

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять

для слухачів вторинної спеціалізації «Фармація»

Запоріжжя

2025

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № від « » 2025 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Галина Павлівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Малюгіна Олена Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Рецензенти:

Бурлака Богдан Сергійович – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Ткаченко Наталя Олександрівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

C51 **Смойловська Г. П.**

Фармацевтична технологія : навчальний посібник до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Фармація» / Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. – 210 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**» розроблений для підготовки до семінарських занять слухачів вторинної спеціалізації «Фармація» Навчальний посібник містить актуальну інформацію стосовно сучасних напрямків розвитку фармації: нанооб'єктів, ліпосомальних препаратів, гомеопатичних препаратів та дієтичних добавок. Увага приділена таблетованим лікарським формам та особливостям застосування препаратів у людей похилого віку.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2025.
© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень.....	8
Тема семінарського заняття 1. Сучасні напрямки використання наносистем. Наноматеріали та наноб'єкти. Ліпосомальні препарати.....	10
Тема семінарського заняття 2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток	44
Тема семінарського заняття 3. Геріатричні лікарські засоби: особливості застосування препаратів у людей похилого віку.....	87
Тема семінарського заняття 4. Гомеопатія як метод холістичної терапії. Фармацевтичне консультування при відпуску гомеопатичних лікарських засобів.....	136
Тема семінарського заняття 5. Дієтичні добавки в асортименті аптек.....	177

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Фармація» освітньої програми «Фармація» розроблено згідно з робочою програмою вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія», робочого навчального плану, затвердженого Вченою Радою ННПО ЗДМФУ (протокол №08 від 29.05.2024 р.) з урахуванням вимог професійного стандарту «Фармацевт», затвердженого Наказом ГО «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» від 23.03.2023 р. № 03-23.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» під час проходження фармацевтами вторинної спеціалізації «Фармація» є систематизація та вдосконалення професійних знань, вмінь та навичок, необхідних для успішного та кваліфікованого провадження фармацевтичної діяльності у сучасних умовах та пошуку науково та технологічно обґрунтованих, досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану, забезпечення населення та закладів охорони здоров'я лікарськими засобами та супутніми товарами, надання фармацевтичної допомоги.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є теоретичних понять, категорій, систем, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання та Стандартів належних практик.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 58 годин, з них лекційні заняття – 4 години, семінарські заняття – 10 годин, практичні заняття – 12 годин, самостійна робота – 32 години.

3. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти створення сучасних лікарських засобів. Нові технології у фармації та медицині						
Біофармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення лікарських засобів	6	2	2			2
Новітні технології у фармації та медицині	6	2		2		2
Разом за змістовним розділом 1	12	4	2	2	0	4
Змістовий розділ 2. Біофармацевтична та фармако-технологічна характеристика лікарських форм промислового виробництва						
Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування промислового виробництва	4		2			2
Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика твердих лікарських форм промислового виробництва: таблетки, капсули	4			2		2
М'які лікарські засоби для нашкірного застосування	2					2
Лікарські засоби для ректального та вагінального застосування	2					2
Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском	2					2
Лікарські засоби для парентерального застосування промислового виробництва	2					2
Вушні, назальні та оромукозні лікарські засоби промислового виробництва	2					2
Разом за змістовним розділом 2	18	0	2	2	0	14

Змістовий розділ 3. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання						
Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання	4		4			
Виготовлення лікарських засобів в умовах аптек	10					10
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску лікарських засобів у педіатрії та геріатрії	4		2	2		
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску косметичних засобів в умовах аптек	4		2			2
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску гомеопатичних лікарських засобів	4			2		2
Дієтичні добавки в асортименті аптек	2			2		
Разом за змістовним розділом 3	28	0	8	6	0	14
Усього за дисципліну:	58	4	12	10	0	32

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Сучасні напрямки використання наносистем. Наноматеріали та нанооб'єкти. Ліпосомальні препарати.
2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток
3. Геріатричні лікарські засоби, особливості застосування препаратів у людей похилого віку
4. Гомеопатія як метод холістичної терапії. Фармацевтичне консультування при відпуску гомеопатичних лікарських засобів
5. Дієтичні добавки в асортименті аптек.

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Фармація» містить матеріал до 5 семінарських занять. У структурі кожного семінарського заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що

розглядається. Наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (початковий контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із слухачами. Надається перевага стандартизованим методам контролю та оцінювання результатів навчальної діяльності: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних (практично-орієнтованих) завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо особа, що виконує завдання, набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 60%.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю. Підсумкова оцінка підготовки здобувача освіти базується на результатах оцінювання поточної діяльності та виражається за двобальною шкалою: «зараховано» або «не зараховано».

Перелік скорочень

AGS	– Американське геріатричне товариство;
CPG	– (антигомотоксичний) препарати-каталізатор;
CYP450	– система ферментів цитохрому P450;
FDA	– Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США
GMP	– Належна виробнича практика;
GRAS	– Generally Recognized as Safe, бактерії, визнані безпечними
GSP	– Належна практика зберігання (Good Storage Practice);
IPET	– Improved Prescribing in the Elderly Tool; Інструмент оцінки невідповідного призначення для осіб похилого віку;
IPG	– (антигомотоксичний) препарат-імуномодулятор;
MAI	– Medication Appropriateness Index;
MPG	– (антигомотоксичні) препарати мінеральної групи;
NaKMЦ	– натрій- карбоксиметилцелюлоза;
ODT	– таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині;
POM	– потенційно пропущені ліки;
PPG	– (антигомотоксичні) препарати рослинної групи;
АГТ	– антигомотоксичний;
АГТП	– антигомотоксичні препарати;
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВМС	– високомолекулярна сполука;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ДД	– дієтична добавка;
ДСК	– дорослі стовбурові клітини;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;

ЕСК	– ембріональні стовбурові клітини;
ЕЦ	– етилцелюлоза;
ІЧ	– інфрачервоний;
КМЦ	– карбоксиметилцелюлоза;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МСК	– мультипотентні стовбурові клітини;
МЦ	– метилцелюлоза;
НПЗЗ	– нестероїдний протизапальний засіб;
НТД	– нормативно-технічна документація;
ПАР	– поверхнево активна речовина;
ПАР	– поверхнево-активні речовини;
ПВП	– полівінілпіролідон;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ПНП, РІМ	– потенційно невідповідний препарат;
ПР	– побічна реакція;
ПСК	– плюрипотентні стовбурові клітини;
РМ	– регенеративна медицина;
ТСК	– тотипотентні стовбурові клітини;
УЗ	– ультразвуковий;
УСК	– уніпотентні стовбурові клітини;
УФ	– ультрафіолетовий;
ФП	– функціональний харчовий продукт;
ЦНС	– центральна нервова система;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

Тема семінарського заняття 1. Сучасні напрямки використання наносистем. Наноматеріали та наноб'єкти. Ліпосомальні препарати

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання фармацевтів про сучасні напрямки використання наносистем, наноматеріалів та наноб'єктів. Створити системне уявлення про ліпосоми, їх будову та застосування.

Контрольні питання:

1. Поняття про нанотехнології та наноб'єкти
2. Ліпосоми: класифікація та характеристика
3. Методи синтезу наночастинок. Виробництво ліпосом
4. Сучасні напрямки використання наносистем у фармації та медицині. Біофармацевтичні властивості ліпосомальних препаратів

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про нанотехнології та наноб'єкти

У загальному вигляді під терміном **нанотехнології** розуміють міждисциплінарні технології, які розроблені для об'єктів розмірами менш як один мікрон і дають змогу проводити дослідження, маніпуляції та обробку речовин у діапазоні розмірів від 0,1 до 100 нанометрів (1 нанометр — одна мільярдна метра). Сьогодні їх застосовують практично у всіх сферах життя — комп'ютерній техніці, інформаційних технологіях, сільському господарстві, медицині та фармації. Термінологія галузі ще не є у достатній мірі узгодженою, але запроваджена та постійно оновлюється і розширюється серія стандартів ISO, присвячена нанотехнологіям, що зараз налічує більш ніж 100 стандартів.

Стандарт ISO визначає *наноб'єкт* як дискретну частинку матеріалу з 1, 2 або 3 вимірами у нанорозмірі (у діапазоні від 1 нм до 100 нм).

Існує багато класифікацій нанооб'єктів на основі геометричних параметрів їх структури (табл. 1), складу, розподілу, форми структурних частин, походження тощо. Базово розрізняють такі нанооб'єкти, як наночастинки, нановолокна та нанопластины (рис. 1.1).

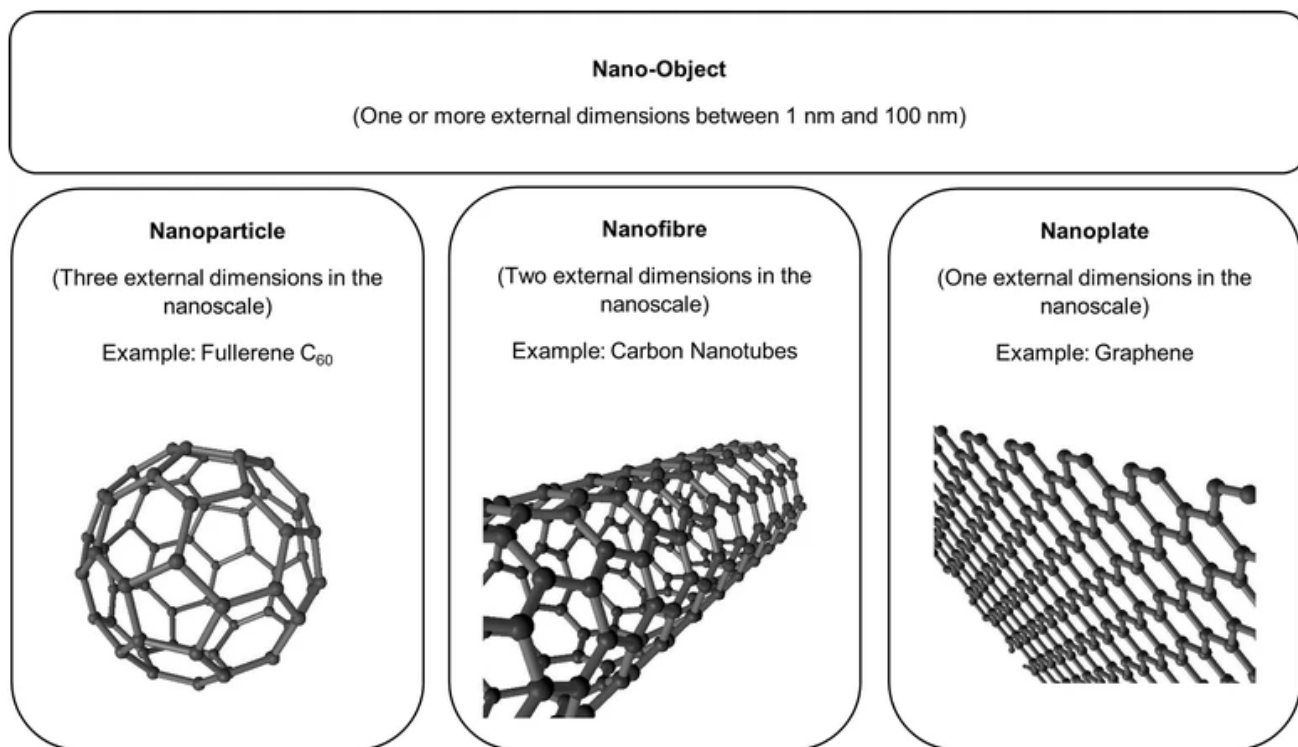
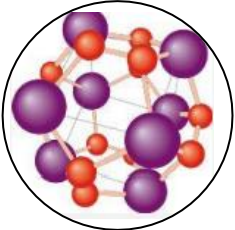
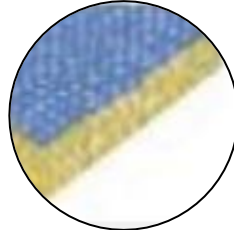
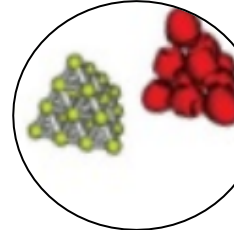


Рис. 1.1. Класифікація нанооб'єктів [джерело: 19]

За лінійними розмірами нанооб'єкти можуть розділятися на нуль-мірні, одновимірні, двовимірні та трьохвимірні (табл. 1.1). До нуль-мірних структур (0D) або *наноточок* відносять вільні і стабілізовані кластери, фулерени та ендофулерени, квантові точки. Одновимірні нанооб'єкти (1D) – це нанотрубки, нанострижні, нановолокна та нанострічки. Двовимірні (2D) структури представлені нанопластинами, тонкими плівками, адсорбційними та самозбірними моношарами, а також двовимірними масивами об'єктів, розміри яких знаходяться у нанорозмірному діапазоні. Тривимірні (3D) наноструктури об'єднують нанокомпозити та тривимірні самоорганізовані масиви нанооб'єктів та наночастинки й наночастинки в оболонці. Такі структури, як *фрактали* та *дендримери* вважають структурами проміжної розмірності.

Таблиця 1.1

Класифікація нанооб'єктів за геометричним принципом

Розмірність матеріалу	0D 0-мірний	1D 1-мірний	2D 2-мірний	3D 3-мірний
Характеристика об'єкта	Усі три розміри менше ніж 100 нм	Два розміри менше ніж 100 нм	Один розмір менше ніж 100 нм	Усі три розміри більше ніж 100 нм
Приклади матеріалів	Атомні кластери, наночастинки, фулерени, нанопорошки, квантові точки	Нанотрубки, нановолокна, квантові дроти	Наношарові покриття, наноплівки, квантові ями	Нанокристалічні покриття, об'ємну матеріали, наноккомпозити
Схематичне зображення				

[джерело: 28]

Наночастинки можуть бути розділені за їх формою, розміром та хімічною характеристикою.

Принципово можливим є розподіл наночастинок на органічні та неорганічні. *Неорганічні наночастинки* не містять у своєму складі атомів вуглецю та переважно складаються з металів та оксидів металів. Синтезувати можна наночастинки практично кожного металу. Наразі використовуються такі метали, як алюміній, кадмій, кобальт, мідь, золото, залізо, свинець та срібло, а також діоксид кремнію, оксид титану, оксид цинку та оксид алюмінію. Наночастинки оксидів металів мають вищу реакційну здатність та ефективність.

Також до неорганічних наночастинок відносять кварцеві частинки. *Керамічні наночастинки* – це такі неорганічні наночастинки, що складаються з неорганічних неметалевих матеріалів, які піддаються термічній обробці та охолодженню певним чином для надання їм певних властивостей. Вони можуть

бути різних форм, у тому числі аморфні, полікристалічні, щільні, пористі, порожнисті. Керамічні наночастинки відомі своєю термостійкістю та довговічністю і переважно використовуються як покриття, каталізatori тощо.

Напівпровідникові наночастинки мають властивості, подібні до металевих і неметалевих, такі як здатність поглинати і випромінювати світло тощо. Їх можливо застосовувати для виготовлення сонячних елементів, світлодіодів, у біовізуалізації та терапії раку.

Органічні наночастинки синтезують з органічних молекул розміром 100 нм або менше. До цього класу частинок відносяться міцели, ліпосоми, дендримери. Часто до органічних наночастинок включають *наночастинки на основі вуглецю*, але деякі автори виділяють їх у окрему групу. *Наночастинки на основі вуглецю та наноматеріали з них мають ряд перспективних напрямків застосувань, включаючи зберігання та виробництво енергії, очищення води, біологічне застосування, ін.* До такої групи наночастинок відносять графен і оксид графену, фулерени, вуглецеві нанотрубки, вуглецеві нановолокна тощо.

Також наночастинки можна поділити на власне наночастинки та нанокластери (нанокристали). До власне наночастинок відносять частинки розміром 5-100 нм, що складаються з 10^3 - 10^8 атомів, а до *нанокластерів* – частинки впорядкованої будови, часто впорядковані, розміром 1-5 нм (за іншими джерелами – до 2 нм або 1-10 нм), що містять до 1000 атомів. *Ниткоподібні та пластинчасті структури можуть містити набагато більшу кількість атомів і мати один або два лінійних розміри, що перевищують граничне значення, але їх властивості у певному напрямку повинні лишатися такими, що відповідають речовині в нанокристалічному стані.*

Для частинок, які мають складну форму та будову, як визначальний розглядають не лінійний розмір усієї частинки, а розмір її структурного елементу. Такі частинки часто називають наноструктурами і вони можуть перевищувати розміри 100 нм.

Наноструктура – структурна композиція із взаємозалежних складових частин, у якій хоча б одна є нанорозмірною областю.

З поняттям *наноструктури* нерозривно пов'язане поняття *наноматеріалу*, тобто матеріалу, що має внутрішню та/або поверхневу наноструктуру.

Відповідно до Законодавства України, термін «*наноматеріал*» означає природний, випадковий або виготовлений матеріал, який містить частинки у незв'язаному стані, або у вигляді сукупності, або у вигляді агломерату, та в якому у 50% або більшій кількості частинок один або більше зовнішніх розмірів перебувають у діапазоні 1-100 нм.

Як ясно з наведених визначень, *наноматеріал* – це не якийсь конкретний матеріал, а збірне поняття, яке поєднує у одну групу велику кількість різних за походженням, складом, будовою, властивостями матеріалів. Багато наноматеріалів – це складні мікро- і макрооб'єкти, які мають наноструктури на поверхні або в об'ємі. Наноматеріали можна класифікувати за різними ознаками. Поширеною є класифікація наноматеріалів за Siegel R.W., яка враховує структуру наноблоків, характер їх взаємодії, тип і структуру поверхні розподілу моноблоків.

У медицині широко застосовуються різні наночастинки («платформи на основі наночасток») - полімерні наночастинки, дендримери, полімерні міцели, полімеросоми, кон'югати полімер-ліки, ліпосоми, неорганічні наночастинки (металеві, кремнієві, квантові точки), білкові носії, біологічні наночастинки та гібридні наночастинки (рис. 1.2).

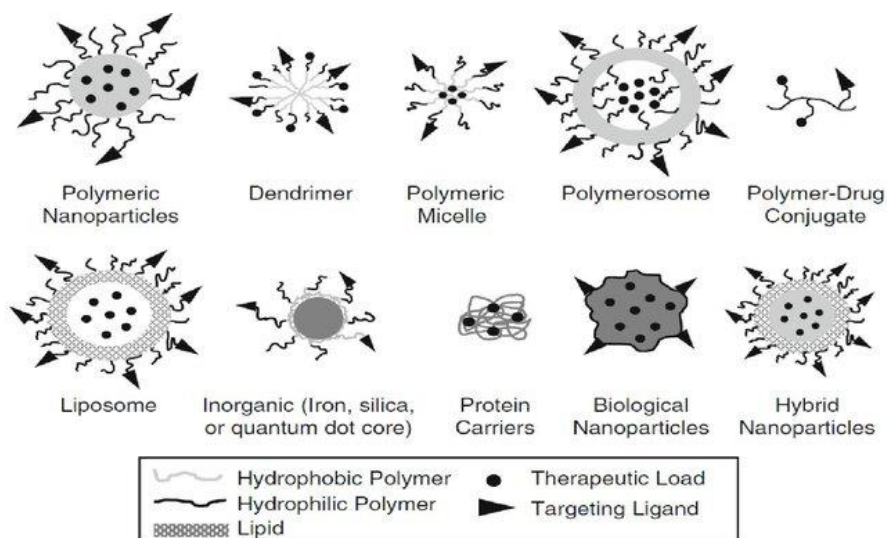


Рис. 1.2. Наночастинкові платформи для доставлення ліків [джерело: 3]

Ліпосоми: класифікація та характеристика

Першою наночастинковою платформою, що була використана у фармації як модель клітинних мембран, стали **ліпосоми** (1965 р.). У 1995 р. FDA надало дозвіл на використання першого препарату на основі наночастинок – ліпосомального доксирубіцину (Doxil®). В Україні аналогічний препарат представлений під торгівельною назвою «Дополо» - ліпосомальний концентрат для розчину інфузій, що містить 2 мг/мл доксирубіцину. Сьогодні ліпосомальні лікарські засоби пройшли довгий шлях від звичайних ліпосом до сучасних складних препаратів, навантажених новітніми хіміотерапевтичними засобами та нуклеїновими кислотами (Рис. 1.3)

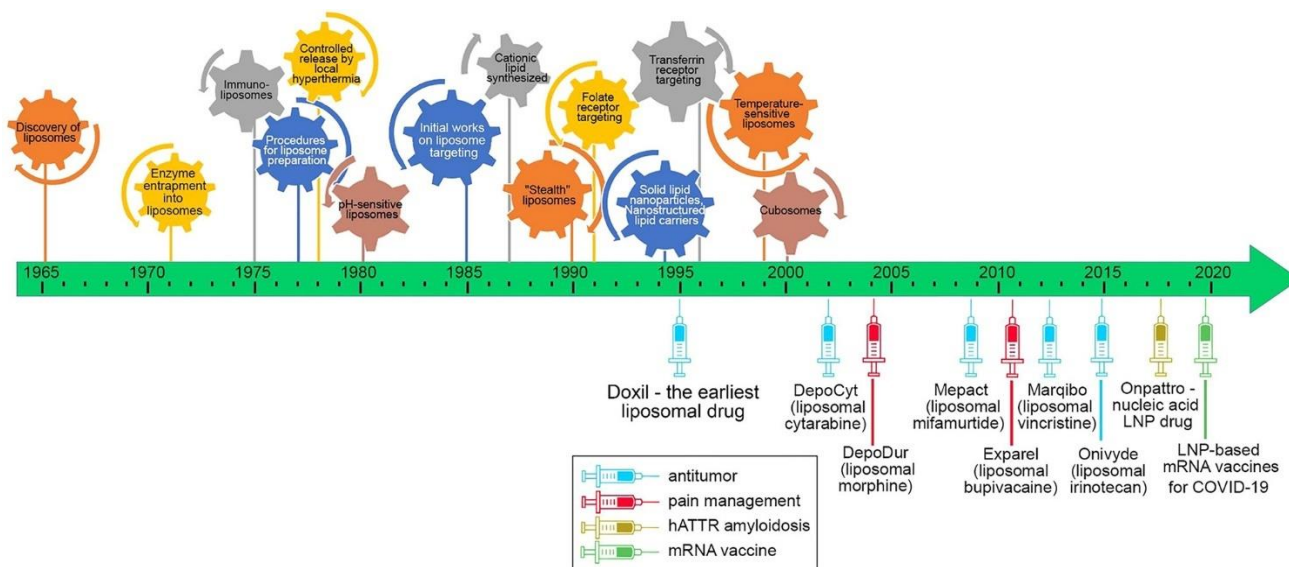


Рис. 1.3. Хронологія розвитку ліпосомальних препаратів [джерело: 15]

Ліпосомальні лікарські засоби – це такі лікарські засоби, які складаються із ліпосом, діючої речовини/речовин та інших допоміжних речовин, які вельми критичні для підтримання характеристик лікарського засобу.

Відповідно до ДФУ, **ліпосоми** – це везикули, що складаються із однієї або декількох ліпідних мембран. Усередині ліпосом знаходиться водний простір, в який можуть бути включені водорозчинні лікарські засоби, а в ліпідний бішар мембран – гідрофобні (рис. 1.4).

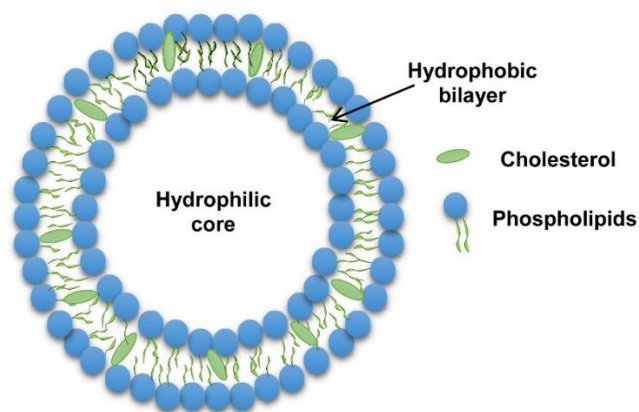


Рис. 1.4. Схематичне зображення ліпосоми [джерело: 18]

Ліпосоми мають кулясту форму та містять одну або кілька двошарових структур ліпідів, які самозбираються у водних системах. Двошарова ліпідна мембрана складається з амфіфільних ліпідів, кожна молекула яких має гідрофобний хвіст та гідрофільну голівку. Класичні ліпіди зазвичай базуються на гліцериноподібній молекулі як основі, до якої приєднуються молекули ліпідів «хвоста» та N-вмісна сполука в якості «голови».

Ліпосоми класифікують за розміром, складом, структурою та методом отримання тощо. ДФУ розділяє ліпосоми за структурним принципом – залежно від розміру та кількості ліпідних бішарів, що їх утворюють (рис. 1.5).

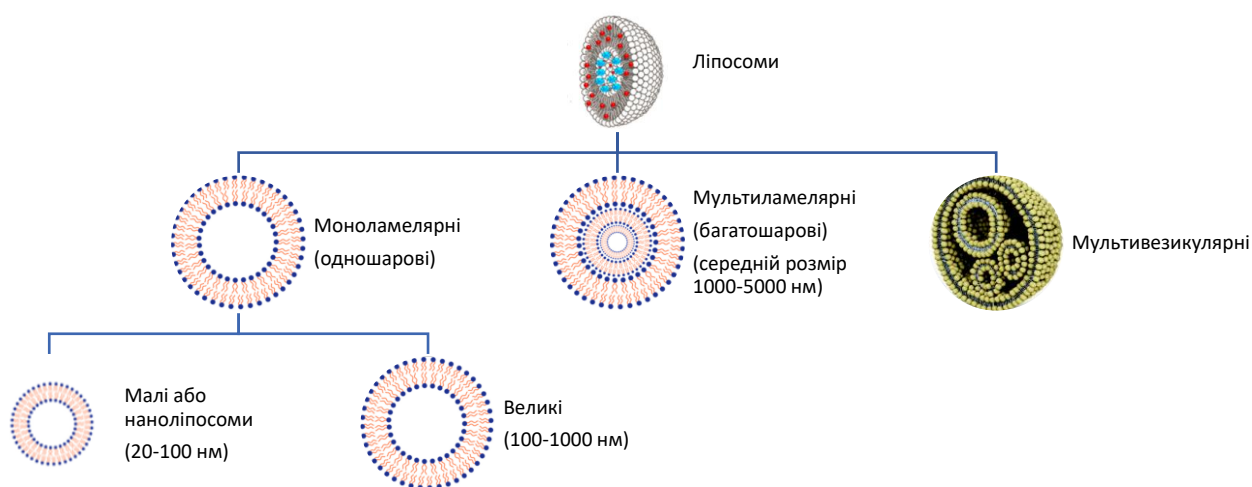


Рис. 1.5 Класифікація ліпосом за розміром та кількістю ліпідних бішарів (власна розробка з використанням зображень [джерело: 11, 12])

Наноліпосоми – це ліпосоми розміром від 20-30 до 100 нм, утворені експонтанною самоорганізацією фосфоліпідів, таких як фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерин і фосфатидилсерин тощо. Також окремо виділяють мультівезикулярні ліпосоми, які складаються з декількох ліпідних везикул, вміщених у внутрішній простір ліпосоми.

