол навчально-методичного засідання кафедри №25 від 23.06.2021 р.)
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження:

доц. кафедри організації та економіки
фармації, доктор фарм. н.

Factor

Л.О.Гала

доц. кафедри організації та економіки
фармації, канд. фарм. н.

[Signature]

Н. В. Шолойко

ДОДАТОК Д.36

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
університету ім. О.О.Богомольця
проф. С. В. Земсков
«02» 07 2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».
- 2. Ким запропоновано:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.
- 3. Автори:** к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.
- 4. Джерело інформації:** Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.
- 5. Ким і коли впроваджено:** кафедра організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, червень, 2021 р. (Протокол навчально-методичного засідання кафедри №25 від 23.06.2021 р.)
- 6. Ефективність упровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження:

доц. кафедри організації та економіки
фармації, доктор фарм. н.

Гала

Л.О.Гала

доц. кафедри організації та економіки
фармації, канд. фарм. н.

Шолойко

Н. В. Шолойко

ДОДАТОК Д.37

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Вінницького національного

медичного університету ім. М. І. Пирогова

акад. НАМН України,

проф. В. М. Мороз



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворих на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Клініко-економічна оцінка призначеної фармакотерапії хворим на цирози печінки та підходи щодо її удосконалення: метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 41 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, червень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

д. фарм. н., професор

О. В. Кривов'яз

ДОДАТОК Д.38

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Вінницького національного

медичного університету ім. М. І. Пирогова

акад. НАМН України,

проф. В. М. Мороз



2021 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення».

2. Ким запропоновано: Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра організації та економіки фармації і технології ліків; вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

3. Автори: к. фарм. н., доц. Федяк І.О.; асист. Максименко О.В.

4. Джерело інформації: Федяк І.О., Максименко О.В. Маркетинговий аналіз лікарських препаратів для фармакотерапії хворих на цирози печінки та їх ускладнення : метод. рек. – Івано-Франківськ: ПП Голіней, 2021. – 47 с.

5. Ким і коли впроваджено: кафедра фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, червень 2021 р.

6. Ефективність упровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення процесу викладання дисциплін організаційно-економічного циклу для студентів фармацевтичного факультету. Ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

д. фарм. н., професор

О. В. Кривов'яз