Залежно від складу, ліпосоми можна розділити на звичайні (немодифіковані) та різним чином модифіковані для отримання тих чи інших властивостей (рис. 1.6). Тому виділяють декілька поколінь ліпосом.

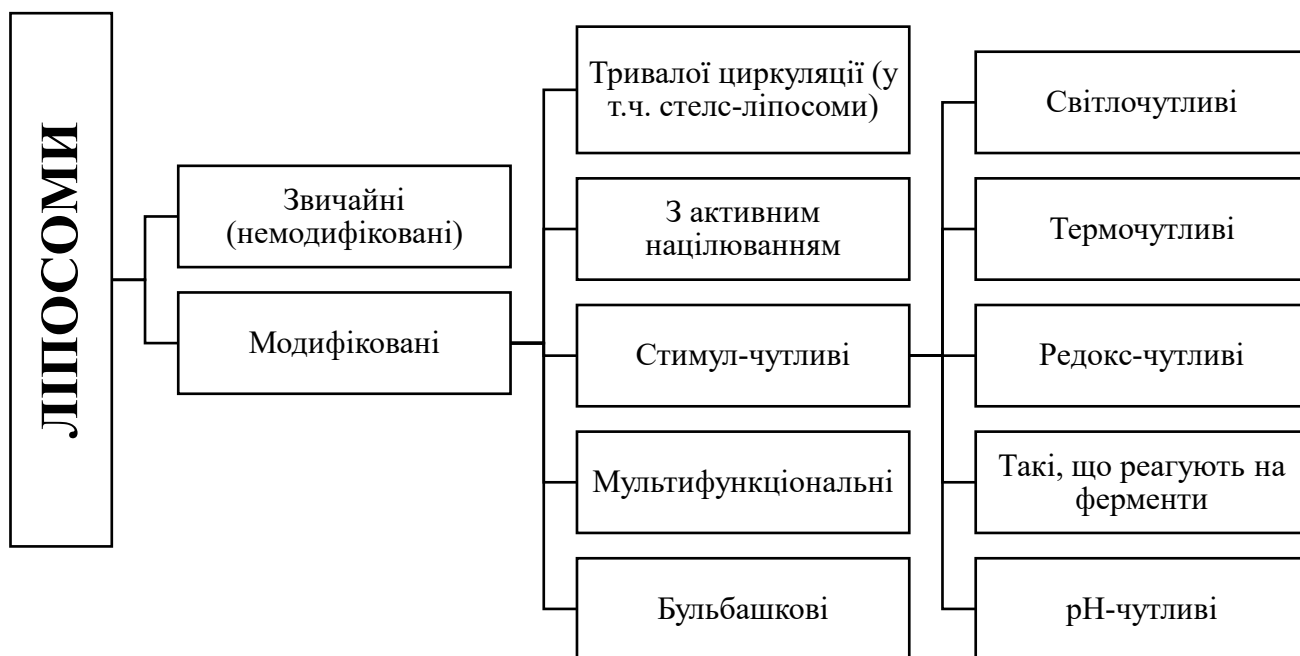


Рис. 1.6. Класифікація ліпосом за складом [джерело: власна розробка]

Звичайні (немодифіковані) ліпосоми – ліпосоми першого покоління, що синтезуються з природних або синтетичних фосфоліпідів. Для покращення плинності, зменшення жорсткості бішару та стабілізації може додаватися холестерин. Такі ліпосоми продемонструють відносно невеликий час перебування у кровообігу через вразливість до природних механізмів елімінації системою мононуклеарних фагоцитів.

Для збільшення періоду напіввиведення та стабільності *in vivo* ліпосоми трансформують і отримують *ліпосоми тривалої циркуляції (подовженої циркуляції)*, які відносяться до ліпосом другого покоління. Їх розроблення спрямоване на підтримання концентрації препарату в крові на належному рівні протягом тривалого часу та забезпечення накопичення у мішені. Ліпосоми тривалої циркуляції – це ліпосоми, поверхня яких вкрита інертними полімерними молекулами (олігосахаридами, глікопротеїнами, полісахаридами, синтетичними полімерами) та їх кон'югують з біосумісними полімерами, такими як поліетиленгліколь (ПЕГ). Такі корисні властивості ПЕГ, як знижена імуногенність і антигенність, покращена біосумісність, підвищена стабільність і покращене виведення, підтримують широке застосування ліпосом, покритих ПЕГ. Іншою корисною перевагою пегілювання є здатність приєднувати невеликі молекули, антитіла та пептиди. Пегільовані ліпосоми позначаються як *стелс-ліпосоми*, прикладом таких препаратів є Doxil®. Однак поряд зі значними перевагами, пегілювання має і певні недоліки, пов'язані зі впливом ПЕГ на клітинне поглинання ліків та подальший вихід з ендосом, зокрема утруднена взаємодія між лігандами та мішенню, погане поглинання клітинами тощо. Альтернативами ПЕГ є полівінілпіролідон, полівініловий спирт та інші.

Третє покоління ліпосом представлено *ліпосомами активного націлювання*, що містять у своєму складі фрагменти молекулярного розпізнавання, наприклад, пептиди, білки (у т.ч. антитіла) та білкові фрагменти, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, вітаміни. Активне націлювання дозволяє локалізувати дію лікарського засобу більш ефективно, зменшити необхідну дозу та небажані ефекти (у т.ч. токсичність).

Ліпосоми, що реагують на стимули, – інтелектуальні ліпосомальні системи, які демонструють швидке вивільнення корисного навантаження ліків за фізико-хімічними або біохімічними стимулами, такими як рН, температура, окисно-відновні потенціали, концентрації ферментів, ультразвук, електричні або магнітні поля. До їх складу включається компонент, який контролює стабільність та проникність ліпідного шару (Таблиця 1.2).

Таблиця 1.2

Основні типи стимул-залежних ліпосом

Тип ліпосом	Стимул	Принцип	Переваги
Світлочутливі	УФ, ІЧ або видиме випромінювання	Модифікація жирних ацильних ланцюгів фосфоліпідів світлочутливими групами	Контроль часу, експозиції, довжини хвилі, інтенсивності
Термочутливі	Нагрівання (радіочастотна або мікрохвильова абляція)	Для виготовлення використовуються ліпіди з температурою переходу 40-45°C	Вивільнення препарату в місцях з високою температурою
Редокс-чутливі	Активні форми кисню, пероксиди, гідроксильні радикали, синглетний кисень	Залежить від різниці окисно-відновних потенціалів між внутрішньоклітинним відновним простором і окислювальним позаклітинним простором, які виникають під час біологічної діяльності	Вивільнення у пухлинних клітинах
Такі, що реагують на ферменти	Протеази, амідази, естерази	На основі гідролізу амідів або складних ефірів ферментами протеази або естерази вивільняються навантажені ліки.	Зменшує несприятливі побічні ефекти токсичних ліків і забезпечує інкапсуляцію проліків
pH-чутливі	Зміна pH	Для приготування використовуються холестерилгемісукцинат або гліцери-3-фосфоетаноламін	pH-залежні властивості вивільнення

Четверте покоління ліпосом або тераностичні ліпосом одночасно доставляють терапевтичні агенти до певного місця та використовують візуалізацію чи діагностику. Наприклад, ліпосоми з магнітним націлюванням, які можуть досягати тканин, недоступних для везикул попереднього покоління, користуючись терапевтичними перевагами при церебральних захворюваннях.

«Бульбашкові» ліпосоми (ліпосоми, інкапсульовані в газі) - це новий тип ліпосом, перспективний для доставлення генетичного матеріалу та ліків.

Зокрема, гарні результати вони продемонстрували для інкапсуляції оксиду азоту та кисню. Ехогенні ліпосоми – це окремий спосіб застосування газоінкапсульованих ліпосом. *Ехогенні ліпосоми* – це акустично активні ліпосоми, які використовуються як ультразвукові контрастні речовини (мікроскопічні бульбашки газу відбивають діагностичні ультразвукові хвилі). Інтерфейс газ-рідина забезпечує великий розбіг у щільності та дуже ефективно відбиває звук. Мікробульбашки газу, інкапсульовані в ліпосоми, покращують медичне акустичне зображення. Вони відносяться до ліпосом 4 покоління, тому що можуть одночасно нести лікарський засіб (виконувати транспортну функцію ліпосом) та містити захоплений газ (повітря), який сприяє ехогенності. Такі ліпосоми також можуть містити специфічні ліганди та використовуватися для доставки ліків, вивільнення яких відбувається під впливом ультразвуку. Крім того, ехогенні ліпосоми пропонують додаткове терапевтичне застосування, наприклад доставку ліків під контролем ультразвуку і ультразвуковий тромболізис (сонотромболізис).

Методи синтезу наночастинок. Виробництво ліпосом

Сьогодні існує широкий спектр методів отримання наночасток і наноматеріалів. Звичайно їх розділяють на дві великі групи: підходи «згори вниз» та «знизу вгору» (рис. 1.7).

Підхід «**знизу вгору**» або **висхідний** також відомий як метод самозбирання (самозкладання). Він передбачає використання хімічних або фізичних сил, що діють на нанооб'єкти, для об'єднання «будівельних шарів» у функціональні структури. При цьому підході матеріали синтезуються від атомного та кластерного рівнів до наночастинок. До висхідних відносять золь-гель метод, (електро)прядіння (електроспінінг), хімічне осадження (CVD), піроліз і біосинтез та інші. Переважна більшість цих методів на сьогодні мають доволі низьку продуктивність. З висхідних підходів у окрему групу виділяють так звані «Зелені» методи».

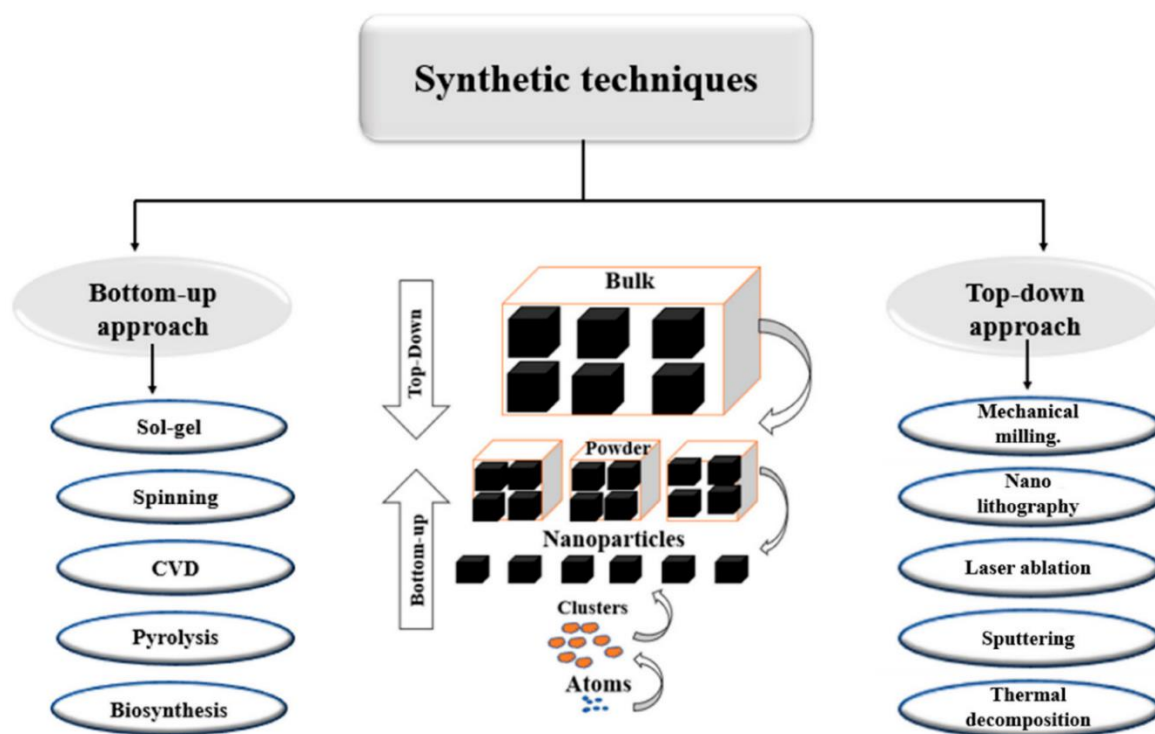


Рис. 1.7. Синтетичні підходи до наночастинок [джерело: 7]

Окремо слід зазначити такий метод отримання наноматеріалів, як *біосинтез* (рис. 1.8) – метод, за допомогою якого можна синтезувати безпечні для людини та навколишнього середовища наночастинок. Синтез наночастинок за допомогою біологічних систем є швидким, практичним та екологічно вигідним. Крім того, характеристики токсичності та розміру наночастинок можна налаштувати відповідно до застосування. Досліджувалось використання бактерій, актинобактерій, грибів (зокрема дріжджів), вірусів, мікроводоростей. Прикладами біосинтезованих наночастинок можуть слугувати екзополісахариди, наноцелюлоза та нанодроти.

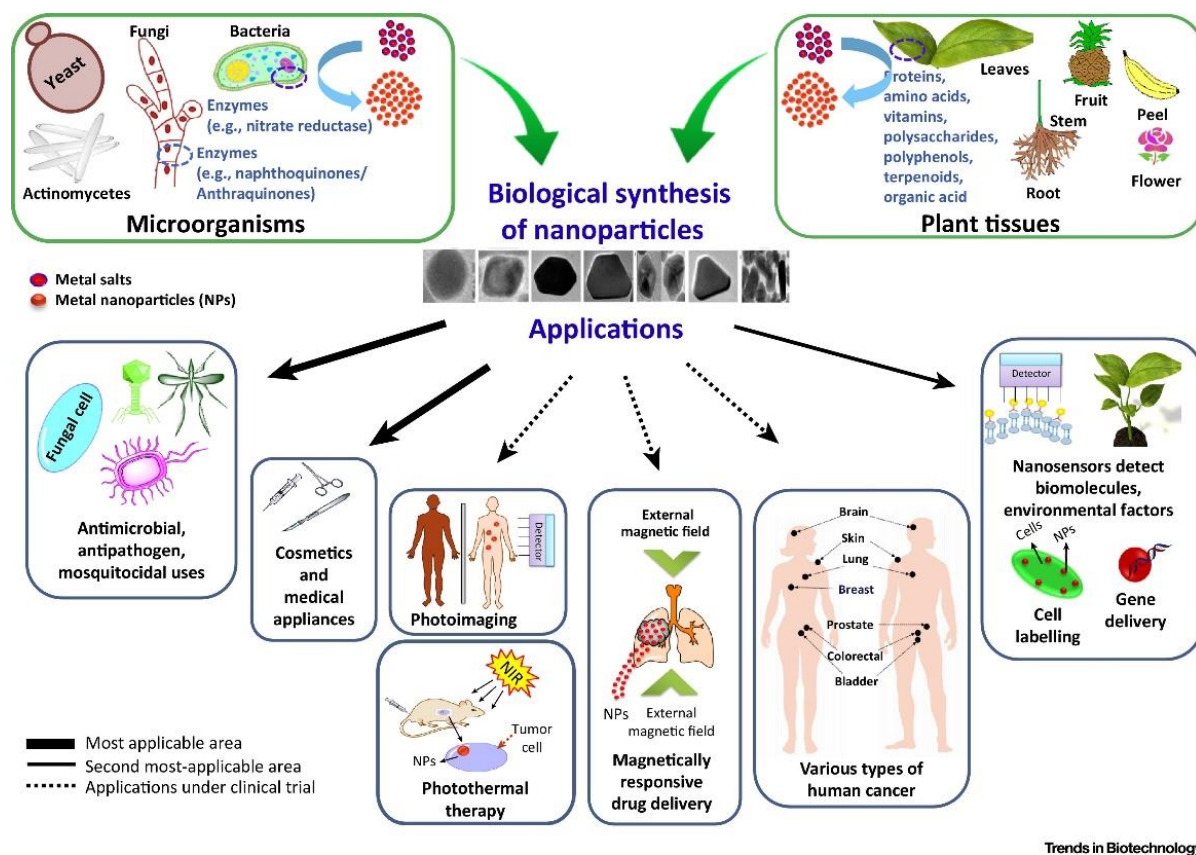


Рис. 1.8 Біологічний синтез і застосування металевих наночастинок у біомедицинській та екологічній сферах [джерело: 6]

Перевагами біосинтезу як метода отримання наночастинок є легкість культивування бактерій-продуцентів, можливість отримання органічних речовин з неорганічних внутрішньоклітинними шляхами, адаптація до зростаючих концентрацій речовин (наприклад, металів) у середовищі, чистота і нетоксичність методу. У той же час, недоліком методів є необхідність очищення первинного продукту від супутніх домішок, що потребує багато часу і не завжди можливе у потрібній мірі.

Низхідний (деструктивний, «зверху вниз», спадаючий) підхід передбачає руйнування матеріалу на його атомні будівельні блоки. Ці методи більш доступні, але не дозволяють отримати наночастинок складних форм та потрібного розміру. Загалом низхідні методи об'єднують механічне подрібнення (механічне фрезерування), нанолітографію, лазерну абляцію, напилення та термічне розкладання.

Методи отримання наночасток не обмежуються переліченими і часто залежать від структури як вихідного матеріалу, так і кінцевого продукту і бажаних властивостей.

Наноматеріали можуть використовуватися як у формі порошку (нанопорошки), так і у формі тонких плівок/покриттів з кристалічною або аморфною структурою, а також у вигляді матеріалів з пористою або щільною структурою, які складаються з дрібнодисперсних зерен.

В основу методів отримання наноматеріалів покладені фізичні або хімічні процеси, які розділяють на порошкові методи, методи отримання тонких плівок/покриттів, кристалізацію аморфних сплавів, методи інтенсивної пластичної деформації та комплексні методи.

Для отримання ліпосом можуть бути використані природні, напівсинтетичні або синтетичні ліпіди, які можуть розщеплюватися або не розщеплюватися в організмі. Іноді додають емульгатори, антиоксиданти, стабілізатори та інші речовини. Параметри, що визначають стабільність готового ліпосомального засобу – це ліпідний склад, розмір частинок, заряд і розподіл за об'ємом та інтенсивністю. Склад ліпідів суттєво впливає на такі характеристики ліпосом, як розмір частинок, жорсткість, текучість, стабільність та електричний заряд.

Натуральні (природні) фосфоліпіди складаються з гліцеринової одиниці, яка зв'язана з фосфатною групою і двома молекулами жирної кислоти. Іноді до фосфатної групи приєднана молекула холіну. Природні фосфоліпіди отримують з соєвих бобів та яєчного жовтка. До них відносяться фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозит, фосфатидилгліцерин, фосфатидна кислота. Такі ліпіди є менш стабільними, ніж синтетичні, через ненасичені зв'язки вуглеводневого ланцюга, але в той же час забезпечують високу проникність (фосфатидилхолін).

Синтетичні фосфоліпіди є модифікаціями неполярних і полярних областей природних фосфоліпідів, в основному на основі стеаринової/пальмітинової

жирних кислот. Модифікація забезпечує широкий асортимент таких сполук та їх властивостей.

Також можуть використовуватися стероїди, наприклад, холестерин. Зазвичай холестерин та β -ситостерол включають до мембран ліпосом у кількостях менше 30% для зменшення текучості мембрани, впливу на розмір частинок, дзета-потенціал тощо.

До складу мембрани ліпосом можуть включатися поверхнево-активні речовини для модифікації інкапсуляції та властивостей вивільнення. Введення ПАР збільшує здатність наночастинок до деформації. Основними ПАР, що використовуються у складі ліпосом є холат натрію, Span 60, Span 80, Tween 60, Tween 80. Нановезикули на основі ПАР (трансферсами) демонструють позитивні результати та збільшення трасепідермального потоку, що робить їх перспективними носіями для трансдермальної доставки ліків.

На сьогодні існує велика кількість підходів до виробництва ліпосом (рис. 1.9). Метод приготування ліпосом є важливим фактором, що впливає на структуру та розмір ліпосом. Ліпідний синтез *in situ* та утворення ліпосом самоскладанням дозволяють отримати ліпосоми різного розміру. Ліпосоми також можуть бути отримані регідратацією висушених ліпідних плівок. Розмір ліпосом можна добре контролювати за допомогою фільтрації, а для зменшення може бути використана ультразвукова обробка. Також можуть бути застосовані протеоліпіди. Ліпосоми також можуть бути утворені всередині великих ліпосом. Загалом методи отримання ліпосом можна розділити на звичайні (традиційні) та новітні; методи механічного диспергування, дисперсії розчинника та методи видалення детергенту, з активним та пасивним завантаженням діючої речовини.

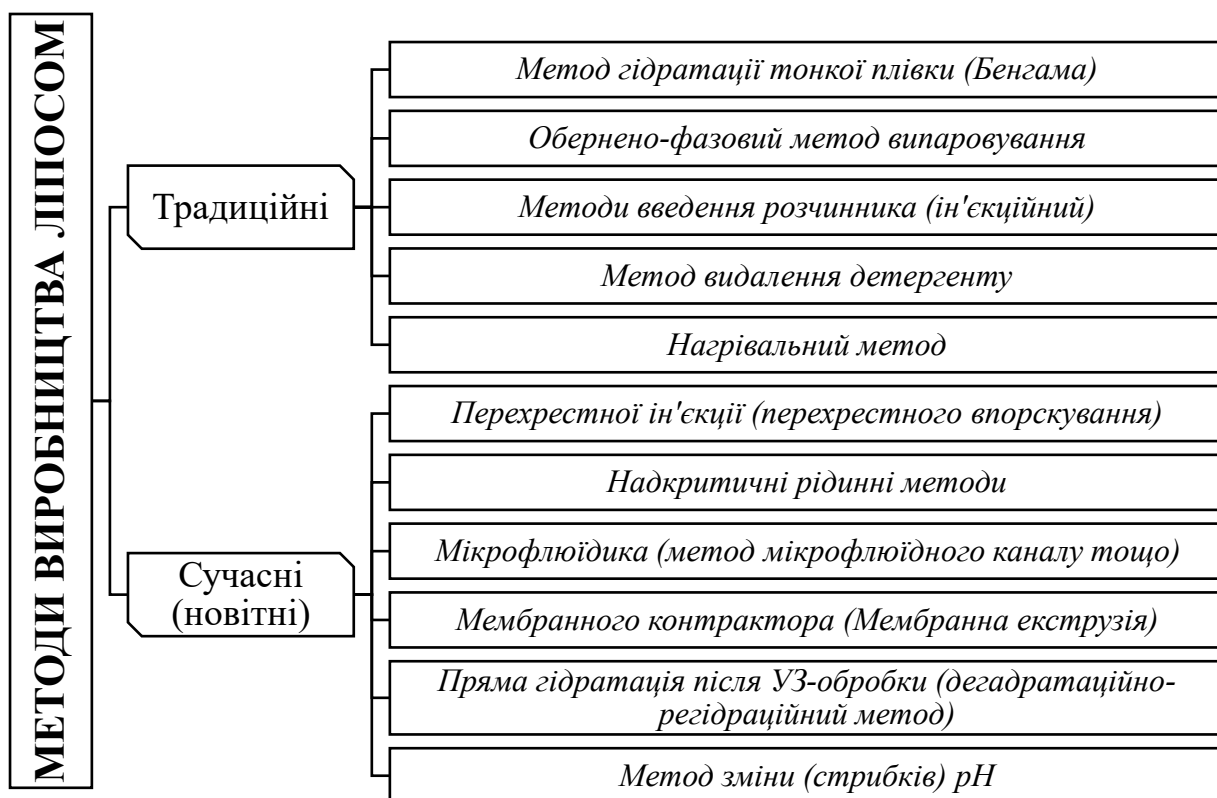


Рис. 1.9. Методи виробництва ліпосом [джерело: власна розробка]

Наприклад, для приготування ліпосом *методом Бенгама (тонкоплівкової гідратації)* (Рис. 1.10) ліпіди та гідрофобний препарат розчиняють у органічному розчиннику в круглodonній колбі. Потім розчинник обережно випаровують при зниженому тиску для створення тонкої плівки. Отриману тонку плівку гідратують водним буферним розчином при вищій температурі переходу (T_m) використаного ліпиду. Цей розчин може містити гідрофільні ЛР для завантаження у водне ядро ліпосом. Швидкість гідратації визначає ефективність інкапсуляції ліків. Чим повільніша швидкість гідратації, тим вище ефективність інкапсуляції. Розмір ліпосом, тип пластинчастості та розподіл частинок можна контролювати екструзією через полікарбонатні мембрани з певним розміром пор або використанням ультразвукової ванни чи зонда.

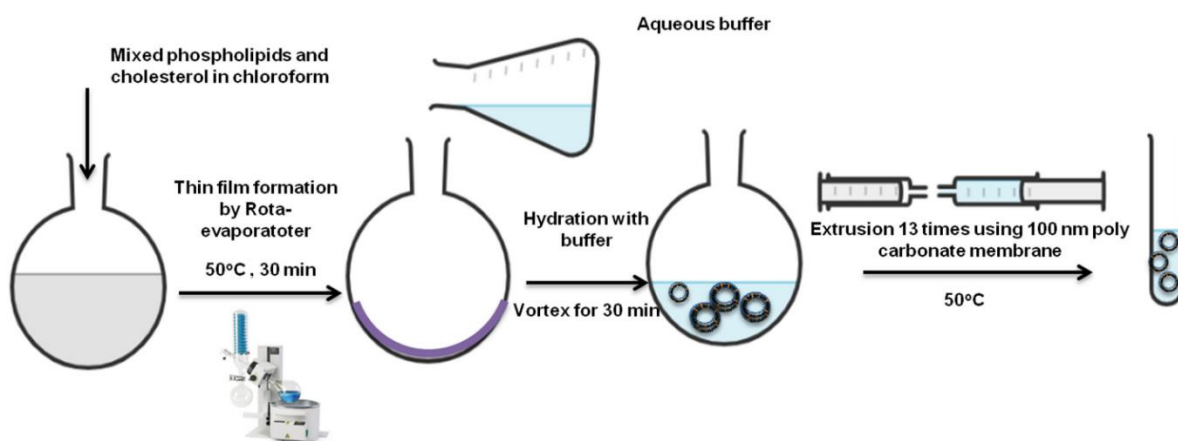


Рис. 1.10. Приготування ліпосом за допомогою тонкоплівкової гідратаційної екструзії (за Бенгамом) [джерело: 18]

Обернено-фазовий метод випаровування є альтернативою методу тонкоплівкової гідратації та полягає в утворенні емульсії вода-в-олії. Спочатку ліпіди розчиняють в органічному розчиннику, який потім змішують з водним буфером, що містить гідрофільний препарат. Органічний розчинник випарюють (на роторному випарнику при зниженому тиску), що призводить до утворення ліпідних везикул, диспергованих у водному розчині. Цей метод підходить для молекул з високою молекулярною масою, але обмежується їх властивостями (пептиди можуть піддаватися денатурації органічним розчинником та ультразвуком).

Гомогенізація ліпосом після виробництва досягається техніками екструзії та обробки ультразвуком. Також однорідні за розміром ліпосоми можуть бути отримані за допомогою мікрофлюїдних методів. Метод екструзії забезпечує стабільні ліпосоми з більшою ефективністю інкапсуляції порівняно з обробкою ультразвуком. Обробка ультразвуком зазвичай створює малі моноламелярні ліпосоми (наносоми), а також може розщепити або гідролізувати інкапсульовані ліки та/або ліпіди. Обробка ультразвуком за допомогою зонда може піддавати суспензії ліпосом потенційному забрудненню металом.

Безпосередньо введення активної речовини (*завантаження або навантаження ліпосом*) може здійснюватися як активним, так і пасивним шляхом. *Пасивне навантаження* передбачає захоплення лікарського засобу під

час формування ліпосоми відповідно гідрофільного препарату у ядрі під час формування ліпідного бішару, а гідрофобного – у складі самого бішару. Основними проблемами такого підходу є дестабілізація бішару ліпосом через включення АФІ, високого співвідношення ліків та ліпідів і швидкого вивільнення ліків. Частково проблема може бути вирішена підвищенням розчинності гідрофобних ліків у воді через утворення комплексу з циклодекстрином, який може бути введений у ядро ліпосоми. *Активне навантаження* (дистанційне чи віддалене навантаження) забезпечує високоефективну інкапсуляцію хіміотерапевтичних ЛЗ. При цьому підході ліки завантажуються в попередньо сформовані ліпосоми за допомогою різниці рН та/або іонних потенціалів між ліпосомальними двошаровими мембранами. Успіх активного завантаження обумовлюється розчинністю препарату у воді та наявністю у його складі групи, яка може іонізуватися. Розроблене інтраліпосомальне активне навантаження гідрофобними препаратами, яка дозволяє гідрофобним препаратам накопичуватися в ядрі ліпосом після створення везикул. Перевагою методу є можливість завантаження препаратів незалежно від умов приготування ліпосом.

Загалом, ліпосоми вважаються помірно нестабільною колоїдною системою. У той же час, до лікарських ліпосом зазвичай висувається вимоги стабільності протягом щонайменше 2х років (хімічна стабільність, фізична стабільність, безпечність, фармакологічні та інші властивості). Фізична стабільність тісно пов'язана зі здатністю ліпосом до агломерації та агрегації, тому що злиття та руйнування ліпосом може призвести до витоку ліків та втрати лікувальної активності. Хімічна стабільність ліпосом у першу чергу пов'язана зі стабільністю ліпідного компонента, який вразливий до окисно-відновних реакцій (стимулюються світлом, іонами металів, температурою). Хімічна деградація призводить до зміни проникності ліпідної мембрани та втрати терапевтичної ефективності. Крім того, взаємодія між препаратом та фосфоліпідами також може впливати на хімічну стабільність ліпосом.

Ліпосоми часто є нестабільними у водному розчині, тому можуть випускатися продукти, піддані ліофілізації. Для збереження стабільності цих продуктів можуть додаватися наповнювачі (маніт, лактоза тощо), буфери (цитрат, фосфат тощо), стабілізатори (сахароза, лактоза, глюкоза, сорбіт, гліцерин, ПЕГ), регулятори для контролю осмотичного тиску (сахароза, маніт, гліцерин) та інші.

Важливим також є контроль мікробної стабільності – для парентеральних препаратів критична стерильність (асептичність) та апірогенність, а продукти життєдіяльності мікроорганізмів часто мають руйнівний вплив на ліпосоми. Методи стерилізації ліпосом повинні бути компромісом між інактивацією мікроорганізмів і деградацією ліпосомального продукту. Методи стерилізації не повинні впливати на фізичні та хімічні характеристики ліпосомального препарату та повинні бути руйнівними для мікроорганізмів. Найпоширенішим методом досягнення стерилізації невеликих ліпосом є фільтрація за допомогою стерильної полікарбонатної мембрани з відповідним розміром пор в асептичних умовах, але він не підходить для великих ліпосом. Існують інші методи стерилізації ліпосом, наприклад, автоклавування, стерилізація під високим тиском з використанням газоподібного азоту, обробка етиленоксидом, УФ-стерилізація, γ -опромінення та техніка щільного газу. Однак умови, необхідні для цих методів стерилізації, можуть бути шкідливими для стабільності ліпосомальних препаратів.

Сучасні напрямки використання наносистем у фармації та медицині. Біофармацевтичні властивості ліпосомальних препаратів

Завдяки своїм розмірам та фізико-хімічним характеристикам, наночастинки знайшли широке застосування практично у всіх сферах життя. Вони є привабливими для застосування у медичній та фармацевтичній промисловості для доставлення ліків, діагностики, тканинної інженерії, вироблення протимікробних засобів.

Перевагами наночастинок можна назвати:

1. Невеликий розмір. Зазвичай розмір наночастинок лежить у діапазоні 1-100 нм, що дозволяє проходити крізь біологічні бар'єри та досягати внутрішньоклітинних цілей (цілеспрямована доставка ліків).

2. Велика площа поверхні. Наночастинки мають велике відношення площі поверхні до об'єму, що дозволяє їм взаємодіяти з біологічними системами та переносити значні навантаження ліків або засобів візуалізації.

3. Поверхня наночастинок може бути модифікована для контролю їх взаємодії з біологічними системами. Наприклад, шляхом введення до її складу (прикріплення) «націлювальних» лігандів чи нанесення захисних покриттів.

4. Націлювання. Наночастинки можуть бути створені для вибіркового націлювання на певні тканини, клітини, внутрішньоклітинні компоненти, що підвищує ефективність та безпечність доставлення ліків або візуалізації.

5. Біосумісність. Наночастинки можуть бути сконструйовані таким чином, щоб бути біосумісними з біологічними системами, що знижує ризик токсичності та імунних реакцій. Такі наночастинки можуть використовуватися для доставлення ліків, візуалізації та тканинної інженерії.

6. Магнітні властивості. Деякі наночастинки, такі як наночастинки оксиду заліза, демонструють магнітні властивості, тому вони можуть бути використані для візуалізації або як терапевтичні агенти.

7. Стабільність. Наночастинки, наприклад металоорганічні каркаси, демонструють високу стабільність за різних біологічних умов та умов зберігання, що дозволяє довгострокове зберігання та транспортування.

8. Регульовані оптичні властивості. Наночастинки, наприклад золота або срібла, демонструють унікальні оптичні властивості, які можна регулювати, змінюючи розмір або форму частинок, що робить їх корисними для візуалізації та зондування.

Багато різних наночастинок використовується для діагностики, зокрема для виявлення онкологічних захворювань. Застосування наночастинок на основі металів та їх оксидів для візуалізації окремих здорових та патологічно змінених органів та тканин є перспективним напрямком діагностики. Так, наночастинки

оксиду заліза використовувалися як контрастна речовина для магнітно-резонансної томографії (МРТ), а наночастинки золота здатні накопичуватися у певних злоякісних пухлинах. Також використовуються квантові точки, вуглецеві нанотрубки, парамагнітні наночастинки, ліпосоми. Ряд наночастинок використовується у передових методах високоспецифічного виявлення ДНК та білку. Завдяки застосуванню наночастинок для діагностики, досліджуються такі підходи, як діагностика і лікування на основі генетичного профілю пацієнта, визначення біосумісності, кінетики *in vivo*, ефективність націлювання на пухлини тощо, які відкривають широкі перспективи для розвитку терапії раку.

Перспективним є застосування наночастинок у галузі тканинної інженерії. Окремі наночастинки здатні допомогти стимулювати ріст та відновлення тканин і органів. Наприклад, наночастинки діоксиду титану в експерименті довели свою здатність стимулювати ріст клітин кісткової тканини, а з вуглецевих нанотрубок формують каркаси для росту кісток.

Широко досліджуються можливості наночастинок у галузі створення нових лікарських засобів. На сьогодні у світі випробувано у клінічних умовах більш ніж 1500 різних наномедичних продуктів на основі ліпосом, наночастинок альбуміну, полімерних міцел, магнітних та інших наночастинок. На фармацевтичних ринках представлена доволі велика кількість таких продуктів. Наночастинки як носії у системах доставлення ліків дозволяють досягти цілеспрямованого транспорту препарату до органу або клітини-мішені, забезпечити контрольоване вивільнення АФІ як стимульоване дифузією, так і таке, що реагує на стимули (рН-залежне, чутливе до ферментів, термо- та світлочутливе). Наночастинки можуть також слугувати вектором-переносником для доставлення терапевтичних генів (рис. 1.11).

Магнітні наночастинки використовуються для клінічної терапії, поєднуючи магнітну гіпертермію (протиракова терапія, коли температура пухлини підвищується для знищення ракових клітин і підвищення ефективності інших методів лікування) з хіміотерапією. До того ж супрамагнітні частинки

можуть бути візуалізовані за допомогою МРТ та керовані градієнтом магнітного поля. Зокрема перспективним є напрямок розробки *магнітоліпосом*.

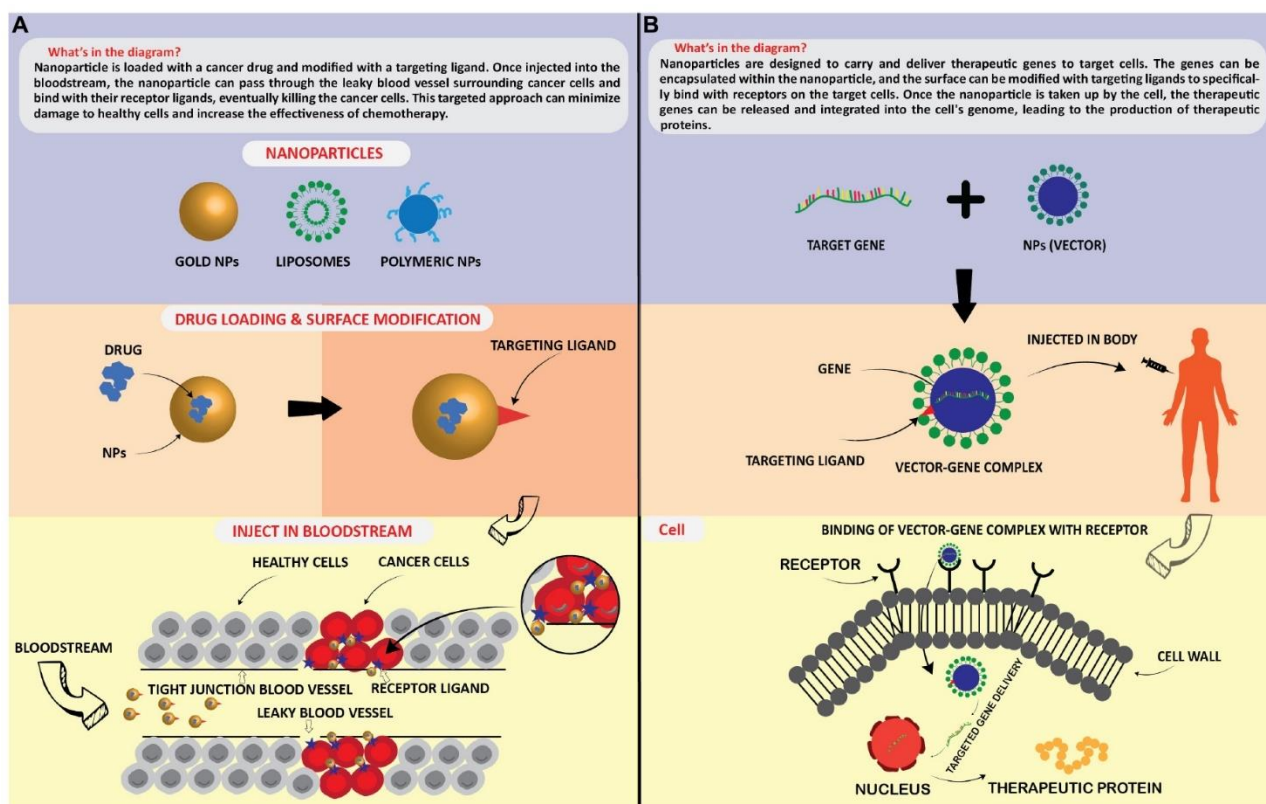


Рис. 1.11. Застосування наночастинок у терапії: А - цільова доставка ліків, В - генна терапія [джерело: 5]

Здатність накопичуватись у окремих типах пухлин продемонстрували наночастинок срібла та золота. Також для терапії раку досліджувались наночастинок на основі цинку, які мають здатність вибірково націлюватися на певні типи пухлин. Наночастинок на основі міді (CuNP) та срібла (AgNP) продемонстрували антимікробні властивості та досліджуються для доставки ліків для лікування бактеріальних інфекцій та використання у таких медичних продуктах, як пов'язки для ран та медичні прилади. Наночастинок срібла на сьогодні включаються у ранові пов'язки (рис. 1.12), кістковий цемент та імплантати.



Гідробинт (розмір №1 - 9 см x12 см), Виробник ТОВ "Радіотех", Україна

- радіаційно-зшитий гідрогель з наночастинками срібла;
- знеболення, захист від інфекції і механічних впливів, підтримання середовища рани, бактерицидна дія, прискорення загоєння;
- пропускає ліки, нанесені на зовнішній шар пов'язки



ACTICOAT™7 (10 см x 12,5 см), Виробник Smith&Nephew

- складається з 2х внутрішніх шарів, що поглинають та 3х "срібних" шарів на основі поліетиленової сітки;
- містить нанокристалічне срібло;
- бактерицидна дія, підтримання середовища рани, сприяє загоєнню, захищає рану від пошкоджень та інфекцій
- ефективна не менше ніж 7 діб

Рис. 1.12 Приклади пов'язок з наночастинками срібла на фармацевтичному ринку України [джерело: 24, 29]

Наночастинки застосовуються у складі косметичних засобів. Так, у деяких косметичних засобах використовуються наночастинки діоксиду титану та оксиду цинку. Вони позорі для ультрафіолета, але поглинають і відбивають УФ-промені. У складі губних помад може використовуватися оксид заліза у вигляді наночастинок як пігмент. Поширеним є використання у косметичних засобах ліпосом, застосовуються фулерени тощо.

Останнім часом все частіше використовуються в харчових добавках і харчових продуктах біологічно активні сполуки завдяки їх сприятливому впливу на здоров'я; однак при створенні біопродуктів встає проблема розчинності, стабільності та сприйнятливості до деградації цих сполук. Нанотехнології допомагають вирішити перелічені проблеми. Для цього застосовується технологія нанокапсулювання, яка дозволяє інкапсулювати біоактивні сполуки в нанометровому масштабі, використовуючи наноемульсії, наносуспензії, наночастинки, ліпосоми та міцели як наноносії. Стабільність цих систем доставки пов'язана з їхньою внутрішньою та зовнішньою морфологією, розміром і співвідношенням площа-об'єм на поверхні наноструктури, а зазначені

вище характеристики є визначальними факторами стабільності седиментації, стабільності агрегації, розчинності та біодоступності.

Ліпосоми вже понад 50 років визнані перспективним потужним інструментом у медицині. Ряд ліпосомальних ліків форм було схвалено та використовується в медичній практиці (Рис. 1.131.13). У світі різні ліпосомальні композиції затверджені для застосування в медицині як протипухлинні засоби, засоби протигрибкової терапії (амфотерицин В), анальгетики (морфіну сульфат та бупівакаїн). Досліджується застосування ліпосом для виготовлення антимікробних засобів та імуномодуляторів. До ліпосомальних препаратів відноситься також препарат Visudyne® (діюча речовина вертепорфін) для лікування вікової макулярної дегенерації шляхом інгібування утворення кровоносних судин в оці.



Рис. 1.13 Схвалені ліпосомальні препарати та захворювання, на які вони націлені [джерело: 15]

На фармацевтичному ринку України ліпосомальні засоби представлені препаратами «Дополо» - концентрат для розчину для інфузій ліпосомальний та

«Онівайд® пегільований ліпосомальний», ліофілізатами для емульсій «Ліпін-Біолік» та «Ліолів-Біолік», дієтичними добавками та косметичними засобами, а також вакцинами Pfizer/BioNTech і Moderna проти коронавірусної хвороби (Рис. 1.141.14, 1.15).

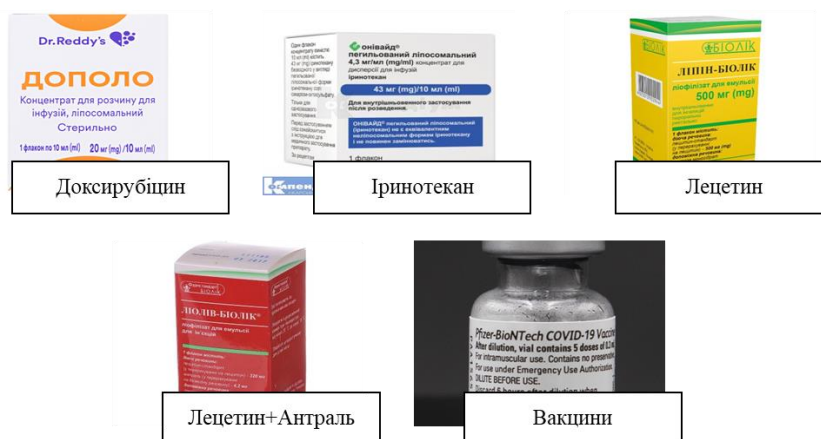


Рис. 1.14 Приклади ліпосомальних лікарських засобів [власна розробка з використанням зображень 22]



Рис. 1.15 Приклади ліпосомальних дієтичних добавок на фармацевтичному ринку України (А - Гепато- та кардіопротектори, Б – амінокислоти, В - Вітаміни та мінерали) [джерело: власна розробка з використанням зображень 22]

Унікальними перевагами ліпосом є їх різноманітність композицій, здатність переносити та захищати багато типів біомолекул, а також їх схожість з клітинною стінкою, біосумісність, низька імуногенність і здатність до біологічного розкладання, здатність подовжувати період напіввиведення ліків, зниження токсичності та підвищення ефективності. Ці переваги призвели до добре охарактеризованого та широкого використання ліпосом як агентів трансфекції генетичного матеріалу в клітини (ліпофекція) у біологічних дослідженнях. Іншим основним застосуванням ліпосом є їх використання як терапевтичних носіїв, оскільки їхня конструкція може дозволити захоплення гідрофільних сполук у ядрі та гідрофобних ліків у самому ліпідному подвійному шарі.

Профіль фармакокінетичного і/або тканинного розподілу ліпосомальних засобів значно відрізняється від профілю аналогічних лікарських засобів без ліпосом (рис. 1.16).

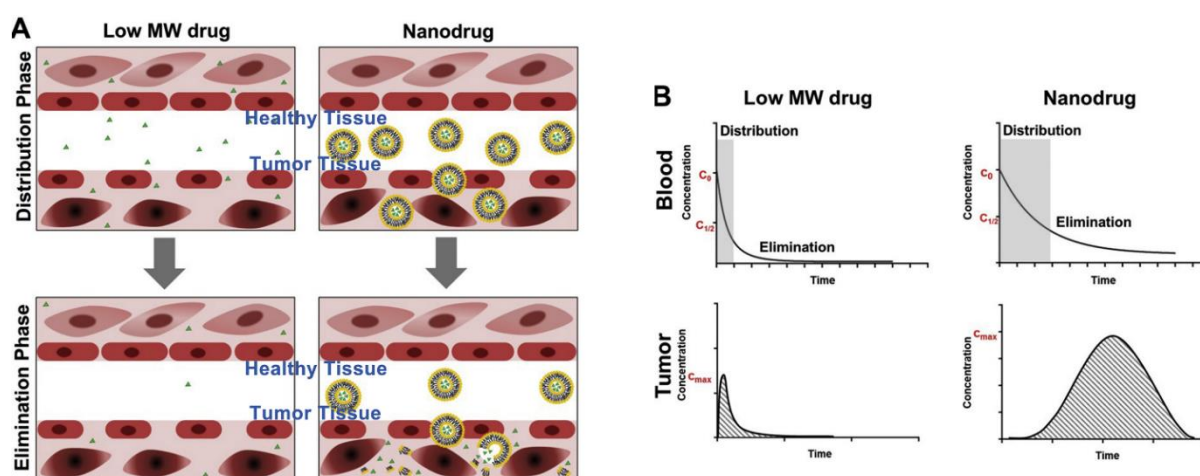


Рис.1.16. Порівняння властивостей низькомолекулярних та ліпосомальних хіміотерапевтичних засобів (А - накопичення під час фази розподілу та елімінація у здорових тканинах та пухлинах; В - типові фармакокінетичні профілі у крові та пухлинах) [джерело: 8]

У загальному випадку ліпосоми знижують загальнотоксичну дію на організм відповідних субстанцій для фармацевтичного застосування і

збільшують їх терапевтичний ефект, але фармакологічні і токсичні властивості залежно від складу препарату, діючих речовин тощо можуть сильно варіюватися.

За певних умов ліпосоми поглинаються клітинами, їхня мембрана може зливатися з клітинною мембраною, що призводить до внутрішньоклітинної доставки їхнього вмісту. Речовина, вміщена до ліпосом, захищена від дії ферментів, що збільшує ефективність ЛЗ, які розщеплюються у біорідинах. Крім того, ліпосоми, навантажені ліками, можуть накопичуватися у цільовій тканині (пухлинній тощо) через ефект підвищеної проникності та утримання (EPR), який базується на різних специфічних фізіологічних характеристиках патологічних (пухлинних) та здорових тканин, зокрема аномально великі міжклітинні простори у кровоносних судинах, які дозволяють проникнення ліпосом.

Сьогодні відомо декілька способів введення ліпосом до організму (оральний, парентеральний, внутрішньом'язовий), але у будь-якому разі ліпосоми будуть взаємодіяти з мембранами клітин різних тканин. Залежно від цього ліпідний склад ліпосом може варіювати.

Результат взаємодії ліпосом із тканинами організму багато в чому залежить від способу введення (Рис. 1.171.17). Більшість ліпосомальних фармацевтичних композицій призначена для парентерального шляху введення, активно розробляються композиції для трансдермального та орального введення. Пероральний шлях зручний для використання, супроводжується високою прихильністю пацієнта, але при пероральному введенні ліпосоми руйнуються у травному тракті при низьких значеннях рН, ліпазами та детергентною дією жовчних солей. Для цього шляху відмічалась низька біодоступність та печінкова токсичність для ліпосомальних препаратів.

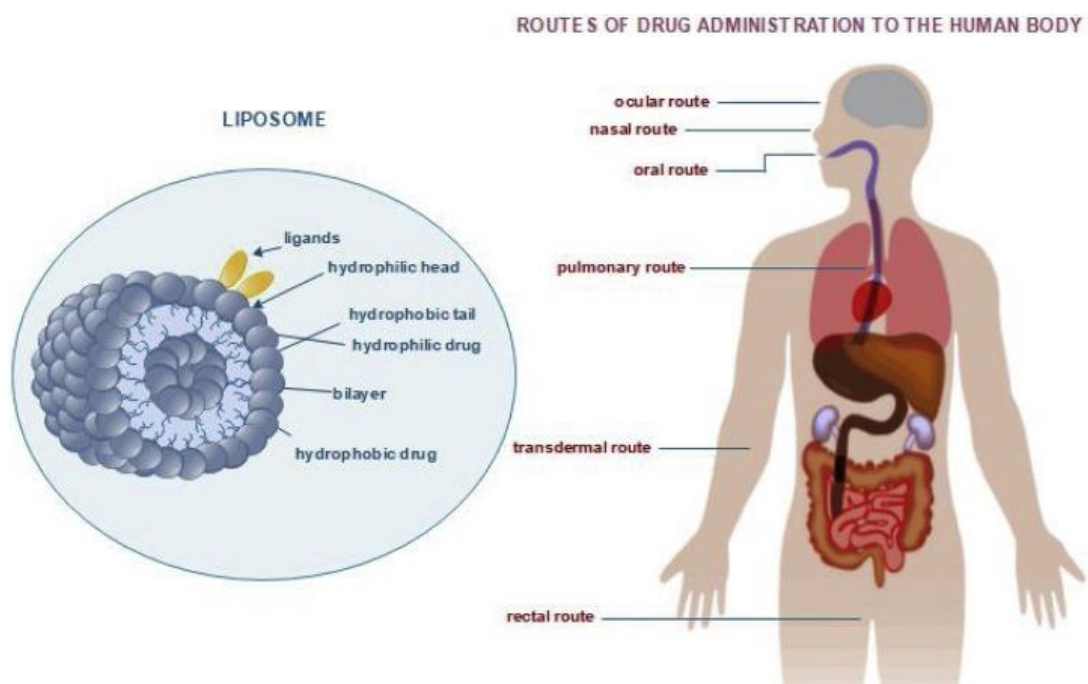


Рис. 1.17 Ліпосома як система доставки ліків та шляхи введення ліків в організм людини [джерело: 14]

При парентеральному введенні розподіл ліпосом у організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул та іммобілізованих у них речовин, а також від способу введення. Після підшкірного введення значна кількість ліпосом депонується в місці введення та елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Такий шлях є оптимальним способом доставки до регіонарних лімфовузлів. При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату у місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає період від декількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до декількох діб (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньом'язовому введенні значно швидше проникають у кровообіг, що вказує на обмежену здатність останніх проходити крізь капіляри та мембрани судин. При введенні у кров відбувається їх захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи, переважно макрофагами печінки та селезінки. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровообігу повільніше, ніж великі.

Для підвищення тропності ліпосом до певних органів і тканин їх виготовляють із фосфоліпідів, ізольованих із цих органів, або фіксують на поверхні специфічні антитіла проти відповідних тканинних антигенів, а також застосовують так звані молекули-посередники, що мають два типи спорідненості: з одного боку – до клітин макроорганізму, а з іншого – до ліпосом. Ліпіди беруть участь у «розпізнаванні» клітин, оскільки кожному типу мембран відповідає визначене, характерне лише для нього співвідношення полярних ліпідів.

У процесі «розпізнавання» важливу роль відіграють також гліколіпіди, що беруть участь у міжклітинних взаємодіях і є специфічними рецепторами ряду біологічно активних сполук. Тобто механізм взаємодії ліпосом із клітинами визначають не лише фосфоліпіди, але і гангліозиди, що входять до складу ліпосом. Вивчення розподілу ліпосом, які містять фосфатидилхолін, холестерин і гліколіпід, при внутрішньовенному введенні в організм показало, що найкращими гліколіпідами для ліпосом відносно їх переносу в тканини головного мозку та печінки є сульфатид, у тканини селезінки – гангліозиди, у тканини легень – сфінгомієлін. Наприклад, людський α -інтерферон, іммобілізований у ліпосомі, мембрана яких побудована з фосфатидилхоліну, холестерину та сульфатиду, після внутрішньочеревного введення переважно буде знайдений у крові, печінці, селезінці й пухлинній тканині мозку.

Місцевий та трансдермальний шляхи введення ліпосомальних препаратів комфортні, прийнятні для пацієнта, мають задовільну відтворюваність, але серед їх недоліків є обмежена проникність та певна часова затримка між нанесенням препарату та його потраплянням до мішені.

Крім вже описаних властивостей, перспективним є застосування ліпосом у косметичці. У косметичних засобах ліпосомі виконують функції підвищення вологості шкіри, покращення плинності клітинної мембрани (покращення стану та вигляду шкіри), утворюють резервуар активного компонента в дермі. Ліпосомальні везикули застосовують також як підсилювачі інгредієнтів у космецевтиці. Наприклад, завантаження вітаміну С у ліпосомі полегшує його

черезшкірний транспорт, збільшуючи його концентрацію у дермі більш ніж у 5 разів порівняно з контролем. Використання таких ліпосом також підвищує ефективність кератиноцитів та посилює синтез колагену. Найбільш поширеним є застосування ліпосом у складі сонцезахисних кремів, антивікових засобів та парфумованих засобів. Для запобігання, уповільнення та лікування старіння шкіри використовуються різні активні інгредієнти, такі як антиоксиданти, біологічні фактори росту, рослинні інгредієнти та ретиноїди. Крім ліпосом у таких засобах використовуються тверді ліпідні наночастинки та наноструктуровані ліпідні носії. Використання нанокапсуляції в парфумерних продуктах покращує їхню ефективність і забезпечує тривале вивільнення ароматів з часом.

Досліджується застосування ліпосом у складі перев'язувальних матеріалів для ран як допоміжних засобів.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1128 с.

Основна

2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. - 526 с.

Додаткова

3. A Review-Emerging Use of Nano-Based Carriers in Diagnosis and Treatment of Cancer-Novel Approaches [Електронний ресурс] / Y. Khan, B. Saroj, M. Roy, I. Aziz //

Asian Journal of Pharmacy and Technology. – 2015. - 5(1). – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5958/2231-5713.2015.00008.2>

4. AlSawaftah N. Dual-Targeting and Stimuli-Triggered Liposomal Drug Delivery in Cancer Treatment / N. AlSawaftah, W. Pitt, G. Husseini // ACS Pharmacology & Translational Science, - 2021 – Vol. 4, Is. 3. – P.. 1028-1049. doi: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00066>

5. Altammar K. A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges [Электронный ресурс] / К. А. Altammar // Frontiers in Microbiology. – 2023. – Vol. 14. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155622>

6. Biological Synthesis of Nanoparticles from Plants and Microorganisms / P. Singh, YJ Kim, D. Zhang, DC Yang // Trends in Biotechnology. – 2016. - 34(7). – P. 588-599 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.02.006>

7. Classification, Synthetic, and Characterization Approaches to Nanoparticles, and Their Applications in Various Fields of Nanotechnology: A Review [Электронный ресурс] / Y. Khan, H. Sadia, S. Shah et al. // Catalysts. – 2022. -No 12(11). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/catal12111386>

8. Composition design and medical application of liposomes / M. Li, C. Du, N. Guo et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – No 164. – P. 640-653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.007>

9. Dymek M. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems – the current state [Электронный ресурс] / M. Dymek, E. Sikora // Advances in Colloid and Interface Science. – 2022. – Vol. 309. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102757>

10. Encapsulated microbubbles and echogenic liposomes for contrast ultrasound imaging and targeted drug delivery / S. Paul, R. Nahire, S. Mallik, K. Sarkar // Comput Mech. – 2014. – Vol. 53, Is. 3. – P. 413-435. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs00466-013-0962-4>

11. Gomez A. Liposomes for Antibiotic Encapsulation and Delivery / A. Gomez, Z. Hosseinidoust // ACS Infectious Diseases, - 2020. - 6(5). – P. 896-908. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00357>

12. Guimarães D. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications [Электронный ресурс] / D. Guimarães, A. Cavaco-Paulo, E. Nogueira // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 601. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120571>
13. ISO - 07.120 – Nanotechnologies [Электронный ресурс] // ISO - International Organization for Standardization. – Режим доступа: * <https://www.iso.org/ics/07.120/x/p/1/u/0/w/0/d/0>
14. Leitgeb M. Sustainable technologies for liposome preparation [Электронный ресурс] / M. Leitgeb, Ž Knez, M. Primožič // The Journal of Supercritical Fluids. – 2020. – No 165. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104984>
15. Lipid Nanoparticles—From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement / R. Tenchov, R. Bird, A. Curtze, Q Zhou // ACS Nano. – 2021. – Vol. 15, Is. 11. – P. 16982–17015. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>
16. Lipid-Based Antimicrobial Delivery-Systems for the Treatment of Bacterial Infections [Электронный ресурс] / DY Wang, H. van der Mei, Y. Ren, et al. // Sec. Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. – 2019. – Vol. 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00872>
17. Liposomes and phytosomes: Nanocarrier systems and their applications for the delivery of phytoconstituents. [Электронный ресурс] / Y. Dutt, R. P. Pandey, M. Dutt et al. // Coordination Chemistry Reviews. – 2023. – Vol. 491. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215251>
18. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications [Электронный ресурс] / H. Nsairat, D. Khater, U. Sayedet al. // Heliyon. – 2022. – No 8(5). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394>
19. Nanotechnology in respiratory medicine [Электронный ресурс] / A. J. Olmor, J. Nguyen, R. Bals, Q. T. Dinh // Respiratory Research. – 2015. – Vol. 16. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186%2Fs12931-015-0223-5>

20. Park H. Categorization of Quantum Dots, Clusters, Nanoclusters, and Nanodots / H. Park, D. J. Shin, J. Yu // Journal of Chemical Education, - 2021. – Vol. 98, Is. 3. – P. 703-709 DOI: 10.1021/acs.jchemed.0c01403
21. Relationship of Nanomaterials' Structure Based on Their Application in the Food Industry: Physicochemical and Techno-Functional Characteristics [Електронний ресурс] / A. L. Gómez-Gómez, A. Martínez-Ayala, MC del Rosario et al. // Applied sciences. – 2023. – No 13(12). -Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/app13127167>
22. Tabletki.ua. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua/>
23. Wang E. Nanoparticles and Their Applications in Cell and Molecular Biology / E. Wang, A. Wang // Integrative biology. – 2014. -Vol. 6, Is. 1. – P. 9-26. DOI: <https://doi.org/10.1039%2Fc3ib40165k>
24. Антимікробна пов'язка з нанокристаллами срібла АСТІСОАТ™7 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cor-medical.ua/402-antimikrobnaya-povyazka-s-nanokristallami-serebra-acticoat7>
25. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] / ДП "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України". – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
26. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс] / ТОВ «Моріон». – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/>
27. Міжнародна стандартизація: Нещодавно оновлено серію стандартів ISO в сфері нанотехнології [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://csm.kiev.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=4575%3A-iso-&catid=122%3A2015-09-15-07-01-23&Itemid=1&lang=uk
28. Пилипчук, Л. Л. Наноматеріали в хімії та фармації: навч.-метод. посібник для студентів закладів вищої освіти [Електронний ресурс] / Л. Л. Пилипчук, В. М. Близнюк. - Херсон: ОЛДІ-ПЛЮС, 2020. – Режим доступу: <http://surl.li/rredfs>
29. РадіТех. Гідробинт №1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/mtierr>
30. Саввова, О. В. Інноваційні матеріали та речовини в хімічній інженерії: конспект лекцій для студентів 1 курсу денної форми навчання другого

(магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 161 – Хімічні технології та інженерія [Електронний ресурс] / О. В. Саввова. – Харків: ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2020. – Режим доступу: <https://core.ac.uk/download/pdf/334604238.pdf>

31. Смойловська, Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 113 с.

32. Термін «Нанотехнології» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/term/16490>

33. Термін наноматеріал [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/term/51364>

Тема семінарського заняття 2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та узагальнити знання фармацевтів-фахівців про таблетки як лікарську форму, їх фармацевтичні та медико-біологічні характеристики. Створити системне уявлення про сучасний рівень розвитку фармацевтичної технології таблеток.

Контрольні питання:

1. Таблетки як лікарська форма. Класифікація та характеристика
2. Біофармацевтичні аспекти таблеток
3. Фармако-технологічні особливості таблеток
4. Допоміжні речовини у таблетках

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Таблетки як лікарська форма. Класифікація та характеристика

Хоча історія таблеток починається близько 1500 р. до н. е., саме простота введення та вплив на лояльність пацієнтів забезпечили таблеткам статус найпоширеніших пероральних форм.

Таблетки - це твердий препарат, який містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержаний звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підходящою технологією (екструзія, формування, ліофілізація). Переважно вони призначені для орального застосування – проковтування цілими, розжовування, розчинення або диспергування у воді. Також деякі таблетки призначені для того, щоб вивільняти діючу речовину у роті (наприклад, таблетки для розсмоктування).

Таблетки класифікують за формою, призначенням, складом, способом застосування, структурою та методом виготовлення, тоді як ДФУ розподіляє їх згідно з технологічними особливостями та маршрутами введення (рис. 2.1, 2.2.)



Рис. 2.1. Класифікація таблеток [джерело: власна розробка за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

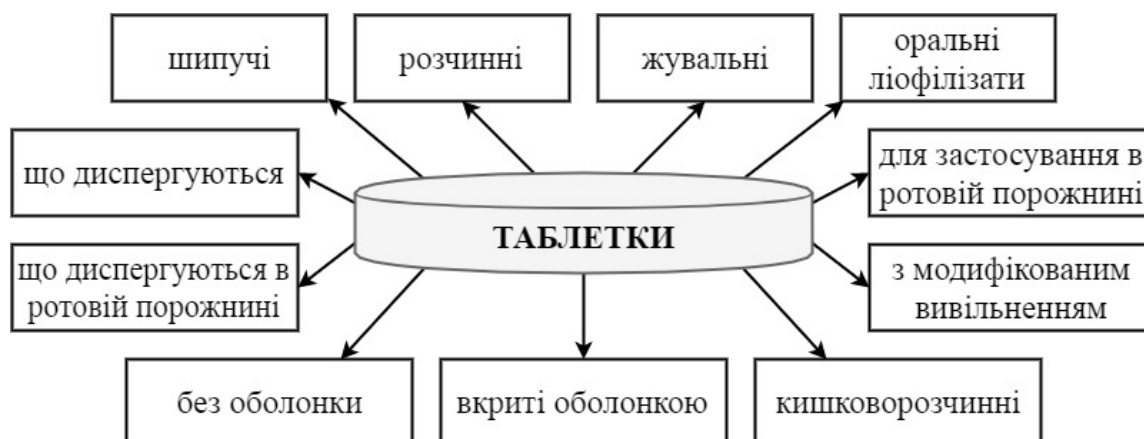


Рис. 2.2. Класифікація таблеток (ДФУ 2.0) [джерело: власна розробка]

Стандартна таблетка має форму круглого циліндра з плоскими або трохи випуклими торцями та заокругленими чи скошеними краями. На її поверхні можуть бути нанесені риси для поділу, а також маркування у вигляді друкованих чи видавлених символів. За необхідності таблетку покривають оболонкою, щоб покращити її органолептичні характеристики або змінити швидкість вивільнення діючої речовини.

Таблетки без оболонки – одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням частинок, або багатошарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуванням частинок різного складу.

Таблетки, вкриті оболонкою – таблетки, вкриті одним або кількома шарами суміші різних речовин, таких як натуральні або синтетичні смоли, камеді, желатин, неактивні і нерозчинні наповнювачі, цукри, пластифікатори, поліспирти, воски, барвники, дозволені для медичного застосування, іноді ароматизатори та діючі речовини.

Пероральний шлях введення залишається одним із найпоширеніших і переважна більшість таблеток призначена для проковтування, розжовування або диспергування у ротовій порожнині.

Таблетки для застосування у ротовій порожнині – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота.

Таблетки жувальні – такі таблетки, які слід розжовувати перед проковтуванням.

Таблетки сублінгвальні та букальні (защічні) – тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одержання системної дії.

Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині (orally disintegrating tablets, ODT) – таблетки без оболонки, як поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтування.

Поширеними є лікарські форми, які перед застосування розчиняють або диспергують у воді:

Таблетки розчинні – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням розчиняють в воді.

Таблетки шипучі – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду.

Таблетки, що диспергуються – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії.

Також можна виділити таблетки, які призначені для не-пероральних шляхів введення: вагінальні, імплантаційні, офтальмологічні (міні-таблетки). Найбільш поширені них вагінальні.

Таблетки вагінальні (іноді – пресовані песарії) – тверда однодозова лікарська форма, загалом подібна до таблеток без оболонки або до таблеток, вкритих плівковою оболонкою, за визначенням, наведеним у статті «Таблетки». Така таблетка містить одну дозу однієї або кількох діючих речовин і призначена для введення у піхву. Вони мають круглу або овальну форму, можуть бути двоопуклими або плоскими, іноді вкриті оболонкою для модифікованого або пролонгованого вивільнення препарату. Перед введенням вагінальні таблетки зазвичай зволожують водою.

Серед сучасних лікарських форм розробка пероральних засобів також відіграє одну з головних ролей. Головна мета вдосконалення пероральних препаратів – підвищення їхньої біодоступності. Існує низка популярних фармако-технологічних методів, які застосовуються для досягнення цієї мети.(рис. 2.3)

Підвищення Біодоступності Пероральних Твердих Дозованих Форм



Рис. 2.3 Шляхи підвищення біодоступності пероральних твердих дозованих форм [джерело: власна розробка за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Традиційні лікарські форми з негайним вивільненням досі становлять основу більшості препаратів на ринку — як рецептурних, так і безрецептурних. Проте вони мають суттєвий недолік: для підтримання терапевтичної концентрації активної речовини в плазмі крові їх часто потрібно приймати кілька разів на добу. Це створює виражені коливання ("гойдалки") рівня препарату в організмі — від надлишку до зниження нижче терапевтичного порогу.

На відміну від цього, системи з модифікованим вивільненням (пролонгованим, сповільненим або контрольованим) мають низку переваг:

- *Зниження частоти прийому*: підтримання сталої концентрації діючої речовини в крові протягом тривалого часу покращує прихильність до лікування, особливо у пацієнтів з хронічними хворобами.
- *Менший ризик побічних ефектів*: відсутність піків концентрації зменшує токсичність і дозволяє уникнути ефекту "дозового скидання".

- *Кращий контроль симптомів*: більш стабільне вивільнення препарату важливе для пацієнтів із проривними проявами хвороби.

- *Економічна доцільність*: зменшення кількості доз на добу знижує загальне навантаження на виробництво та витрати на лікування.

Таблетки з модифікованим вивільненням – таблетки, вкриті оболонкою, або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення АФІ.

Сьогодні модифікація вивільнення досягається трьома основними стратегіями: пролонговане (рідше - уповільнене) вивільнення, відкладене (затримане, відтерміноване, відстрочене) вивільнення та цільове (цілеспрямоване) вивільнення (рис. 2.4).

Типи вивільнення лікарських засобів



Рис. 2.4. [джерело: власна розробка на основі <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818038-9.00006-5> за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Таблетки з пролонгованим вивільненням – це різновид таблеток з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини (речовин)

відбувається повільніше, ніж із таблеток з традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. Пролонговане вивільнення досягається підбором спеціального складу чи методами виробництва.

Вивільнення АФІ у препаратах із контрольованим відстроченим вивільненням може бути заплановане на визначені часові інтервали, забезпечуючи уникнення миттєвого вивільнення одразу після перорального прийому або потрапляння до шлункової порожнини (уповільнене вивільнення). Деякі системи такого типу спрямовані на локалізовану дію в окремих сегментах ШКТ, наприклад, у тонкій або товстій кишці, що досягається завдяки застосуванню покриттів, чутливих до рН середовища або активованих фізіологічними факторами. Такий підхід відомий як цільова доставка до конкретної ділянки. Затримка вивільнення може бути обґрунтована необхідністю запобігання подразненню шлункової слизової оболонки, викликаному діючими речовинами, або деградації препарату під впливом низького рН шлункового соку. У таких випадках початок вивільнення активної речовини ініціюється лише після досягнення кишкової зони, де спостерігається підвищення фізіологічного рН, що характерно для кишковорозчинних форм.

Кишковорозчинні (гастрорезистентні) таблетки – це таблетки з відстроченим вивільненням, що мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючі речовини у кишковому соку. Як правило, такі таблетки або вкриті кишковорозчинною оболонкою, або виготовлені з частинок (гранул) із кишковорозчинною оболонкою.

Серед твердих лікарських форм особливу увагу фахівців привертає виробництво міні-таблеток, яке активно розвивається. Цей напрямок зародився в промислових масштабах у 80-х роках ХХ століття і нині демонструє стрімкий прогрес. Сьогодні відсутні єдине загальноприйняте визначення, фармакопейна монографія чи стандартний термін для міні-таблеток, однак зазвичай їх визначають як таблетки діаметром 2–3 мм (у деяких джерелах – до 4 мм).

Міні-таблетки застосовуються як наповнювач для капсул, для виготовлення пресованих таблеток, а також у педіатричній і геріатричній

практиці, зокрема для дітей віком до одного року. Пероральні міні-таблетки є твердою багатодозовою лікарською формою, що містить загальну кількість активного фармацевтичного інгредієнта разової дози, розподіленої на однорідні малі субоддиниці. Ці субоддиниці можуть мати специфічний профіль вивільнення, стійкий до впливу шлунково-кишкового тракту за потреби. Багатодозовий підхід зменшує ризик демпінгу дози, тобто ненавмисного передчасного вивільнення препарату в шлунково-кишковому тракті.

Міні-таблетки вирізняються низкою переваг, зокрема:

- Зручність титрування дози, особливо при використанні контейнерів із дозуючими пристроями.
- Простий і економічно вигідний спосіб виробництва.
- Висока однорідність форми та маси.
- Низька пористість і гладка регулярна поверхня.
- Висока механічна міцність.
- Мінімальні вимоги до матеріалів покриття для форм із модифікованим вивільненням.
- Можливість безперервного масового виробництва.

Міні-таблетки можна класифікувати за місцем введення або за підгрупою пацієнтів, наприклад, педіатричні міні-таблетки або міні-таблетки для ветеринарного застосування. Тип також може визначатися властивостями таблетки, які, наприклад, залежать від технології виробництва або складу (рис. 2.5).



Рис. 2.5 Класифікація міні-таблеток [джерело: власна розробка на основі <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2025.114655> за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Так само, як і звичайні таблетки, міні-таблетки можуть бути класифіковані за показниками функціональності та ефективності тощо.

На сучасному світовому фармацевтичному ринку міні-таблетки представлені препаратами для лікування різних захворювань, зокрема серцево-судинних патологій (еналаприлу малеат, пропафенон), кістозного фіброзу (івакафтор), дерматофітії волосистої частини голови (тербінафін), епілептичних нападів (вальпроат, леветирацетам), а також безсоння та розладів аутистичного спектра (мелатонін). В Україні серед засобів у формі міні-таблеток чітко виділяється препарат «Мезим» (панкреатин), який має кишковорозчинне покриття та вміщений у капсули.

Переваги таблеток (рис. 2.6) зумовлюють їх значне поширення. Застосування таблеток не потребує складних процедур чи інвазивних методів, вони не вимагають особливих умов зберігання та забезпечують високу точність дозування. Завдяки покриттю можливо приховати неприємний смак чи запах активних речовин, а також розробляти форми з контрольованим вивільненням. Наявність рисок на поверхні, як показано на зображенні, дає змогу поділяти таблетки для підбору потрібної дози. Крім того, існують різні типи таблеток, зокрема жувальні та ті, що диспергуються в ротовій порожнині, що спрощує їх

використання для різних категорій пацієнтів. Жувальні таблетки відзначаються підвищеною біодоступністю – завдяки механічному руйнуванню в ротовій порожнині всмоктування активних речовин починається негайно і протікає швидше, ніж у випадку інших форм, а також не потребує запивання водою.

 - висока продуктивність, чистота, гігієнічність виробництва; - точність дозування; - портативність, зручність застосування, зберігання, транспортування; - тривала цілісність ЛР у спресованому стані; - можливість нанесення захисних оболонок; - можливість маскування неприємних властивостей; - можливість поєднання несумісних ЛР; - локалізація дії ЛР у певному відділі ШКТ; - можливість пролонгації дії ЛР; - регулювання послідовного всмоктування кількох лікарських речовин у певні проміжки часу; - уникнення помилок при відпусканні та прийманні ліків	 - повільний розвиток дії; - неможливість застосування при блюванні, у непритомному стані - цементування при зберіганні; - побічні явища, спричинені допоміжними речовинами; - утворення в зоні розчинення висококонцентрованих розчинів, які подразнюють слизові; - виникнення проблем з проковтуванням таблеток у певних груп пацієнтів (діти, літні люди тощо)
---	---

Рис. 2.6. Позитивні та негативні риси таблеток [джерело: власна розробка]

З погляду виробника, таблетки є економічно вигіднішим рішенням порівняно з капсулами та придатні для масового виробництва. Вони характеризуються високою хімічною й фізичною стабільністю, що забезпечує триваліший строк придатності. Їх легко пакувати та транспортувати.

Незважаючи на переваги, таблетки мають певні обмеження (рис. 2.4). Їхня швидкість всмоктування є повільнішою порівняно з рідкими формами та деякими капсулами через необхідність розпадання. У ряді випадків вони можуть спричиняти подразнення шлунково-кишкового тракту. Для пацієнтів із дисфагією (труднощами ковтання) прийом таблеток може бути ускладненим. Крім того, таблетки можуть бути недоцільними для речовин, які погано

піддаються пресуванню або потребують значних доз, що обмежує їх розміри. Для погано розчинних препаратів можуть виникати проблеми з біодоступністю, хоча сучасні технології частково вирішують ці виклики. Також існує ризик нерівномірного розпадання таблетки.

Біофармацевтичні аспекти таблеток. Особливості біодоступності

Біодоступність препарату відіграє ключову роль у визначенні ефективності терапії. Вона характеризує ступінь і швидкість проникнення активних речовин у кровотік після їх введення через пероральний, місцевий, парентеральний або ректальний шляхи. На практиці цей показник відображає частку введеної дози, яка в активному стані досягає кровотоку та стає доступною для реалізації терапевтичного ефекту в організмі. Біодоступність демонструє рівень абсорбції активної речовини та темп її переходу з лікарської форми в кровотік, де вона може проявляти свою дію. Цей параметр вказує на співвідношення кількості активної речовини, що досягається в організмі, до її загального вмісту в препараті. Біодоступність активного фармацевтичного інгредієнта безпосередньо корелює з об'ємом речовини, що потрапляє в кров, впливаючи на її терапевтичну дію. Відтак цей показник є критично важливим при розробці терапевтичних планів і встановленні оптимальних дозувань. Ефективне налаштування дози потребує глибокого розуміння процесів абсорбції, механізмів транспорту, метаболізму та виведення АФІ. Натомість недостатньо ефективне введення може спричинити надмірне застосування ліків. Це підкреслює значущість біодоступності для забезпечення безпеки пацієнтів і підвищення якості лікування. Недостатня біодоступність може зменшувати терапевтичну ефективність, тоді як надмірні концентрації активних речовин можуть призводити до токсичних реакцій та побічних ефектів.

Оцінка біодоступності дозволяє проаналізувати ефективність абсорбції, включаючи абсолютну та відносну біодоступність, а також визначити час досягнення максимальної концентрації ($t_{\max}$) та площу під кривою «концентрація-час» (AUC), які слугують для основою для вивчення

фармакокінетики та фармакодинаміки, а також для встановлення оптимальних терапевтичних доз.

Абсолютна біодоступність – це відсоток активної речовини, що досягає кровотоку після введення, з урахуванням внутрішньовенної дози як еталона. Вона зазвичай менша за 100% через неповне всмоктування в шлунково-кишковому тракті. При внутрішньовенному введенні біодоступність приймають за 100%, тому що ліки вводяться безпосередньо в кров.

Відносна біодоступність – співвідношення біодоступності двох форм одного препарату (наприклад, таблеток і сиропу).

Час досягнення максимальної концентрації ($t_{\max}$) – період, потрібний для досягнення піку концентрації АФІ в крові. Цей показник дозволяє оцінити на швидкість дії.

Площа під кривою (AUC) – загальна кількість активної речовини, доступної в кровотоці протягом певного часу. Це відображає загальний вплив АФІ на організм.

На біологічну доступність впливають чотири основних групи факторів (рис. 2.7):



Рис. 2.7 Фактори, що впливають на біодоступність ліків [джерело: власна розробка за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

- *Фізико-хімічні властивості лікарських речовин та лікарської форми* – розчинність у травному середовищі, хімічна стабільність, ліпофільність, іонізація, форма препарату (визначає також спосіб введення).

- *Фармацевтичні фактори, пов'язані з виробництвом* – рецептура, допоміжні речовини та взаємодія АФІ з ними, методи виробництва та вивільнення. Розробка включає комбінацію активних і неактивних компонентів для створення форм із бажаними характеристиками (ефективність, тривалість дії, зменшення побічних ефектів, стабільність).

- *Біологічні процеси* – кислотність шлунка, кровообіг в органах, активність травних ферментів, кишкова мікрофлора, біологічні бар'єри, процеси метаболізму та екскреції. Наприклад, кислотність шлунка впливає на розчинність, а ферменти можуть змінювати формулу препарату, знижуючи його доступність.

- *Індивідуальні фактори пацієнта* – вік, стать, генотип, стан здоров'я, дієта.

Ключовими фармакокінетичними процесами є абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення.

Абсорбція – перехід препарату з місця введення (наприклад, шлунково-кишкового тракту, шкіри, дихальних шляхів) у кровотік. При пероральному застосуванні абсорбція відбувається через шлунково-кишковий тракт, що залежить від форми препарату, наявності їжі, рН середовища та взаємодії з іншими речовинами.

Розподіл – поширення активної речовини в тканинах і органах після всмоктування, яке визначається судинним опором, об'ємом розподілу, зв'язуванням із білками плазми та проникністю через тканинні бар'єри (наприклад, гематоенцефалічний бар'єр).

Метаболізм – перетворення препарату ферментами (переважно в печінці) на метаболіти, що підвищує їхню розчинність для виведення та регулює концентрацію та активність.

Виведення – усунення препарату та його метаболітів, головним чином із сечею та жовчю.

Лікарська форма препарату впливає на швидкість розчинення та абсорбції (рис. 2.8). Допоміжні речовини (зв'язуючі, розчинники, стабілізатори) можуть змінювати біодоступність через взаємодію чи вплив на розчинність. Методи вивільнення регулюють швидкість дії активного інгредієнта.

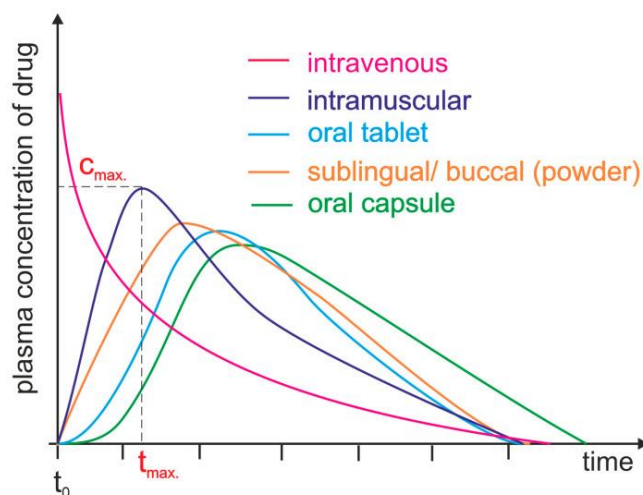


Рис. 2.8 Криві залежності рівня у плазмі від часу для різних типів введення препарату [джерело: <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>]

Наприклад, аспірин доступний у різних формах – ентеральних, кишковорозчинних, шипучих, контрольованих, жувальних таблетках, жувальних гумках, суспензіях. Ефективність залежить від способу введення та форми. Шипучі таблетки завдяки високому вмісту карбонатів і гідрокарбонатів тимчасово підвищують рН шлунка, прискорюючи його спорожнення та всмоктування в тонкій кишці – основному місці абсорбції. Це підвищує біодоступність і прискорює дію. Шипучі форми також покращують споживчі властивості, зменшують подразнення шлунково-кишкового тракту, стабілізують вологочутливі препарати та полегшують застосування великих доз.

Таблетки використовуються для перорального прийому, введення в порожнину тіла, а також для приготування розчинів і суспензій, переважно для місцевого застосування. Пероральний шлях введення характеризується нижчою

біодоступністю порівняно з ін'єкційним. Після проковтування таблетка чи капсула потрапляє до шлунка протягом 1–2 хвилин, де контактує з травними соками, розпадається на дрібні частинки та розчиняється (рис. 2.9).

Активні речовини з твердих пероральних форм можуть абсорбуватися в різних відділах ШКТ. Основним місцем абсорбції для традиційних лікарських форм є верхні відділи тонкого кишківника, рідше – шлунок. Для сублінгвальних, (суб)букальних та деяких жувальних таблеток всмоктування починається вже в ротовій порожнині. Після перебування в шлунку компоненти транспортуються до тонкого кишківника, де завершується їхнє повне всмоктування. Ефективність абсорбції в ШКТ може значно варіюватися: недостатнє всмоктування зі шлунка чи кишківника знижує біодоступність.

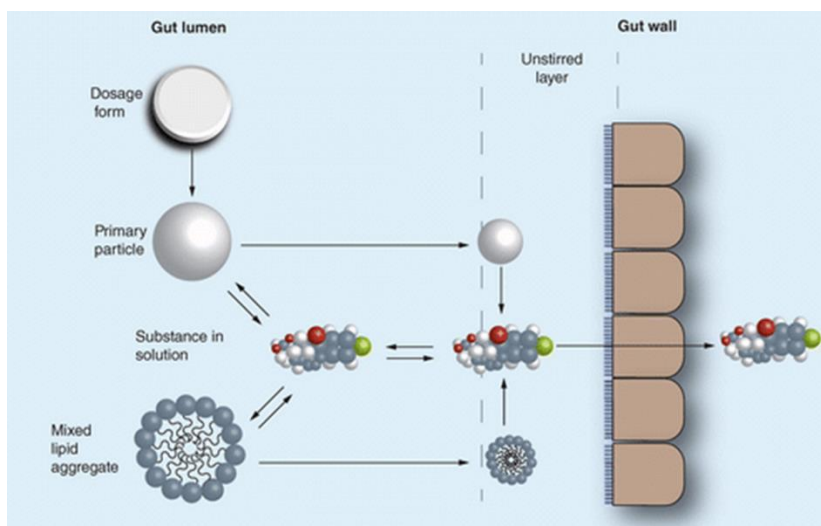


Рис. 2.9 Процеси розпадання, розчинення і абсорбції твердої ЛФ [джерело: <https://doi.org/10.4155/tde.15.45>]

Біодоступність твердих лікарських форм визначається їхньою здатністю розпадатися на первинні частинки діючих і допоміжних компонентів, які розчиняються в травних соках і підлягають абсорбції. Процес *розпадання* полягає в переході твердої лікарської форми в дрібнодисперсний стан під впливом рідини. На цей процес впливають такі фармацевтичні аспекти: розмір частинок, кількість і тип розпушувачів, наявність поверхнево-активних речовин (ПАР), метод грануляції, змочуваність, матеріал покриття та тиск пресування.

Вплив тиску пресування на механічну міцність і здатність таблетки до розпадання пояснюється руйнуванням і агрегацією частинок під час процесу, що призводить до зменшення об'єму пор. Такі зміни можуть подовжити час розпадання та знизити біодоступність препарату. Таблетки, які містять нерозчинні або малорозчинні речовини, розпадаються швидше порівняно з формами, що включають добре розчинні сполуки, оскільки останні створюють навколо себе концентрований розчин, який гальмує дифузію води та потенційно подразнює слизову оболонку в місці контакту.

Геометрична форма таблетки також впливає на швидкість вивільнення активних речовин. Дослідження підтверджують, що таблетки з більшою поверхнею, наприклад, у формі торів або конусів, розпадаються швидше завдяки інтенсивнішому контакту зі шлунковими соками порівняно з традиційними формами.

Розчинення – це процес вивільнення лікарської речовини з форми. На нього впливають розмір частинок, склад і кількість допоміжних речовин, а також технологічні параметри виробництва. Розмір частинок у порошкоподібних речовинах варіюється: під час подрібнення вони зменшуються, а при вологій грануляції чи формуванні таблеток – можуть укрупнюватися або змінювати форму. Зменшення розміру частинок зазвичай підвищує розчинність, але для деяких гідрофільних сполук більші частинки можуть розчинятися краще.

Після всмоктування активний фармацевтичний інгредієнт спочатку потрапляє через ворітну вену до печінки, де проходить метаболізм першого проходження. Під час цього процесу частина АФІ метаболізується, а неметаболізована частка (зазвичай менше 100%) надходить у системний кровообіг через печінкову вену. Рівень метаболізму першого проходження залежить від конкретного АФІ.

Контроль якості таблеток проводиться відповідно до вимог чинного законодавства, зокрема статті ДФУ 2.0 «Таблетки» та НТД. Оцінка здійснюється за такими показниками, як опис (органолептичні характеристики); ідентифікація; середня маса таблетки; однорідність дозованих одиниць або

однорідність маси та вмісту діючої речовини; стиранисть; стійкість до роздавлювання; розпадання; розчинення; визначення вмісту тальку, аеросилу; втрата маси при висушуванні або вміст води; супутні домішки; залишкові органічні розчинники (за потреби); мікробіологічна чистота; кількісне визначення діючих речовин. Особливості проведення окремих випробувань визначені у ДФУ (рис. 2.10) та НТД. Якщо виконується тест на розчинення, випробування на розпадання не є обов'язковим. Для таблеток, що диспергуються, додатково перевіряється ступінь диспергування. Таблетки для застосування в ротовій порожнині контролюються за параметрами, зазначеними в статті ДФУ 2.0 «Оромукозні лікарські засоби».

Усі таблетки повинні відповідати вимогам випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Якщо це обґрунтовано та дозволено, можуть застосовуватися тести на однорідність вмісту та/або маси. Вимоги до однорідності вмісту (2.9.6, тест А) стосуються: таблеток із вмістом діючої речовини менше 2 мг або 2% від загальної маси та таблеток, вкритих оболонкою (крім плівкової), незалежно від кількості діючої речовини.

Таблетки без оболонки та з плівковою оболонкою повинні відповідати вимогам тесту на однорідність маси (2.9.5), якщо не передбачено або не обґрунтовано випробування на однорідність вмісту для всіх діючих речовин. Якщо не зазначено інакше, розчинення таблеток перевіряється відповідним методом, наприклад, за статтею ДФУ «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм» (2.9.3). У разі відсутності такого тесту може вимагатися випробування на розпадання.

Світові фармакопеї наразі не мають специфічних монографій для деяких сучасних форм таблеток, що ускладнює контроль їхньої якості. Так, для міні-таблеток через їхній малий розмір не завжди можна застосовувати стандартні фармакопейні методи. У літературі основна увага приділяється таким показникам міні-таблеток, як міцність, крихкість, розпадання та однорідність вмісту.

Таблетки без оболонки (2.9.1) • рідке середовище - вода; • час - 15 хв.
Таблетки, вкриті оболонкою (2.9.1) • рідке середовище - вода; • час - 60 хв. • якщо хоча б одна таблетка не розпалася, середовище замінюють на 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (2.9.1) • рідке середовище - вода; • час - 30 хв.
Таблетки кишковорозчинні (2.9.1) • рідке середовище - 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; • час - 2 год.; • час стійкості - 2-3 год, але не менше 1 год; • фосфатний буферний розчин рН 6,8 • час - 60 хв.
Таблетки шипучі ("Таблетки") • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • 5 хв;
Таблетки розчинні (2.9.1) • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.
Таблетки, що диспергуються (2.9.1) • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.
Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (2.9.1) • рідке середовище - вода; • час - 3 хв.
Оральні ліофілізати ("Таблетки") • рідке середовище - вода; • температура 15-25°C; • час - 3 хв.

Рис. 2.10. Особливості проведення випробування на розпадання для окремих типів таблеток згідно з ДФУ [джерело: власна розробка]

Умови зберігання суттєво впливають на стабільність активних речовин у таблетках та їхні фізико-хімічні властивості (міцність, здатність до розпадання), особливо в упаковках, які не забезпечують герметичності. Зберігання в надмірно

сухому середовищі призводить до втрати вологи таблетками, що може спричинити їх цементування та втрату здатності до розпадання. Навпаки, підвищена вологість зменшує міцність таблеток, змінює тривалість розпадання та може сприяти появі плісняви. Також негативний вплив на якість чинять підвищення температури, дія прямих сонячних променів та інші зовнішні фактори. Умови зберігання, визначені на основі випробувань стабільності, зазначаються в інструкції із медичного застосування та, за потреби, на етикетці препарату. Найпоширенішою рекомендацією є зберігання при кімнатній температурі (відповідно до вимог GSP не вище 25°C) у сухому, захищеному від світла місці.

Фармако-технологічні особливості таблеток

Оптимальний склад і технологія виготовлення таблеток залежать від технологічних і фізико-хімічних характеристик компонентів. Особливу увагу приділяють таким етапам виробництва, як грануляція, пресування та сушка.

Таблетки зазвичай виготовляють шляхом пресування визначеного об'єму частинок або їхніх агрегатів, отриманих грануляцією (рис. 2.11). Принципова схема технологічного процесу виробництва таблеток зображена на рис. 2.12.

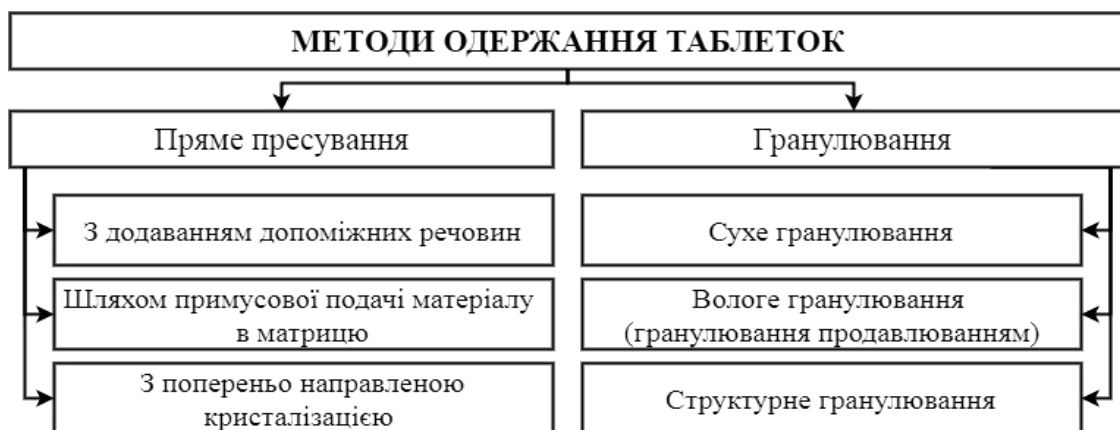


Рис. 2.11. Методи одержання таблеток [джерело: власна розробка]

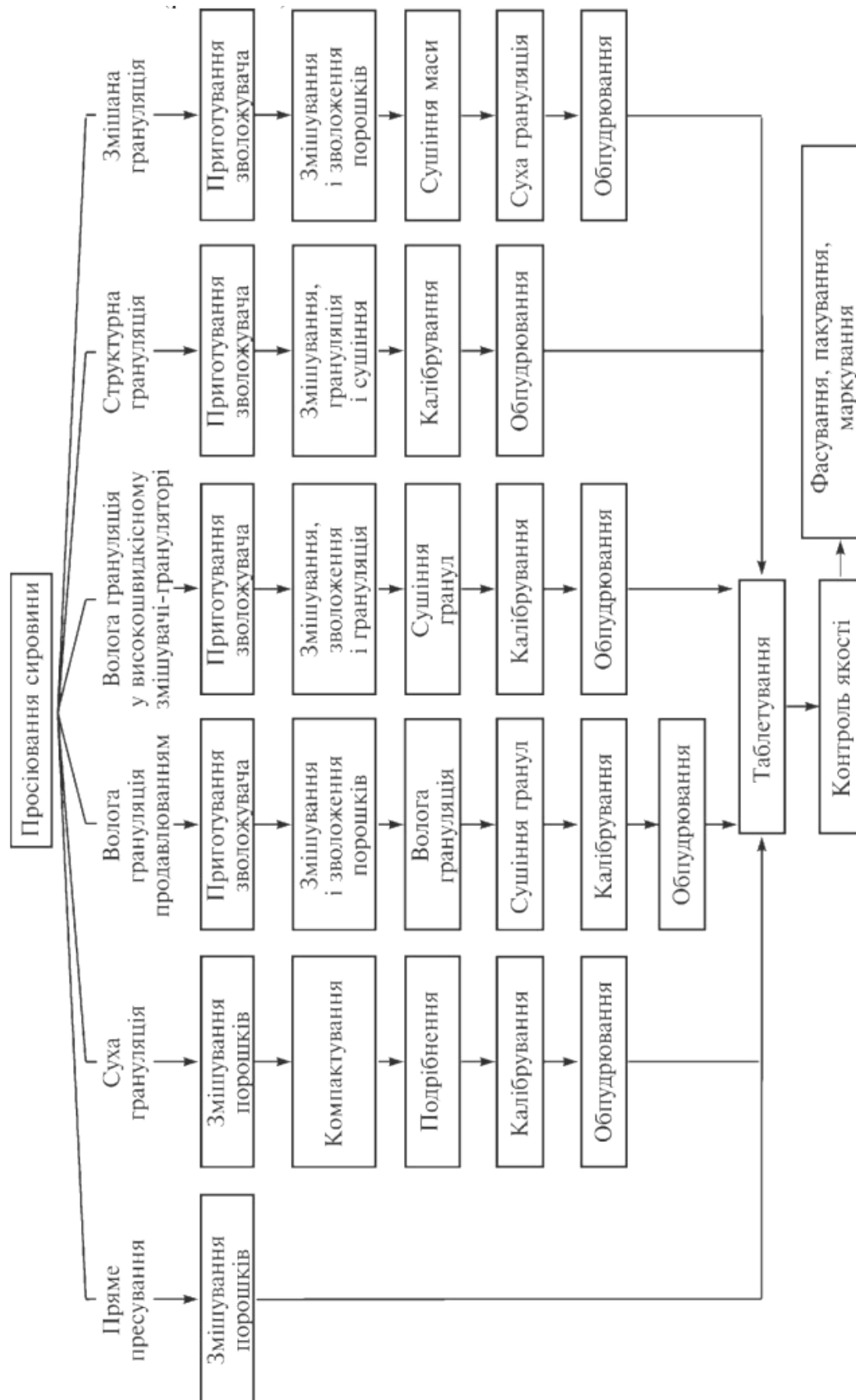


Рис. 2.12. Схема технологічного процесу виробництва таблеток [джерело: 8]

Пресування – це технологічний процес, під час якого частинки порошку (грануляту) щільно стискаються шляхом компресії. Основні етапи пресування включають заповнення матриці, ущільнення порошкової маси, формування таблетки та її виштовхування з матриці (рис. 2.13). Вплив параметрів пресування, таких як тиск і швидкість, на кінцеві характеристики таблетки є складним і визначає її мікроструктуру. Для кожного матеріалу, що пресується, необхідно встановлювати індивідуальні параметри як для окремих компонентів, так і для їхньої суміші.

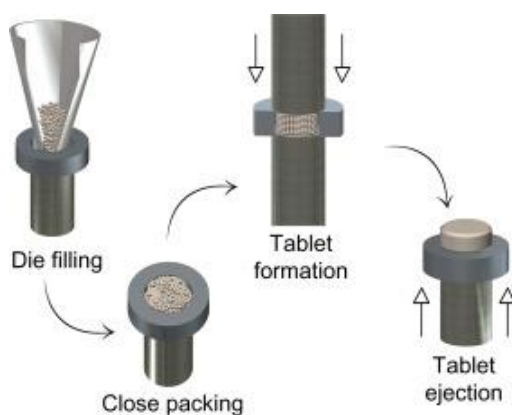


Рис. 2.13. Етапи приготування таблетки методом прямого пресування
[джерело: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820007-0.00019-2>]

Грануляція (або гранулювання) (рис. 2.14) – це контрольований процес укрупнення частинок порошкоподібного матеріалу, спрямований на вдосконалення його технологічних властивостей. Цей процес забезпечує:

- Поліпшення плинності порошкової суміші;
- Збільшення компактності порошкової маси;
- Запобігання розшаруванню;
- Підвищення однорідності;
- Регулювання швидкості АФІ тощо.

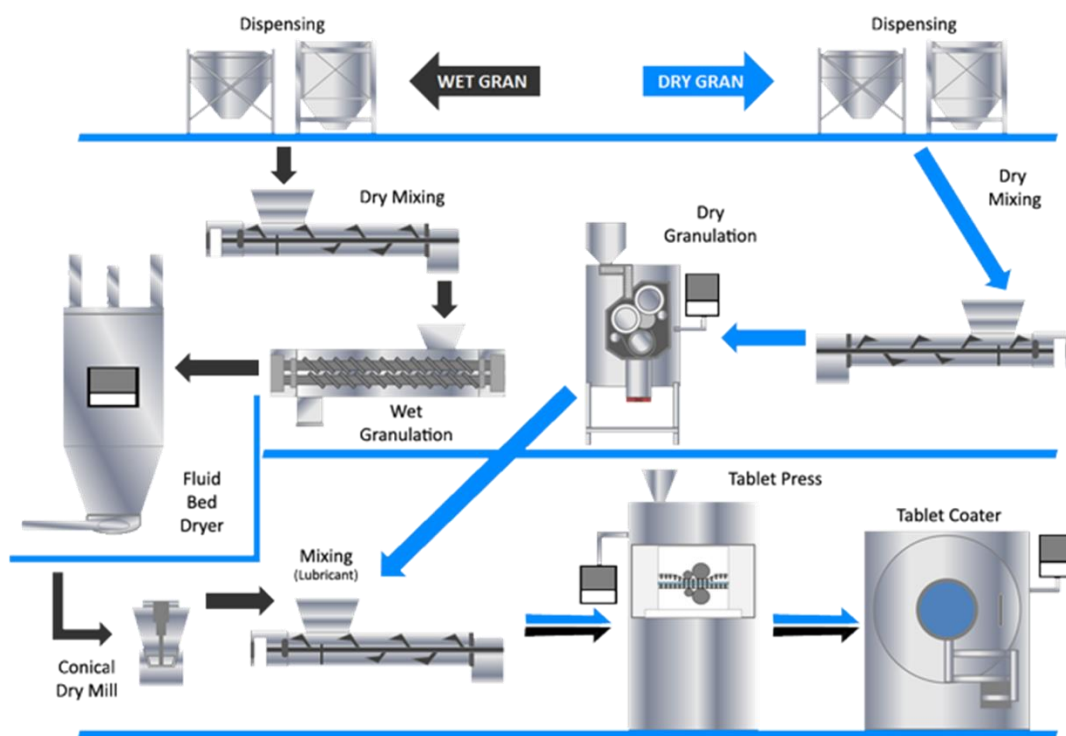


Рис. 2.14 Технологічний процес отримання таблеток з використанням сухої та вологої грануляції [джерело: <https://www.bhagwatipharma.com/clean-room-modular-equipments-hvac-solution/>]

Сухе гранулювання застосовується для лікарських засобів, чутливих до розчинників, тепла чи вологи. Цей метод забезпечує більшу гнучкість порівняно з прямим пресуванням і є економічно вигіднішим. Процес включає механічне ущільнення порошкової суміші з подальшим формуванням гранул, які використовуються для виробництва таблеток.

Вологе гранулювання є найбільш поширеним методом виготовлення таблеток. Вона застосовується для порошків із низькою плинністю та недостатньою здатністю до зчеплення між частинками.

У обох методах до маси додають розчини зв'язувальних речовин, які сприяють кращому зчепленню частинок.

Переваги

вологого гранулювання

- ✓ Придатність для широкого спектру АФІ, зокрема тих, що легко розпилюються;
- ✓ Збільшення насипної щільності та сипкості суміші;
- ✓ Профілактика розшаровування;
- ✓ Поліпшення однорідності змішування;
- ✓ Підвищення розчинності гідрофобних препаратів.

Недоліки

вологого гранулювання

- Необхідність використання дорогого обладнання та значного простору (великі виробничі лінії);
- Висока трудомісткість і складність процесу;
- Підвищена вартість виробництва;
- Ризик гідролітичного розкладання речовин, чутливих до вологи.

Гідролітичне руйнування активних речовин та окисно-відновні реакції в таблетках можна попередити за допомогою спеціальних технологічних підходів або додавання допоміжних речовин, таких як:

- Нанесення захисного покриття;
- Роздільне гранулювання;
- Покриття гранул оболонками;
- Розробка багатошарових таблеток;
- Використання клатратоутворювачів;
- Додавання стабілізаторів як допоміжних речовин.

До недавнього часу виготовлялися формовані (тритураційні) таблетки, які створювали на спеціалізованих машинах із пластичної маси, зволоженої етанолом (40–95%). Процес передбачав втирання маси в перфоровані пластини, після чого її виштовхували системою пуансонів із подальшим сушінням. Такі таблетки мали масу до 0,05 г і містили низькі дози діючих речовин разом із розріджувачами, такими як лактоза, сахароза, глюкоза чи крохмаль. Наразі формовані таблетки не виробляються промислово, але можуть бути застосовувані в умовах лабораторії.

Для промислового виробництва міні-таблеток використовуються стандартні роторні преси, оснащені спеціальними інструментальними системами. Як і в разі таблеток стандартного розміру, міні-таблетки можуть виготовлятися методом прямого пресування або з попередньою підготовкою через суху чи вологу грануляцію.

Наразі активно розвивається напрямок виробництва таблеток із використанням технології 3D-друку. У майбутньому цей метод сприятиме персоналізації лікарських форм та створенню препаратів із контрольованим вивільненням, адаптованим для різних ділянок ШКТ.

3D-друк, або адитивне виробництво, почав стрімко розвиватися наприкінці ХХ ст. й демонструє практично необмежений потенціал для створення ліків, індивідуально підібраних до потреб конкретного пацієнта. Серед переваг цієї технології варто відзначити високу гнучкість у формуванні різних геометричних конфігурацій і розмірів, низьку вартість виробництва та мінімальну варіабельність між одиницями. Крім того, 3D-друк є ефективним інструментом для розробки складних ЛФ, що містять кілька доз препаратів із вузьким терапевтичним індексом, призначених для тривалої терапії.

Значним кроком у розвитку адитивного виробництва стало схвалення 3 серпня 2015 року Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) першого препарату, виготовленого за допомогою 3D-друку, – Spritam® (леветирацетам). Цей препарат, призначений для лікування парціальних, міоклонічних та генералізованих тоніко-клонічних судом, представлений у вигляді ородисперсної таблетки. Розробка та патентування здійснені компанією Aprelia Pharmaceuticals (США) на основі технологічної платформи ZipDose®. Завдяки 3D-друку вдалося досягти гнучкої рецептури з можливістю завантаження до 1000 мг активної речовини в одній дозі, адаптованої до індивідуальних потреб пацієнта, що виявилось значно економічно вигіднішим порівняно з традиційними методами виробництва.

3D-друк суттєво трансформував розробку твердих фармацевтичних форм, забезпечуючи високу гнучкість і ефективність у конструюванні лікарських

засобів порівняно з традиційними технологіями. Останні, як правило, передбачають багатоступінчастий процес із значною варіабельністю між партіями та меншою стабільністю. Натомість 3D-друк дозволяє швидко розробляти продукти, здійснювати їх концептуалізацію, оптимізацію з високою стабільністю, точністю та прецизійністю, що сприяє створенню різноманітних лікарських форм, зокрема твердих (рис. 2.15).

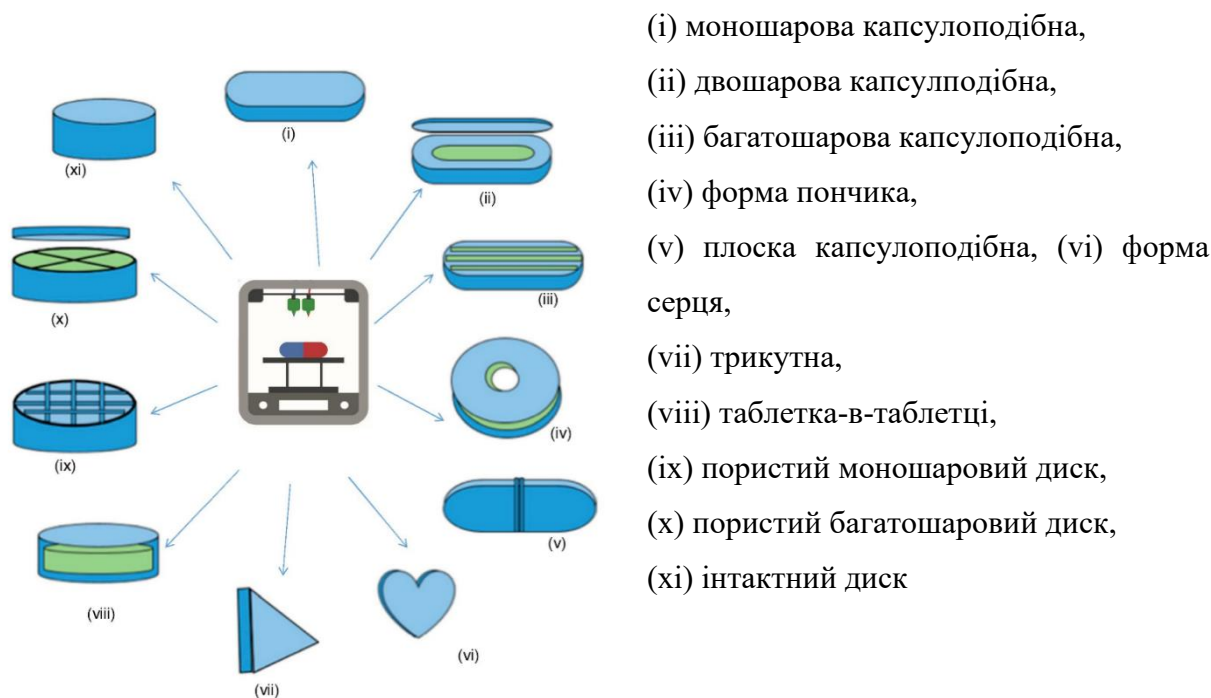


Рис. 2.15 Застосування 3D-друку у виробництві ліків [джерело: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.007>]

У виробництві таблеток зазвичай застосовуються порошкоподібні субстанції (розмір частинок до 0,2 мм) або гранульовані субстанції (розмір 0,2–0,3 мм), які вирізняються специфічними фізичними, хімічними, технологічними та структурно-механічними властивостями (рис. 2.16).



Рис. 2.16. Властивості вихідних субстанцій для виробництва таблеток [джерело: власна розробка]

Фізичні характеристики порошкових субстанцій визначаються їхньою питомою поверхнею та дійсною щільністю. Серед ключових показників – змочуваність (здатність взаємодіяти з рідинами), гігроскопічність (вміст вбирати вологу з повітря), наявність кристалізаційної води та електричні властивості.

Технологічні властивості субстанцій залежать від їхніх фізико-хімічних параметрів. Фракційний склад (розподіл частинок за розмірами) впливає на сипкість порошку, що, у свою чергу, визначає стабільність і точність дозування, зовнішній вигляд, здатність до розпадання та міцність таблеток.

Порошкоподібні АФІ зазвичай мають кристалічну (рис. 2.17) структуру, рідше – аморфну. Більшість АФІ характеризуються несиметричними (анізодіаметричними) частинками, такими як голчасті чи пластинчасті форми. Деякі сполуки утворюють симетричні (ізодіаметричні) частинки, наприклад, кулясті чи багатогранні. Форма та розмір частинок залежать від кристалічної структури та умов їхнього зростання.

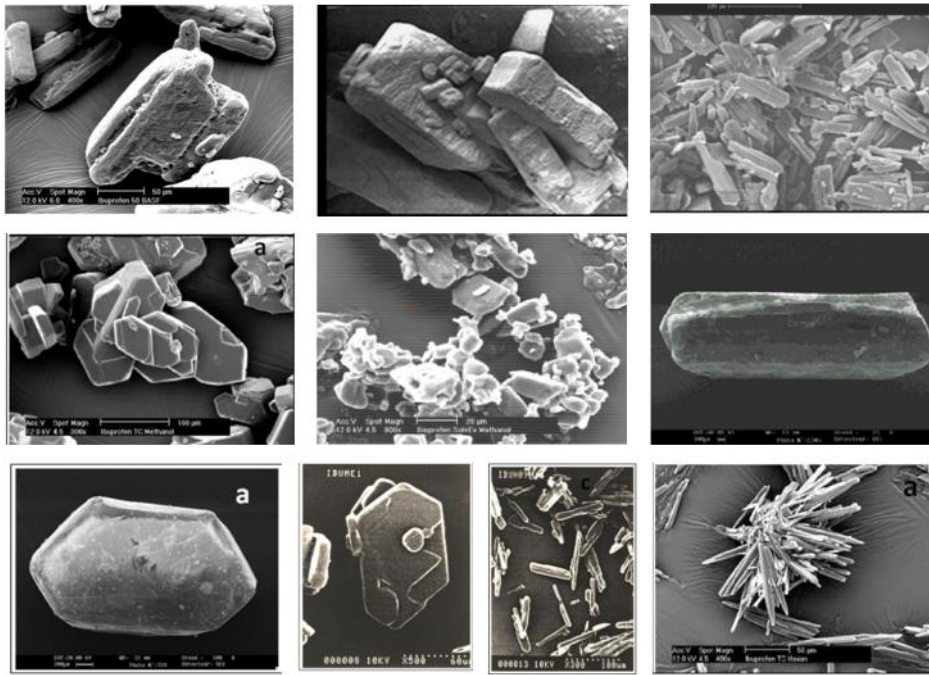


Рис. 2.17 Різні форми кристалів ібупрофену [джерело: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i29A31567>]

Порошки з кубічними кристалами (наприклад, натрію хлорид чи калію бромід) добре піддаються пресуванню в таблетки без грануляції та додавання допоміжних речовин методом прямого пресування. Порошкові матеріали з паличкоподібними частинками, що мають дрібнодисперсний стан, забезпечують гарне ущільнення та достатню пористість. Натомість порошки з рівноосьовими (близькими до ізодіаметричних) грубодисперсними частинками демонструють низький ступінь ущільнення та мінімальну пористість. Поверхня частинок впливає на зчеплення та плинність матеріалу.

Сипкість (плинність, текучість) – це здатність порошку вільно висипатися з лійки або стікати під дією власної ваги. Матеріали з низькою сипкістю можуть прилипати до стінок обладнання під час виробництва, що впливає на масу готової лікарської форми та її щільність у випадку таблеток. Сипкість залежить від дисперсності, форми частинок, вологості та гранулометричного складу. Суміші з дрібними частинками (менше 0,2 мм) погано дозуються і потребують попереднього гранулювання.

Допоміжні речовини у таблетках

Активні речовини в складі таблеток гармонійно поєднуються з іншими компонентами, формуючи раціональну лікарську форму з оптимізованою біодоступністю. Допоміжні речовини (рис. 2.18, табл. 2.1) впливають на технологічні характеристики, стабільність, рівномірність дозування та ефективність доставки АФІ до системного кровотоку після введення. Їхнє застосування забезпечує точність дозування, механічну міцність, здатність до розпадання та стабільність таблеток протягом зберігання. Ці компоненти повинні бути хімічно нейтральними, не завдавати шкоди організму пацієнта та не погіршувати якість лікарського засобу.

Наприклад, якщо допоміжні речовини утворюють із іншими компонентами міцні зв'язки, це може ускладнити вивільнення АФІ з лікарської форми. Натомість слабкі зв'язки, такі як водневі, сприяють легкому вивільненню активної речовини з лікарської форми.



Рис. 2.18. Допоміжні речовини у виробництві таблеток [джерело: власна розробка]

У таблетках нормується вміст:

- ✓ Твін-80 – не більше 1 %;
- ✓ Натрій лаурилсульфат – рекомендується 1-3 %;
- ✓ Тальк – не більше 3 %;
- ✓ Аеросил (кремнію діоксид колоїдний) – не більше 10 %;
- ✓ Кислота стеаринова – не більше 1 %;
- ✓ Кальцій стеарат – не більше 1 %;
- ✓ Магній стеарат – не більше 1 %;
- ✓ Ацетон – не більше 5000 ppm;
- ✓ Етанол – не більше 5000 ppm
- ✓ Хлороформ – не більше 60 ppm.

Наповнювачі застосовуються для досягнення заданої маси твердих лікарських форм та для регулювання технологічних параметрів, таких як міцність і здатність до розпадання. У якості наповнювачів використовують лактозу, глюкозу, цукор, природний та модифікований крохмаль, а також похідні целюлози. Проте використання лактози без додавання крохмалю як наповнювача не рекомендується, оскільки це значно погіршує здатність таблеток до розпадання.

Наповнювачі можуть суттєво впливати на біологічну доступність активних речовин. Зокрема, для виробництва таблеток етмозину та фторазину рекомендують застосовувати двозаміщений кальцію фосфат, оскільки лактоза, сахароза та аеросил помітно знижують біодоступність цих сполук. Модифіковані крохмалі сприяють подовженню часу розпадання таблеток. Для букальних та сублінгвальних таблеток можуть додаватися речовини, що підвищують адгезію до слизової оболонки.

У жувальних таблетках переважна більшість наповнювачів належить до категорії цукрів, які одночасно можуть виконувати функцію зв'язуючих речовин. До таких належать сухий мед, патока, цукор, декстроза, маніт та сорбіт.

Окрему групу становлять речовини, що формують *матриці* таблеток із контрольованим вивільненням. Ці допоміжні речовини діють як носії лікарських

засобів, регулюючи їхнє вивільнення. Зазвичай це полімери або ліпіди, у яких ЛЗ розчинені або молекулярно диспергуються. Їх поділяють на дві категорії:

- *Утворювачі матриці, що прискорюють вивільнення:* включають гідрофільні сполуки або ліпіди, серед яких найпоширенішим є поліетиленгліколь.

- *Утворювачі матриці, що підтримують вивільнення:* включають нерозчинні матеріали (наприклад, етилцелюлоза) або гелеутворюючі сполуки (наприклад, гідропропілметилцелюлоза, поліетиленоксид), які набухають.

Зв'язувальні речовини (склеювачі) забезпечують зчеплення окремих частинок таблеткової маси, сприяючи формуванню міцності таблеток, визначають їхні технологічні характеристики (поведінку під час пресування) та властивості готового продукту. Ці компоненти заповнюють проміжки між частинками, збільшують їхню контактну поверхню та когезійну здатність, а також запобігають розшаровуванню маси. У процесі вологого, структурного та змішаного гранулювання як зв'язувальні речовини застосовують очищену воду, клейстер із крохмалю, цукровий сироп, розчини карбоксиметилцелюлози, желатин тощо. Для гранулювання гігроскопічних речовин, зокрема екстрактів із лікарської рослинної сировини, у якості зволожувача використовують етиловий спирт. При методі прямого пресування та у процесі сухої грануляції застосовують сухі зв'язувальні речовини, такі як преджелатинізований крохмаль, макрогол 600, безводна лактоза (для прямого пресування) та інші.

Рекомендується дотримуватися обмежень щодо вмісту зв'язувальних речовин: для вологого, структурного та змішаного гранулювання – не більше 1–5 %, для прямого пресування та сухої грануляції – до 5–15 %.

Розпушувачі сприяють механічному руйнуванню (розпаданню) таблеток у шлунку або кишечнику під впливом травних соків, що прискорює вивільнення активних речовин. Під час руйнування значно зростає сумарна поверхня частинок, що пропорційно підвищує швидкість абсорбції діючої речовини. Розпушувачі поділяються на три основні категорії:

Розпушувачі розділяють на набухаючі, газоутворюючі та речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність.

– *Набухаючі* розпушувачі (наприклад, крохмаль, пектин, желатин, агар-агар, метилцелюлоза, NaКМЦ) поглинають воду і викликають розпадання таблетки за рахунок набрякання.

– *Газоутворюючі* розпушувачі (наприклад, суміш натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотою) руйнують таблетку завдяки утворенню газу. Вони переважно застосовуються для виробництва шипучих таблеток, де газоутворення забезпечується реакцією між допоміжними речовинами у воді або травних соках.

– *Речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність* (наприклад, спени, натрію лаурилсульфат, твін-80), додаються у невеликих концентраціях (долі відсотка) у комбінації з крохмалем для посилення проникнення рідини в таблетку.

Розпушувачі зазвичай не використовуються у жувальних таблетках, оскільки їхнє розпадання відбувається в ротовій порожнині під час розжовування

Антифрикційні речовини, до яких належать ковзні (гліданти), змащувальні та речовини змішаного типу, запобігають налипанню таблеткової маси на стінки пуансонів і матриць, злипанню частинок між собою, а також полегшують виштовхування таблеток із матриці, покращуючи технологічний процес.

Важливою групою допоміжних речовин у виробництві твердих лікарських форм є *коригувальні речовини*. Деякі активні речовини мають неприємний смак або запах, що може знижувати прихильність пацієнтів до терапії або навіть унеможливити приймання ліків. Коригенти смаку, кольору й запаху призначені для маскування чи приглушення небажаних органолептичних властивостей. Вони можуть бути як природного, так і синтетичного походження.

Таблиця 2.1

Деякі найбільш поширені допоміжні речовини у складі таблеток

Група допоміжних речовин		Речовини, що використовуються
Наповнювачі (розріджувачі)		Глюкоза, кальцію фосфат двозаміщений, крохмаль, лактоза, манітол, модифіковані крохмалі, натрію гідрокарбонат, натрію хлорид, похідні целюлози, сахароза, сорбітол, цукор (буряковий, молочний)
Зв'язувачі (склеювачі)		Вода, спирт етиловий, сироп цукровий, клейстер крохмальний, розчини ВМС, натрію альгінат, КМЦ, полівінілпіролідон, коповідон, гідроксипропілцелюлоза
Розпушувачі		Кросповідон, крохмаль, твин 80, аеросил, суміш натрію гідрокарбонату з лимонною кислотою.
Антифрикційні речовини	Ковзні	Тальк, крохмаль, каолін, бентоніт, аеросил, целюлоза мікрокристалічна
	Змащувальні	Жири, жирні кислоти, вуглеводні (олія вазелінова), твін-80, ПЕГ-400, тальк
	Антиадгезивні	Аеросил, крохмаль, тальк, стеаринова кислота, макрогол 4000
Пролонгатори		Акрилова смола, гідроксипропілцелюлоза
Плівкоутворювачі		Коповідон, ПВП, ЕЦ, МЦ, ОПМЦ, гідроксипропілцелюлоза
Пластифікатори		Гліцерин, твін 80, кислота олеїнова, макрогол 400, масло вазелінове
Коригенти смаку		Глюкоза, маніт, сорбіт, какао, аспартам
Барвники		Індигокармін, каротин, хлорофіл, тартазин

Окремі допоміжні речовини не завжди здатні забезпечити необхідні технологічні характеристики для ефективного формування або виробництва певних АФІ. У зв'язку з цим зростає інтерес до багатофункціональних допоміжних речовин, які дозволяють уникнути складного поєднання кількох компонентів у сумішах, тим самим оптимізуючи процес виробництва лікарських засобів. До таких багатофункціональних речовин належать співоброблені

ексципієнти, які додають додаткові функціональні властивості до формуляцій. Оскільки традиційні допоміжні речовини не завжди відповідають вимогам виробництва та розробки конкретних АФІ, дослідники зосереджують увагу на створенні багатофункціональних ексципієнтів із покращеними характеристиками, що відповідають стандартам якості та економічної ефективності, визначеним фахівцями у галузі фармацевтики.

Допоміжні речовини класифікують не лише за їхньою функцією чи хімічною структурою, але й за іншими критеріями. Сьогодні виділяють чотири категорії допоміжних речовин:

- *Однокомпонентні хімічні речовини*, які можуть містити домішки або добавки для покращення фізико-хімічних властивостей;
- *Фізичні суміші двох речовин*, що поєднують кілька компонентів для досягнення бажаних характеристик;
- *Нові хімічні сполуки*, які застосовуються вперше або за допомогою нового способу введення і потребують подальших досліджень;
- *Співоброблені допоміжні речовини (co-processed excipients)*, створені шляхом комбінування двох або більше визнаних ексципієнтів у певних пропорціях для покращення плинності, стисливості та розпадання.

Співобробка є поширеним методом створення багатофункціональних допоміжних речовин шляхом модифікації їхніх фізичних властивостей без впливу на хімічну стабільність. Співоброблені ексципієнти являють собою комбінацію двох або більше відомих речовин у певному співвідношенні, розроблену для вирішення проблем плинності, стисливості та розпадання (рис. 2.19). Найчастіше досліджуються комбінації наповнювачів і зв'язуючих речовин. Історично співоброблені ексципієнти почали застосовуватися у фармацевтичній промисловості наприкінці 1980-х років. Прикладами є мікрокристалічна целюлоза з карбонатом кальцію (1988), целюлоза з лактозою від компанії MEGGLE (1990) та глюкоманнан із галактоманнаном (1996).

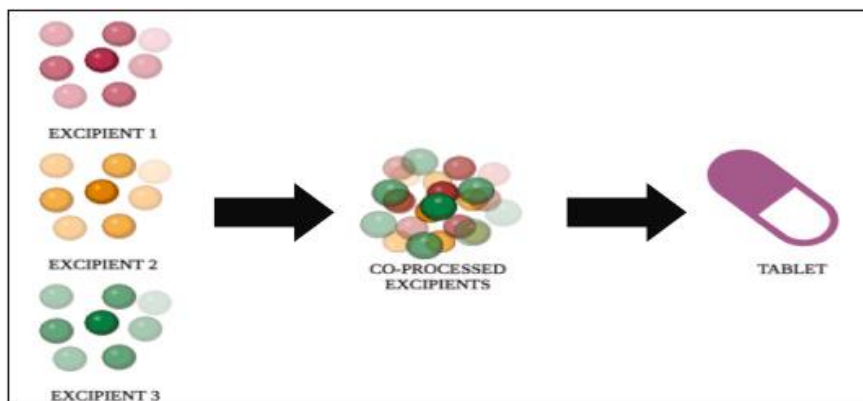


Рис. 2.19 Схематичне зображення спільно оброблених допоміжних речовин [джерело: <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100299>]

Існує ряд переваг використання спільно оброблених ексципієнтів (рис. 2.20)



Рис. 2.20 Переваги та недоліки спільно оброблених ексципієнтів [джерело: власна розробка на основі <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100299> за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Прискорена дезінтеграція: такі ексципієнти покращують стисливість, забезпечують супердезінтеграцію, а також оптимізують плинність і змочуваність. Наприклад, швидкорозчинні таблетки (ODT), виготовлені методом прямого пресування із застосуванням комбінації натрію крохмалю

гліколяту та натрію кроскармелози, демонструють швидше розпадання порівняно з фізичними сумішами або окремими компонентами.

Покращена стисливість: співоброблені ексципієнти забезпечують кращу плинність і стисливість, що робить їх ідеальними для прямого пресування. Наприклад, Ludipress® (лактоза, Kollidon 30 і Kollidon CL) має вищу стисливість, ніж фізична суміш його складових.

Підвищений потенціал розведення: здатність зберігати стисливість при додаванні інших матеріалів. Наприклад, Cellactose® (целюлоза + лактоза) перевищує за цим показником фізичні суміші своїх компонентів.

Спрощення виробничого процесу: використання співоброблених ексципієнтів зменшує кількість етапів обробки, знижуючи ймовірність помилок у процесі таблетування.

Оптимізована плинність: завдяки контрольованому розподілу розміру частинок співоброблені ексципієнти, такі як комбінація КМЦ, маніту та аеросилу, виготовлена методом спреї-сушіння, демонструють кращу плинність порівняно з фізичними сумішами.

Економічна ефективність. застосування однієї співобробленої речовини замість кількох традиційних компонентів знижує витрати на робочу силу, спрощує процеси та дозволяє використовувати метод прямого пресування, скорочуючи час виробництва.

Зниження впливу змащувальних речовин: співоброблені ексципієнти менш чутливі до гідрофобних змащувальних сполук, які зазвичай погіршують стисливість сумішей.

Незважаючи на переваги, співоброблені ексципієнти мають певні недоліки: необхідність спеціального обладнання, обробка при високих температурах, що може бути неприйнятною для термолабільних і вологочутливих сполук, погана переносимість ліпофільних речовин у доклінічних дослідженнях на тваринах, а також потенційне зростання витрат на виробництво через робочу силу, енергію, обладнання та втрати матеріалу.

На ринку представлено широкий спектр співоброблених ексципієнтів. Наприклад, Коповідон (Plasdone S630 + Kollidon VA 64) використовується як сухий зв'язуючий агент, Microlela (мікрокристалічна целюлоза + лактоза) – для високодозованих препаратів, а Ксилітаб (Na-КМЦ + ксиліт) – для забезпечення приємного смаку та високої стисливості.

Важливим етапом у виробництві таблеток є покриття їх оболонками, які виконують низку функцій (див. рис. 2.21). Сучасні плівкові покриття класифікують за призначенням на функціональні та так звані нефункціональні. Нефункціональні покриття відіграють ключову роль у підвищенні прихильності пацієнтів до терапії, покращуючи зовнішній вигляд і органолептичні властивості таблеток (смак, колір, запах). Вони також полегшують приймання ліків для осіб із порушеннями ковтання або дисфагією, часто містять ковзні речовини. Однак у жувальних таблеток застосування таких покриттів ускладнене технологічно, хоча можливо, наприклад, шляхом нанесення покриття на окремі гранули чи кристали активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). До складу нефункціональних покриттів зазвичай входять гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт і високомолекулярний поліетиленгліколь.

Функціональні плівкові покриття застосовуються для модифікації властивостей, зокрема для підвищення стабільності та регулювання схеми вивільнення. Особливо важливим є захист від вологи, що особливо актуально після розкриття упаковки. Використання вологозахисних полімерів у покриттях підвищує стабільність препарату, зокрема зменшує ризик небажаної взаємодії між компонентами комбінованих лікарських засобів. Крім того, до складу покриттів можуть входити світлозахисні компоненти, які захищають чутливі до світла сполуки.

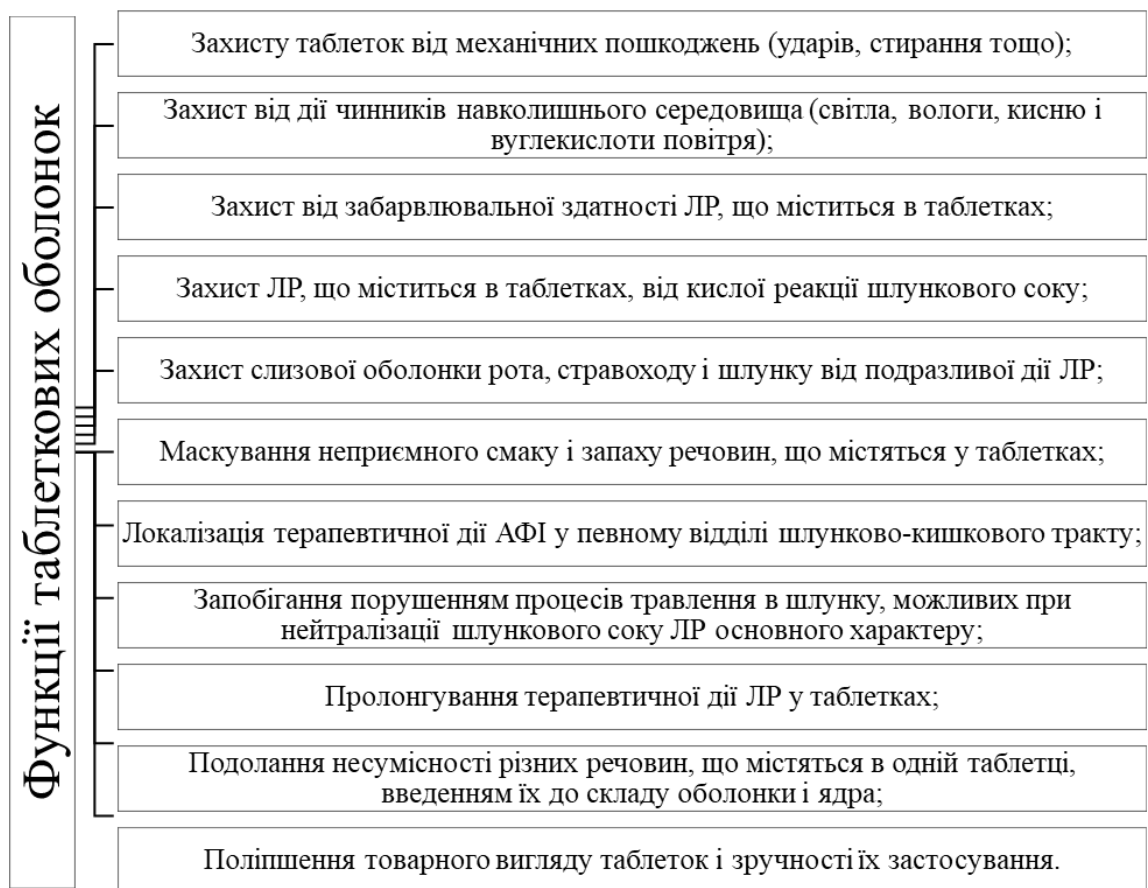


Рис. 2.21. Функції таблеткових оболонок [джерело: власна розробка]

Залежно від складу та способу нанесення (див. рис. 2.22), розрізняють дражовані, плівкові та пресовані (сухі) покриття.

Дражоване покриття, відоме з початку XX століття, є найдавнішим типом оболонок. Його основне призначення полягає у захисті таблеток від зовнішніх факторів, маскуванні неприємного смаку й запаху, а також покращенні їхнього зовнішнього вигляду. У деяких випадках такі оболонки містять компоненти, стійкі до шлункового соку. Нанесення здійснюється суспензійним методом у дражувальних котлах (обдукторах), що забезпечує стабільність під час зберігання, привабливий товарний вигляд, а також дозволяє автоматизувати й механізувати процес.

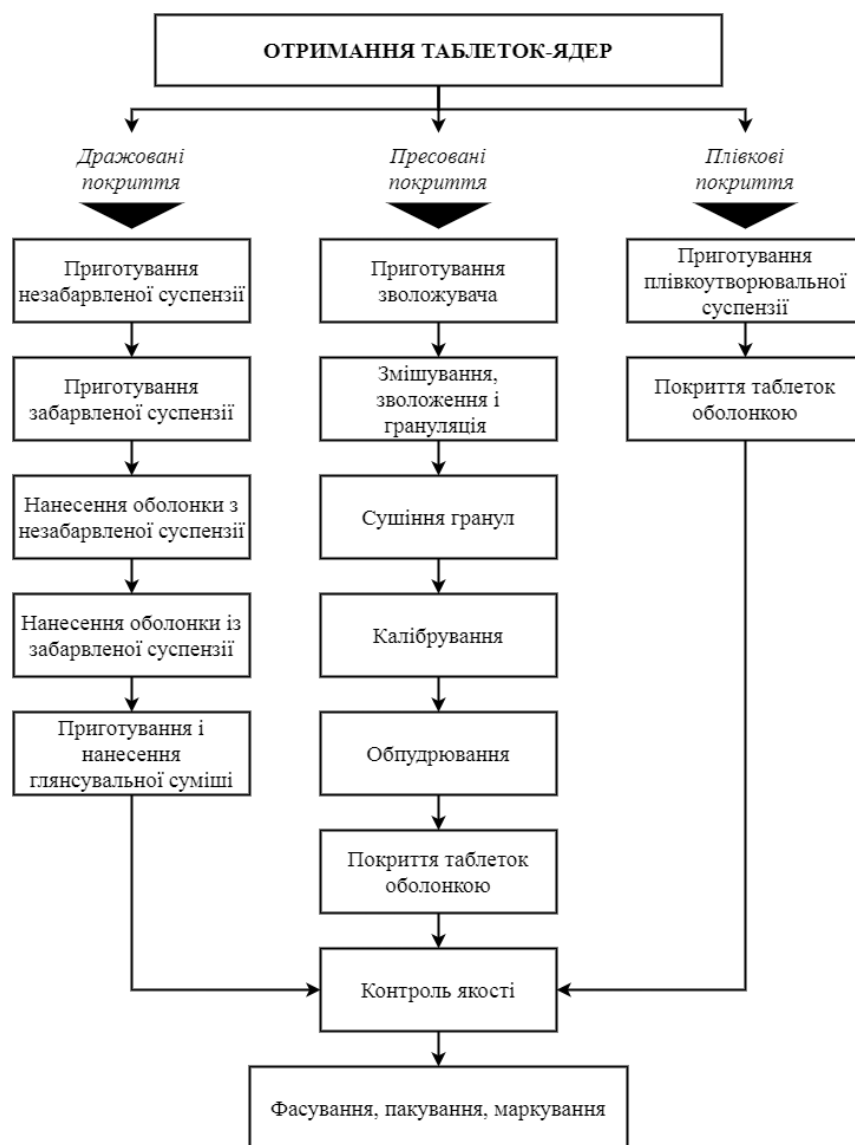


Рис. 2.22. Схема технологічного процесу нанесення різних видів покриття на таблетки [джерело: 8]

Плівкове покриття являє собою тонкий шар (0,05–0,2 мм), який утворюється після висихання розчину плівкоутворювальної речовини на поверхні таблетки. Залежно від розчинності, плівкові покриття поділяються на чотири групи (див. рис. 2.23). Нанесення відбувається шляхом нашаровування у дражувальному котлі або в завислому (псевдозрідженому) шарі, причому метод нанесення в котлі є найбільш поширеним. Альтернативний метод занурення таблетки по черзі різними боками в розчин плівкоутворювальної речовини застосовується лише для неклеючих речовин і характеризується низькою продуктивністю.

ПЛІВКОВІ ПОКРИТТЯ			
Розчинні у воді та шлунковому соці	Розчинні у шлунковому соці	Ентеросолюбильні (розчинні у кишкових рідинах)	Нерозчинні
Захист від факторів зовнішнього середовища, коригування смаку, запаху, кольору та ін.	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ, захист АФІ від дії шлункового соку, коригування місця вивільнення	Захист ЛФ від механічного пошкодження та впливу середовища; коригування смаку, запаху; пролонгування терапевтичної дії.
20-30% розчини ПЕГ і ПВП в 50-90% етанолі або ізопропіловому спирті; метилцелюлоза, Na-KМЦ, оптимізовані системи "Опадрай", "Авантіа Прайм", "Сеніфільм 752"	бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлоза; n-амінобензоати; сахароза, глюкоза, фруктоза; манітол; вінілпіридин; зеїн, желатин, кополімери аліфатичних естерів акрилової й метакрилової кислоти ("Ойдрагіт Е")	природні речовини (шелак, віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, спермацет, спирт цетиловий); синтетичні сполуки (кислота стеаринова, бутилстеарат, фталат декстрину, ГПМК, АФЦ, МФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози), "Ойдрагіт L", "Ойдрагіт S" та ін.	етилцелюлоза; монолаурат поліметилсорбіту; ПАР; кополімери естерів кислот акрилової та метакрилової ("Ойдрагіт RL", "Ойдрагіт RS"); "Ойдрагіт NE"

Рис. 2.23. Плівкові покриття [джерело: власна розробка]

Плівкові покриття широко використовуються для модифікації вивільнення активної речовини. Наприклад, ентеросолюбильні препарати вкривають покриттями, не розчинними у шлунковому соці, але розчинними у кишкових рідинах, що часто є рН-чутливими. Такі покриття створюють фізичний бар'єр і можуть запобігати подразненню слизової оболонки шлунка. Сучасні багат шарові покриття демонструють чутливість до різних діапазонів рН, що дозволяє здійснювати цілеспрямоване вивільнення речовини у визначеному відділі шлунково-кишкового тракту.

Пресовані (напресовані) оболонки – це сухі покриття, які наносять на таблетки шляхом пресування на спеціалізованих машинах). Перевагами цього методу є відсутність розчинників, що робить його придатним для гігроскопічних і чутливих до вологи таблеток, зокрема антибіотиків. Активні речовини можуть вводитися як у ядро, так і в оболонку, що дозволяє поєднувати несумісні компоненти та досягати пролонгації дії. Однак цей метод має значні недоліки: високі витрати матеріалів для покриття, збільшення маси й розміру таблеток, нерівномірність товщини оболонки, порушення центрування ядра та висока пористість покриття. Через це метод не набув широкого поширення.

Комбінація двох типів покриттів може застосовуватися як для повного покриття таблетки, так і шляхом інтеграції в одній лікарській формі гранул чи міні-таблеток, вкритих різними типами покриттів.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092

3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>

4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

5. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). [Електронний ресурс]. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009

6. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>

7. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

8. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред.. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. - Вид. 2-ге, випр. та допов. - Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2023. - 526 с.

Додаткова

9. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles [Електронний ресурс] / Xiaowen Xu, Jingzhou Zhao, Maonan Wang, Liang Wang, Junliang Yang // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48921-8>

10. 3D printing for drug delivery and biomedical applications / S. Beg, W. H. Almalki, A. Malik et al. // Drug Discovery Today. – 2020. – Vol. 25, Is. 9. – P. 1668-1681 DOI 10.1016/j.drudis.2020.07.007

11. 3D-Printed Modified-Release Tablets: A Review of the Recent Advances [Електронний ресурс] / A. Siamidi, E. Tsintavi, D. M. Rekkas, M. Vlachou. – Режим доступу: <https://www.intechopen.com/chapters/70777>

12. A review on the role of co-processed excipients in tablet formulations [Електронний ресурс] / A. S. Burande, S. P. Dhakare, A. O. Dondulkar et al. // Hybrid Advances. – 2024. – Vol. 7. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100299>

13. Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacturing of Medicines [Електронний ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/mu945wm5>

14. Bioavailability and Bioequivalence [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://learning.eupati.eu/mod/book/tool/print/index.php?id=304>

15. Drug delivery and testing via 3D printing [Електронний ресурс] / V. Kumar, H. Kaur, A. Kumari et al. // Bioprinting. – 2023. – Vol. 36. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2023.e00298>

16. Elkasabgy N. A. 3D printing: An appealing route for customized drug delivery systems [Електронний ресурс] / N. A. Elkasabgy, A. A. Mahmoud, A. Maged //

International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 588. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119732>

17. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm [Электронный ресурс] / Ed. A.S. Narang, S.I.F. Badawy. – Academic Press, 2019. – 890 p. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00287-5>

18. Jing Z. Application of a novel electrostatic dry powder coating technology on capsules for enteric release [Электронный ресурс] / Z. Jing, Y. Ma, J. Zhu // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022. – Vol. 68. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.103058>

19. Medical Additive Manufacturing: Concepts and Fundamentals [Электронный ресурс] / Ed. by S. Mallakpour, C. M. Hussain. – Elsevier, 2024. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-02848-0>

20. Nanotechnology for Oral Drug Delivery: From Concept to Applications [Электронный ресурс] / Ed. by J. P. Martins, H. A. Santos. - Academic Press, 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-03669-5>

21. Rashid A. Systemic Review of Screening the Shapes of Ibuprofen Particles in Different Solvents / A. Rashid // Journal of Pharmaceutical Research International. – 2021. – Vol. 33, Is. 29A. – P. 84-99. DOI [10.9734/jpri/2021/v33i29A31567](https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i29A31567)

22. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Электронный ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

23. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses / S. Shanmugam // Bioimpact. – 2015. – No 5 (1). – P. 55-63.

24. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge [Электронный ресурс] / M. Stielow, A. Wtczyńska, N. Kubryń et al. // Molecules. – 2023. – Vol 28, Is. 24. Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>

25. The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future [Электронный ресурс] / V. Lura, A. Lura, J. Breitkreutz,

V. Klingmann // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2025. – Vol. 210. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2025.114655>

26. Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications / I. Seoane-Viaño, S.h J. Trenfield, A. W. Basit, A. Goyanes // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – Vol. 174. – P. 553-575 DOI 10.1016/j.addr.2021.05.003

27. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

28. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 132 с.

29. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія з елементами біофармації: навчальний посібник до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної спеціалізації «Клінічна фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 127 с.

30. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія: навчальний посібник до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної спеціалізації «Організація та управління фармацією» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. – 133 с.

31. Сучасні фармацевтичні технології: Навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 “Фармація” / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька та ін.; Під ред. О.А. Рубан. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2015. - 249 с.

32. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>

33. Фармацевтична опіка [вибрані питання] : навчальний посібник / О. С. Хухліна, Є. П. Ткач, О. А. Подплетня та ін. – Вид. 2, допов. та випр. – Вінниця : Нова Книга, 2014. – 520 с.

Тема семінарського заняття 3. Геріатричні лікарські засоби: особливості застосування препаратів у людей похилого віку

Дидактичні цілі та мотивація заняття: створити у фахівців системне уявлення про геріатричну фармацію, вікові особливості впливу ліків у пацієнтів похилого віку та сучасні підходи до раціонального застосування ліків у пацієнтів похилого віку та особливості дії ліків у геронтології. Ознайомити фармацевтів із сучасними підходами до збереження та відновлення здоров'я і покращення якості життя геріатричних пацієнтів.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

1. Геріатрична фармація та геріатричні препарати. Особливості дії ліків та принципи їх призначення у геріатричних пацієнтів
2. Підвищення безпеки фармакотерапії у геріатрії: потенційно невідповідні препарати
3. Розробка ліків для геріатричних пацієнтів
4. Регенеративна медицина

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Геріатрична фармація та геріатричні препарати. Особливості дії ліків та принципи їх призначення у геріатричних пацієнтів

Ніколи раніше людство не досягало такої тривалості життя, як у сучасну епоху. Протягом останнього століття середня очікувана тривалість життя зросла майже вдвічі. Покращення умов життя та незначне вдосконалення системи охорони здоров'я сприяють демографічному старінню, що супроводжується збільшенням періоду здорового життя. Це, у багатьох випадках, забезпечило продовження працездатного віку, розширення моделей споживання та розвиток технологій і сфери послуг, орієнтованих на потреби літніх людей, відомих як

«срібна економіка». Водночас розширення меж людського життя супроводжується зростанням чисельності осіб похилого віку, які страждають від соціально та територіально зумовленої вразливості, хронічних захворювань, а також підвищеним тягарем смертності та захворюваності.

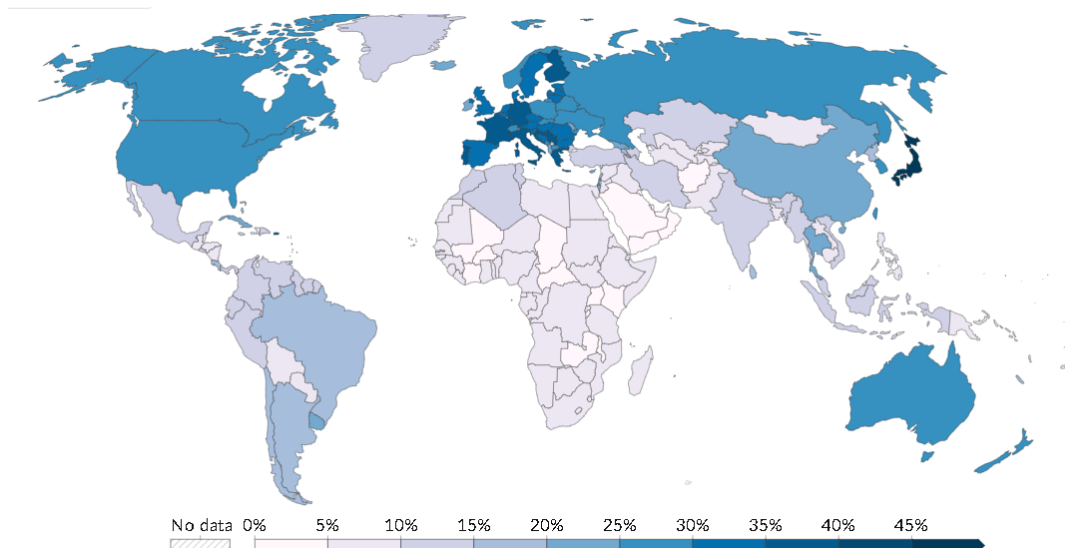


Рис. 3.1 Співвідношення кількості людей похилого віку (віком 65 років і старше) до кількості людей працездатного віку (віком від 15 до 64 років) на 2023 рік [джерело: <https://ourworldindata.org/grapher/age-dependency-ratio-old?time=latest>]

За класифікацією ВООЗ (2012 р.), виділяють наступні вікові групи у дорослих: від 25 до 44 років – молодий вік; 45-59 років – середній вік ; 60-74 років – літній (особи похилого віку); 75-90 років – старечий (старі люди), а понад 90 – це довгожителі.

Старіння – це неминучий біологічний процес, який суттєво впливає на здоров'я людини, призводячи до зниження клітинної функції та збільшення клітинних пошкоджень

Геріатрія - галузь клінічної медицини, яка вивчає хвороби людей літнього й старечого віку, розробляє методи їх лікування і профілактики з метою збереження фізичного і психічного здоров'я людини до глибокої старості.

Фармацевтичні засоби для боротьби зі старінням та віковими змінами стають все більш актуальними через зростання тривалості життя та поширеність хронічних захворювань у літньому віці. Сучасні дослідження зосереджені як на

традиційних препаратах для лікування вікових хвороб, так і на нових підходах до уповільнення біологічного старіння.

Геріатрична фармація — це галузь фармацевтичної практики, яка спеціалізується на безпечному, ефективному та етичному використанні лікарських засобів у літніх пацієнтів. Вона зосереджена на індивідуалізованому підході до медикаментозного лікування з урахуванням фізіологічних змін старіння, поліморбідності та ризику поліпрагмазії.

Геріатрична фармація вивчає специфіку та можливості лікарського забезпечення осіб похилого та старечого віку, розробляє основні принципи технології геріатричних лікарських форм, займається інформаційним забезпеченням раціональної фармакотерапії геріатричних хворих.

Геріатрична фармацевтична практика почала формуватися в середині 1970-х років у таких країнах, як США, Велика Британія та Австралія. У США ключовим етапом стало запровадження у 1974 році обов'язкового щомісячного огляду медикаментозних режимів у будинках для людей похилого віку, що дало початок консультативній фармації. У 1978 році було засновано перший академічний центр геріатричної фармації в Університеті Меріленда. У 1997 році Комісія з сертифікації геріатричної фармації (CCGP) у США впровадила сертифікацію «Certified Geriatric Pharmacist» (CGP), визнавши геріатричну фармацію окремою спеціалізацією.

В Австралії геріатрична фармацевтична практика розвивалася з 1980-х р. у. Дослідження професора Майка Робертса в 1990-х роках довели переваги клінічних фармацевтичних послуг, що призвело до впровадження програм Residential Medication Management Reviews (RMMR) у 1997 році та Home Medicines Review (HMR) у 2001 році. Ці програми фінансуються державою та спрямовані на оптимізацію фармакотерапії для літніх людей.

Українські вчені сприяють розвитку геріатричних і антивікових досліджень. Основна увага приділяється біологічним механізмам старіння, лікуванню хронічних захворювань і соціально-психологічним аспектам. У той же час специфічні освітні програми з геріатричної фармації не набули значного

поширення у фармацевтичній спільноті. Державний формуляр лікарських засобів України містить рекомендації щодо раціональної фармакотерапії для літніх людей. Застосування класифікації проблем, пов'язаних із лікарськими засобами (DRPs), розробленої Pharmaceutical Care Network Europe (V 9.00, 2019), дозволило систематизувати інформацію про використання ліків у літніх людей. У результаті сформовано списки потенційно небажаних медикаментів (ПНП, n=98), препаратів, дозування яких потребує корекції (n=127), і тих, що потребують моніторингу (n=108). Ці дані є основою для розробки спеціалізованих геріатричних інструментів для забезпечення раціональної фармакотерапії

Але наразі через воєнний стан є певні труднощі з доступом вікових пацієнтів до ліків. Програма «Доступні ліки», розширена у 2025 році, покращує доступ до медикаментів для хронічних станів шляхом обов'язкової участі всіх аптек у системі реімбурсації.

Фармацевт є невід'ємною частиною системи геріатричної допомоги та ключовим учасником міждисциплінарних команд, забезпечуючи експертизу в питаннях фармакотерапії та сприяючи комплексному веденню пацієнтів похилого віку.

Фармацевти відіграють провідну роль у забезпеченні безпеки медикаментозної терапії для літніх пацієнтів через:

- Оцінку фармакотерапії: Аналіз призначень для виявлення потенційно небажаних лікарських засобів, взаємодій і ризиків поліпрагмазії.
- Консультування пацієнтів: Надання інформації про правильне використання ліків, що сприяє підвищенню комплаєнсу.
- Співпрацю з лікарями: Координація з медичними фахівцями для оптимізації терапевтичних схем і зниження ризику побічних реакцій.

Ці функції є критично важливими в умовах високої поширеності поліпрагмазії та підвищеного ризику небажаних ефектів у геріатричних хворих.

У той же час, фармацевти, які працюють із геріатричною популяцією, стикаються з низкою специфічних проблем:

- Когнітивні порушення: Обмежують здатність пацієнтів дотримуватися режиму лікування.
- Автономія пацієнтів: Вимагає балансу між повагою до самостійності та забезпеченням безпеки терапії.
- Обмежені ресурси: Ускладнюють доступ до якісної фармацевтичної допомоги.

Для вирішення цих питань необхідна спеціалізована етична підготовка, яка допомагає фармацевтам приймати обґрунтовані клінічні рішення.

Перспективними напрямками геріатричної фармації в Україні є інтеграція міжнародного досвіду, розширення освітніх програм, посилення регуляторної бази, зокрема, розробка національних критеріїв, впровадження цифрових інструментів та залучення фармацевтів до геріатричних команд.

Основною метою лікування осіб похилого віку є полегшення симптомів хронічних захворювань і покращення якості їхнього життя. Це досягається через індивідуалізований підхід до фармакотерапії, спрямований на мінімізацію ризиків і максимізацію терапевтичної ефективності.

Висока частота побічних реакцій у геріатричних хворих пояснюється віковими структурно-функціональними змінами, які впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку ЛЗ, а також поліморбідністю, що призводить до поліпрагмазії. Ці фактори підвищують ризик небажаних ефектів, таких як падіння, делірії, депресія та інші геріатричні синдроми.

Фармакокінетичні особливості в геріатрії. У геріатричних пацієнтів спостерігаються зміни на всіх основних етапах фармакокінетики: всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення, що зумовлено віковими фізіологічними та патофізіологічними змінами.

Всмоктування ліків. Вікові зміни в процесі всмоктування ЛЗ зазвичай мають мінімальний клінічний вплив. Основними факторами, що впливають на всмоктування, є взаємодії між ЛЗ, супутні захворювання та продукти харчування. Наприклад, всмоктування препаратів, що залежать від активного транспорту (залізо, вітамін В12), знижується, тоді як для леводопи характерне

прискорене всмоктування через зменшення рівня дофа-декарбоксілази в слизовій шлунка. Препарати, що всмоктуються шляхом пасивної дифузії (пеніциліни, діазепам, метронідазол), не зазнають значних змін.

Гіпохлоргідрія, частіше діагностована в осіб похилого віку, може знижувати всмоктування слабоосновних ЛЗ, таких як кетоконазол. У пацієнтів з атрофічним гастритом підвищений рН шлунка ускладнює всмоктування препаратів, що потребують кислого середовища (наприклад, карбонату кальцію), тоді як цитрат кальцію, який краще розчиняється в менш кислих умовах, є кращим вибором. Зміна шлункової моторики, характерна для геріатричних хворих, може подовжувати перебування нестабільних у кислому середовищі препаратів у шлунку, впливаючи на їхню біодоступність. Наприклад, аспірин із кишковорозчинною оболонкою може вивільнятися передчасно, підвищуючи ризик шлунково-кишкових побічних реакцій. Зниження кровотоку в кишечнику та площі слизової оболонки, а також зменшення секреції підшлункових ферментів (трипсину) додатково ускладнюють всмоктування.

Всмоктування введених підшкірно або внутрішньом'язово ЛЗ може сповільнюватися через зниження тканинного кровотоку, але прискорюватися за рахунок зменшення м'язової маси, особливо для депо-форм. Інгаляційні препарати зазнають обмеженого всмоктування через зниження альвеолярної поверхні та порушення вентиляційно-перфузійного балансу.

Трансдермальне всмоктування препаратів у геріатричних пацієнтів, незважаючи на вікове стоншення епідермісу, практично не змінюється. Тим не менш, у геріатрії можуть знадобитися менші дози трансдермальних препаратів через вікові зміни в метаболізмі. Для місцевих препаратів зниження гідратації та вмісту ліпідів у геріатричній шкірі теоретично може зменшити всмоктування гідрофільних препаратів.

Найбільш частими причинами порушення абсорбції лікарських засобів у літніх осіб є уповільнення евакуаторної здатності шлунку і ослаблення моторики кишечника.

Розподіл ліків. Вікові зміни в складі тіла, зокрема збільшення жирової маси на 20–40%, зменшення м'язової маси та загального вмісту води на 10–15%, суттєво впливають на об'єм розподілу ЛЗ. Ліпофільні препарати (хлордіазепоксид, морфін, аміодарон, дифенгідрамін) мають більший об'єм розподілу, що подовжує період напіввиведення та підвищує ризик залишкових ефектів (наприклад, седативного ефекту бензодіазепінів). Гідрофільні ЛЗ (дигоксин, літій, етанол, теофілін) демонструють зменшений об'єм розподілу, що призводить до вищих плазмових концентрацій і вимагає зниження доз.

Зв'язування ЛЗ із білками плазми також зазнає змін. Кислотні препарати (діазепам, фенітоїн, варфарин) переважно зв'язуються з альбуміном, тоді як основні (лідокаїн, пропранолол) — з α_1 -кислим глікопротеїном. Зниження рівня альбуміну через недоїдання чи гострі захворювання може збільшувати вільну фракцію ЛЗ, підвищуючи їхню токсичність, особливо для препаратів із високим зв'язуванням (фенітоїн, варфарин). Поліпрагмація посилює конкуренцію за місця зв'язування, що може змінювати фармакокінетику ЛЗ.

Метаболізм та кліренс. Метаболізм ЛЗ переважно відбувається в печінці, де вікові зміни, такі як зменшення маси печінки, кровотоку та активності ферментів (CYP450, флавінмонооксигенази, UDP-глюкуронозилтрансферази), знижують ефект першого проходження.

Метаболізм першого проходження – це процес, за допомогою якого ліки або інші речовини метаболізуються (в печінці) до потрапляння в системний кровотік.

Вікові зміни в печінці підвищують біодоступність ЛЗ із високим метаболізмом першого проходження (пропранолол, метоклопрамід), що вимагає зниження початкових доз або застосування не-пероральних альтернатив. Для проліків (еналаприл, периндоприл) зниження ферментативної активності може зменшувати системні рівні активної речовини.

Метаболізм у печінці включає процеси фази I та фази II, які посилюють гідрофільність препаратів та сприяють виведенню. Метаболізм фази I

(окиснення, відновлення), пов'язаний з CYP450, більш чутливий до вікових змін, ніж фази II (глюкуронізація). Тому для геріатричних пацієнтів кращими будуть метаболічні шляхи фази II.

На здатність печінки виводити ліки та інші речовини впливають такі фактори, як печінковий кровотік, внутрішній кліренс (який включає розмір органу, масу та активність ферментів) та зв'язування з білками. Зниження печінкового кровотоку впливає на кліренс ЛЗ із високим коефіцієнтом екстракції (метформін, ніфедипін), тоді як для ЛЗ із низьким коефіцієнтом (дигоксин, атенолол) кліренс залежить від внутрішньої активності печінки. Зниження функції нирок може вторинно впливати на печінковий метаболізм через зниження експресії генів CYP450.

Виведення ліків. Виведення ЛЗ переважно відбувається через нирки, функція яких знижується з віком через зменшення розміру нирок і швидкості клубочкової фільтрації. Супутні захворювання (діабет, гіпертензія) посилюють зниження ниркової функції.

Це впливає на кліренс гідрофільних ЛЗ (антибіотики, діуретики, дигоксин, літій, НПЗП), підвищуючи ризик їхнього накопичення, особливо для препаратів із вузьким терапевтичним індексом. Препарати з активними метаболітами (спіронолактон) потребують особливої обережності через ризик накопичення. Часто такі препарати потребують коригування дози на основі вимірюваної функції нирок (рекомендовано оцінювати швидкість клубочкової фільтрації).

У таблиці 3.1 наведені основні фармакокінетичні зміни у людей літнього віку та їх вплив на лікарські засоби.

Таблиця 3.1

Вплив вікових змін на фармакокінетику лікарських засобів у людей літнього віку

Параметр	Збільшено	Зменшено/ пригнічено	Потенційний вплив на препарати	Рекомендації щодо дозування	Приклади препаратів, які можуть бути зачеплені
Абсорбція					Пропранолол, еналаприл, аспірин, метопролол
Шлунковий рН	✓		Знижена біодоступність препаратів	Ефект вважається не клінічно значущим	
Кровообіг у ШКТ		✓		Ефект може бути не клінічно значущим	
Продукція кислоти шлунком		✓	Знижена розчинність препаратів	Ефект не вважається клінічно значущим	Еритроміцин
			Знижена біодоступність		
Шлункова моторика	✓		Знижена біодоступність	Ефект може бути не клінічно значущим; може знадобитися збільшення дози або зміна шляху введення	Вітамін В12
Метаболізм першого проходження	✓	✓	↑ Концентрація (високоочищені препарати);	Починати з низьких доз, дозування за ефектом	Морфін
			↓ Концентрація (препроліки)	Розглянути трансдермальне введення	Нітрогліцерин,
				Ефект не є клінічно значущим	Валацикловір

Параметр	Збільшено	Зменшено/ пригнічено	Потенційний вплив на препарати	Рекомендації щодо дозування	Приклади препаратів, які можуть бути зачеплені
Розподіл					Аміодарон, діазепам, дигоксин, літій, варфарин
Альбумін/афінність		✓	Токсичність препаратів	Доза за ефектом (INR), почати з низької дози Підвищена концентрація вільного препарату	Аценокумарол
α1-кислий глікопротеїн	✓		Стандартна доза може бути недостатньою	Зменшити навантажувальну дозу Зменшення концентрації вільного основного препарату	Теофілін
Частка жиру в тілі	✓		Подовжений період напіввиведення жиророзчинних препаратів ↑ Розподіл жиророзчинних препаратів	Подовжений ефект після припинення прийому	Макроліди
М'язова маса		✓	↑ Концентрація в плазмі	Нижчі стандартні дози для препаратів з вузьким терапевтичним індексом	Дигоксин,
			↓ Розподіл водорозчинних препаратів	Підвищена концентрація у плазмі	
				Стандартна доза може бути недостатньою	
Метаболізм					Пропранолол, еналаприл, амлодипін, теофілін, фенітоїн

Параметр	Збільшено	Зменшено/ пригнічено	Потенційний вплив на препарати	Рекомендації щодо дозування	Приклади препаратів, які можуть бути зачеплені
Печінковий кровотік		✓	Препарати з високим коефіцієнтом екстракції мають значне зниження кліренсу	Почати з низької дози Доза за ефектом і побічними реакціями	Морфін
CYP450		✓	↓ Перший етап метаболізму для препроліків	Ефект не клінічно значущий	Еналаприл
			Конкуренція за ферменти CYP	Дозування за клінічним ефектом	Макроліди
				Активність препарату варіабельна	
Елімінація					Фуросемід, гліпізид, морфін, дигоксин, спіронолактон
Функція нирок		✓			
Швидкість клубочкової фільтрації		✓	↑ Ризик токсичності через накопичення препарату в плазмі	Контроль концентрацій у сироватці крові та плазмі	Гентаміцин
Нирковий плазматичний потік		✓	↓ Виведення препарату	Починати з низької дози	Дигоксин

Примітки:

CYP450 — система ферментів цитохрому P450.

INR — міжнародне нормалізоване співвідношення (для оцінки згортання крові).

Фармакодинамічні аспекти (табл. 3.2). Вікові зміни в фармакодинаміці ЛЗ зумовлені варіаціями концентрацій нейромедіаторів, кількості рецепторів, гормональними змінами, порушеннями метаболізму глюкози та гомеостатичних механізмів (регуляція температури, електролітів). Наприклад, знижена чутливість до β -агоністів і β -антагоністів контрастує з підвищеною чутливістю до блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем), що може викликати виражений антигіпертензивний ефект. Варфарин у геріатричних пацієнтів спричиняє сильніше інгібування факторів згортання через зниження спорідненості рецепторів до вітаміну К. Препарати для ЦНС (бензодіазепіни, дофамінові блокатори) викликають посилену реакцію через зміни в гематоенцефалічному бар'єрі та зниження активності р-глікопротеїну, що підвищує ризик побічних реакцій (гіпотензія, екстрапірамідні ефекти).

Таблиця 3.2

Вплив вікових змін на фармакодинаміку ЛЗ у людей літнього віку

Група	Ефект	Зміни, пов'язані з віком		Рекомендації щодо дозування
		Збільшено	Зменшено	
Бета-агоністи	Бронхо-дилатація		✓	Поступово збільшуйте залежно від ефекту
Бета-блокатори	Антигіпертензивний ефект		✓	Поступово збільшуйте залежно від ефекту
Бензодіазепіни	Седація	✓		Зменшити кількість пацієнтів та контролювати їх Вибирайте лише глюкоронідовані бензодіазепіни (наприклад, лоразепам)
Антипсихотичні засоби	Седація	✓		Зменшити дозу
Антагоністи вітаміну К	Антикоагулянти	✓		Зменшення на основі INR
Фуросемід	Сечогінний засіб		✓	Збільшення та моніторинг
Морфін	Знеболювальне	✓		Зменште дозу або перейдіть на альтернативний препарат
Верапаміл	Антигіпертензивний ефект	✓		Зменшити дозу, можливо, знадобиться додати проносне

INR – міжнародне нормалізоване співвідношення

Вікові зміни та проблеми, з якими стикаються геріатричні пацієнти, обумовлюють основні принципи, якими слід керуватися при рекомендації лікарських засобів геріатричним пацієнтам є (рис. 3.2)

Обґрунтованість призначення

- Чи чітко визначений діагноз?
- Чи потребує захворювання (симптом) медикаментозного лікування?
- Чи погіршиться стан пацієнта та якість його життя у випадку непризначення ЛЗ?

Дослідження поточного лікування та звичок пацієнта:

- Пацієнт може отримувати терапію або рекомендації від кількох медичних фахівців, що підвищує ризик дублювання призначень;
- Аналіз наявної терапії допомагає запобігти небажаним реакціям і медикаментозним взаємодіям, особливо в умовах поліпрагмазії;
- Фактори, такі як паління, вживання алкоголю чи особливості дієти, можуть модифікувати дію ЛЗ

Глибоке розуміння фармакокінетики та фармакодинаміки для індивідуалізації терапії

- Знання про можливі вікові зміни розподілу ЛЗ дозволять запобігти небажаній дії ліків та спрогнозувати відповідь на лікування;
- Бажано призначати ліки, механізм дії та побічні дії яких добре вивчені;
- Гідрофільні ЛЗ можуть накопичуватися, а ліпофільні — мати подовжений період напіввиведення
- Уникати високого вмісту натрію чи пропіленгліколю, які можуть спричинити електролітний дисбаланс або неврологічні порушення

Ретельний підбір доз. Терапія починається з невеликих доз

- Стандартні дози часто є надмірними для геріатричних пацієнтів через зниження екскреції ЛЗ і їхніх метаболітів нирками, що особливо актуально для препаратів із вузьким терапевтичним індексом
- Вікові зміни печінкового метаболізму (зниження активності CYP450 [документ, стор. 4]) можуть бути непередбачуваними, що вимагає обережності.
- Літні особи демонструють підвищену чутливість до ЛЗ, що впливають на ЦНС;

Титування дози до досягнення терапевтичного ефекту

- Необхідно визначити реалістичний терапевтичний ефект, досяжний для конкретного пацієнта;
- Дозу поступово коригують до появи бажаного ефекту або до межі, за якою виникають побічні явища;
- У ряді випадків комбінована терапія більш виправдана та ефективна

Спрощення прийому для забезпечення комплаєнсу

- Уникнення складних схем дозування, віддаючи перевагу прийому 1–2 рази на добу;
- Пацієнта та, за потреби, осіб, що за ним доглядають, слід детально інструктувати щодо прийому ЛЗ, пояснюючи мету призначення;
- Рекомендується вести записи про прийом ЛЗ для моніторингу;
- Застосування ЛЗ у геріатричних пацієнтів часто потребує додаткового контролю через ризик невідповідності режиму
- Використання мультичастинкових, ородисперсних форм і комбінацій із фіксованою дозою полегшує прийом, особливо для хворих із дисфагією.
- Має забезпечуватись рівномірне ділення таблеток, стабільність при зберіганні в органайзерах і сумісність із ентеральними трубками

Рис. 3.2 Основні принципи призначення ліків геріатричним пацієнтам
[дежерело: власна розробка]

Визначення успішного старіння людьми похилого віку є багатовимірним і охоплює фізичне, функціональне, психологічне та соціальне здоров'я. В ідеалі, терапевтичні засоби повинні бути спрямовані на досягнення цих цілей.

Геріатричні препарати - біологічно активні речовини або комбінації лікарських речовин, які проявляють загальну стимулюючу дію на старіючий організм, сприяють нормалізації порушеного обміну і функцій, покращують стан за наявності нефротичного синдрому і підвищують трофічну функцію організму.

Ключовими особливостями геріатричних препаратів є:

- Адаптація до вікових змін: Врахування зниження функцій органів, чутливості до ЛЗ, ризиків падінь і побічних ефектів.
- Форма випуску: Зручні для проковтування форми, трансдермальні системи, практична упаковка.
- Уникнення взаємодій та поліпрагмазії: Обережний підбір ЛЗ для зменшення ризиків.
- Особливості застосування: Специфічні рекомендації для окремих фармакологічних груп.
- Регуляторні аспекти: Використання списків потенційно невідповідних препаратів для літніх.

Геріатричні препарати поділяють на дві великі групи: лікарські засоби, які застосовують для лікування (гострого фармакологічного тесту), та засоби, що призначаються для профілактики передчасного старіння.

До засобів профілактики старіння відносять **геропротектори** — речовини, що виявляють загальностимулюючу дію на старіючий організм, нормалізують обмін речовин і функції, тонізують нервову систему та підвищують її трофічну функцію. Їхньою основною метою є уповільнення процесів старіння, відновлення вікових пошкоджень і подовження здорового життя. Термін «геропротектор» буквально означає «той, що захищає від старіння», стримуючи цей процес і подовжуючи активне життя.

На сьогодні відомо понад 200 геропротекторів, виявлених на модельних організмах, а деякі вже застосовуються для лікування специфічних захворювань

у людей. Проте вплив цих сполук на старіння людини залишається недостатньо вивченим. Хоча традиційно критерієм геропротекторів вважалося збільшення тривалості життя, це може супроводжуватися погіршенням якості життя. Тому сучасна медицина акцентує на подовженні саме здорового періоду життя.

Літературні джерела пропонують систему критеріїв відбору геропротекторів:

Первинні критерії

- Збільшення тривалості життя, що проявляється у зниженні смертності та змінах у кривій виживання (середня, медіанна, максимальна тривалість, вік 90% смертності, швидкість старіння);
- Покращення біомаркерів старіння (молекулярних, клітинних, фізіологічних), повертаючи параметри до молодшого стану або уповільнення прогресування вікових змін;
- Прийнятна токсичність, коли терапевтична доза значно нижча за токсичну;
- Мінімальні побічні ефекти при тривалому застосуванні;
- Покращення якості життя (фізичне, психічне, емоційне, соціальне функціонування).

Вторинні критерії

- Еволюційна консервативність мішені або механізму дії для відтворення ефектів у ссавців;
- Відтворюваність ефектів на різних модельних організмах (дозволяє припускати ефективність навіть при відсутності відомої консервативної мішені);
- Вплив на кілька вікових розладів чи причин смерті у ссавців;
- Підвищення стресостійкості, стійкості організму до несприятливих факторів середовища.

Геропротектори класифікують за впливом на виживаність, механізмами дії, походженням або фармацевтичними класами. Одна з пропозицій базується на концепції гомеостазу, розглядаючи старіння як звуження гомеостатичної здатності:

- Пригнічення наслідків порушення гомеостазу (антидіабетичні, антиаритмічні, гіполіпідемічні препарати, сенолітики);

- Посилення гомеостатичних систем (горметини, міметики калорійного обмеження, епігенетичні препарати);
- Нейтралізація шкідливих агентів (хелатори металів, поглиначі активних форм кисню, інгібітори глікації);
- Пригнічення надмірних реакцій (протизапальні, інгібітори mTORC1, NF-kB).

Механізми дії включають антиоксидантний захист (глутатіон, поліфеноли), регуляцію метаболізму (метформін), інгібування шляхів (рапаміцин), стимуляцію аутофагії (спермідин) і сенолітичну дію.

Стареча астенія, поширена серед 10% людей старше 65 років і 25-50% старше 85 років, характеризується втратою резервів організму, що підвищує вразливість. Геропротектори, спрямовані на механізми старіння (оксидативний стрес, запалення, клітинне старіння), демонструють потенціал для її затримки. Дослідження на мишах показали, що рапаміцин, ресвератрол, метформін і сенолітики (фізетин, дазатиніб, кверцетин) покращують здоров'я серцево-судинної, когнітивної, нервово-м'язової, метаболічної та імунної систем, сповільнюючи катаракту, саркопенію, остеоартрит, остеопороз, атеросклероз і хворобу Альцгеймера.

У доклінічних та певних клінічних випробуваннях добре зарекомендували себе рапаміцин (без покращення астенії, але зниження IL-6 у хворих на ішемію), метформін (зниження смертності та когнітивних ризиків у діабетиків), сенолітики (покращення ходьби при легеневому фіброзі, але без контрольної групи). Впровадження геропротекторів у клінічну практику ускладнюється недостатньою регуляторною базою, складністю дозволів, відсутністю єдиних критеріїв і різноманітністю механізмів дії.

Розробка геропротекторів обіцяє профілактику та лікування вікових патологій, впливаючи на сам процес старіння. Поєднання геропротекторів із різними мішенями може давати адитивний або синергетичний ефект, а перепрофілювання схвалених препаратів прискорить їхнє застосування.

До профілактики старіння також відносять вітаміни, мікроелементи та адаптогени, хоча джерела по-різному класифікують їх (як частину геропротекторів або окремі групи). Вітаміни покращують кисневий обмін, функції дихання та знижують тканинну гіпоксію. Мікроелементи (мідь, цинк, кобальт, марганець, калій) у біодозах активують ферменти, посилюють імунітет і нормалізують обмін речовин. Адаптогени (женьшень, елеутерокок) підвищують опірність при гіпотензії та слабкості, але протипоказані при стенокардії, спазмах судин мозку чи порожнистих органів.

Основними групами лікарських засобів, що використовуються для лікування геріатричних пацієнтів, є кардіотонічні препарати (серцеві глікозиди), антиангінальні засоби (нітрати), антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, гіпотензивні засоби, діуретики, анальгетики, антибіотики, психотропні препарати (нейролептики та антидепресанти) тощо. Для кожної групи препаратів є свої особливості дозування та застосування в геріатричній практиці.

Підвищення безпеки фармакотерапії у геріатрії: потенційно невідповідні препарати

На основі накопичених знань сформовано чіткі підходи до підвищення безпеки фармакотерапії та зменшення побічних ефектів у осіб похилого віку, серед яких особливе місце посідає геронтологічно орієнтована стратегія. У зв'язку з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій у геріатричних пацієнтів певні лікарські засоби (ЛЗ) було класифіковано як потенційно невідповідні для призначення цій віковій групі в рамках концепції «потенційно невідповідних препаратів» (ПНП).

Потенційно невідповідні препарати (ПНП) — це лікарські засоби, у яких ризик перевищує користь для літніх людей, особливо коли існують безпечніші або ефективніші альтернативи. Вони можуть спричиняти серйозні побічні ефекти, порушення когнітивних функцій, падіння, госпіталізації та інші ускладнення.

Серед найбільш поширених класів ПНП виділяються бензодіазепіни, антидепресанти, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), діуретики, інгібітори протонної помпи, а також засоби для лікування деменції та тривожних розладів.

Через значну потребу в оцінці фармакотерапії геріатричних пацієнтів у світі розроблено низку методів аналізу призначення ПНП. Найбільш об'єктивними, валідованими та широко визнаними є Критерії Beers Американського геріатричного товариства (AGS), Критерії STOPP/START, Індекс відповідності медикаментозного лікування (Medication Appropriateness Index) та інструмент IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool). Ці підходи вважаються провідними для клінічної практики та фармакотерапевтичних досліджень, а також доповнюють один одного. Окрім зазначених, існують також інші інструменти, переважно менш визнані або локальні.

Критерії Beers (Критерії Бірса, Критерії Біра), розроблені Американським геріатричним товариством (AGS), є широко визнаним інструментом для ідентифікації потенційно невідповідних лікарських засобів у осіб похилого віку. Вони призначені для використання клініцистами, дослідниками та розробниками політик з метою зниження ризиків побічних ефектів і підвищення безпеки фармакотерапії у пацієнтів віком від 65 років.

Протягом останніх 32 років (рис. 3.3) Критерії Beers еволюціонували від двох основних таблиць, що класифікували неналежне призначення ліків, до сучасного формату з семи ключовими таблицями, які систематизують потенційно невідповідні призначення. Наразі ці критерії активно застосовуються як у США, так і в європейських країнах для вирішення проблем медикаментозної терапії в геріатричних хворих, зокрема під час аналізу призначень ЛЗ та оцінки результатів лікування. Початковий список, створений М. Beers, включав не лише перелік nereкомендованих препаратів, а й обґрунтування їхнього виключення. Наприклад, бензодіазепіни тривалої дії характеризуються подовженим періодом напіввиведення у літніх пацієнтів, що призводить до накопичення, посилення седативного ефекту та підвищення ризику падінь і переломів; ніфедипін короткої

дії може спричиняти гіпотензію; індометацин викликає побічні реакції з боку центральної нервової системи; неселективні НПЗЗ (напроксен, піроксикам) при тривалому застосуванні у високих дозах асоціюються з порушеннями шлунково-кишкового тракту, нирковою недостатністю, підвищенням артеріального тиску, серцевою недостатністю та іншими ускладненнями.

Beers Criteria: Then and Now

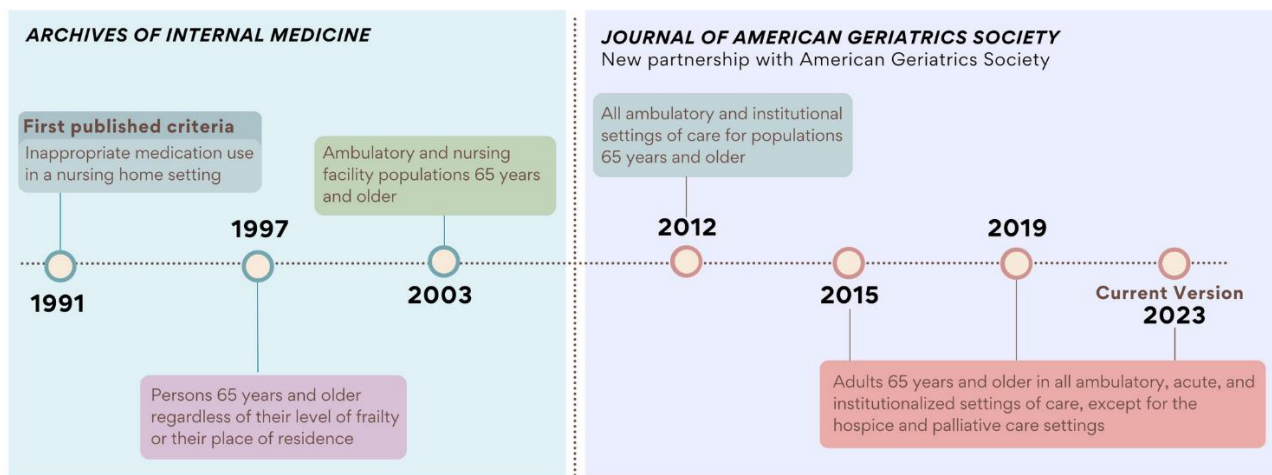


Рис. 3.3 Еволюція критеріїв Бірса [джерело: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18668>]

У 1991 році М. Beers спільно з колегами опублікував первинний перелік критеріїв — список потенційно невідповідних препаратів, орієнтований насамперед на заклади, що надають догляд геріатричним пацієнтам. Згодом, на основі консенсусу експертів із геріатрії, геріатричної та психogerіатричної фармакології, фармакоепідеміології, а також спеціалістів із тривалого догляду, було складено перелік із 30 груп ЛЗ, включно з психотропними, антигіпертензивними, пероральними гіпоглікемічними, нестероїдними протизапальними та аналгетичними засобами, призначення яких рекомендовано уникати особам похилого віку незалежно від діагнозу та дози. Відтоді Список Beers (Критерії Бірса) поділяється на дві категорії: перша включає ЛЗ, призначення яких вважається небажаним для літніх хворих незалежно від діагнозу, а друга — препарати, застосування яких обмежується за певних

клінічних умов. Початковий перелік Бірса містив 28 окремих препаратів і груп ЛЗ. Надалі цей список періодично переглядався залежно від оновлень номенклатури лікарських засобів.

У 1997 році М. Beers опублікував оновлену версію критеріїв потенційно невідповідних препаратів, адаптовану для фармакотерапії геріатричних пацієнтів незалежно від місця їхнього перебування та ступеня вікових змін.

У 2003 році Критерії були переглянуті з фокусом на амбулаторне лікування осіб віком від 65 років. Оновлений перелік включав 48 ЛЗ першої групи та 20 препаратів другої групи.

У 2012 році (четверта версія) Критерії охоплювали 53 препарати або групи препаратів і базувалися на систематичному огляді. Вони поділялися на три категорії:

- 1) ЛЗ, яких слід уникати при лікуванні осіб віком від 65 років;
- 2) ЛЗ, для яких дози, частота та тривалість прийому відрізняються від стандартних рекомендацій;
- 3) ЛЗ, протипоказані при певних коморбідних станах.

Оскільки потреби осіб похилого віку наприкінці життя можуть значно варіюватися, п'ята версія Критеріїв, опублікована в 2015 році, була додатково уточнена. Починаючи з цієї версії, Критерії застосовуються до всіх представників геріатричної популяції, за винятком осіб, які отримують паліативну або хоспісну допомогу. Версія 2015 року стала першою, до якої було додано посібник «Як застосовувати Критерії Beers Американського геріатричного товариства 2015 року». Ця публікація сформулювала ключові принципи для ефективного використання Критеріїв. Один із таких принципів наголошував на необхідності розглядати ЛЗ, зазначені в Критеріях, як потенційно невідповідні, а не як абсолютно протипоказані, а також підкреслював важливість урахування індивідуальних особливостей пацієнта при ухваленні рішень щодо призначення ліків.

У 2019 році Американське геріатричне товариство опублікувало оновлені рекомендації щодо призначення лікарських засобів особам похилого віку, відомі як Критерії Beers. Ця версія включала п'ять переліків, які охоплювали:

- 30 окремих ЛЗ або їхніх класів, уникнення яких рекомендовано більшості представників геріатричної популяції;
- 40 ЛЗ або їхніх класів, застосування яких потребує обережності або має бути обмежене в осіб із певними захворюваннями чи станами.

До рекомендацій також увійшли кілька коректив до переліку ЛЗ, раніше класифікованих як потенційно невідповідні. З 2019 року Критерії Beers структуровані в п'ять списків:

1. ЛЗ, визнані потенційно невідповідними («таблиця 2»);
2. ЛЗ, потенційно невідповідні для пацієнтів із конкретними захворюваннями чи синдромами («таблиця 3»);
3. ЛЗ, які необхідно застосовувати з обережністю («таблиця 4»);
4. Потенційно небажані взаємодії між лікарськими засобами («таблиця 5»);
5. ЛЗ, дози яких підлягають коригуванню залежно від функції нирок («таблиця 6»).

У 2023 році відбулося останнє оновлення Критеріїв Beers. За інформацією прес-релізу AGS, версія 2023 року містила понад 36 окремих медикаментів або їхніх класів, уникнення яких рекомендовано в більшості випадків, а також понад 40 препаратів, що потребують обережного застосування або уникнення за певних умов. Критерії були скориговані шляхом додавання, видалення та уточнення положень, що сприяло полегшенню їхнього використання в клінічній практиці та підтримці спільного прийняття рішень. У рамках оновлення було виключено 28 медикаментів і додано нові. Перегляд базувався на систематичній оцінці доказів і тенденцій, що набули актуальності після попереднього оновлення. ПНП, які характеризуються низьким рівнем використання або більше не доступні в США, були вилучені для створення зручнішого формату з підвищеною доступністю. Також було внесено організаційні зміни, зокрема реорганізацію порядку та групування препаратів у таблицях, створення окремого поля для узагальнення

критеріїв застосування антикоагулянтів, а також додавання таблиці з переліком вилучених ПНП.

Потенційно невідповідні ліки. У межах Критеріїв Beers® Таблиця 2 є найбільшою та структурована за системами органів і терапевтичними категоріями. Ця таблиця, яка зосереджена на ідентифікації потенційно невідповідних препаратів (ПНП) для осіб похилого віку, зазнала найбільших змін із часу оновлення 2019 року. Зокрема, перегляди торкнулися таких медикаментів та/або класів препаратів: варфарин, аспірин, ривароксабан, дронедазон, дигоксин, антидепресанти, антипсихотичні засоби, бензодіазепіни, андрогени, системні естрогени, сульфонілсечовини, інгібітори протонної помпи, пероральні нестероїдні протизапальні препарати та міорелаксанти. Окрім зазначених змін, міждисциплінарна група уточнила формулювання, що стосуються кількох інших класів ЛЗ, зокрема антидепресантів, антипсихотичних засобів, бензодіазепінів, андрогенів, системних естрогенів, пероральних НПЗЗ та міорелаксантів.

Потенційно невідповідні препарати у пацієнтів із певними захворюваннями або синдромами. Таблиця 3 Критеріїв Beers® містить дані про ПНП, які можуть сприяти загостренню певних захворювань або синдромів. У цьому розділі рекомендацій зміни були менш значними. Крім уточнень у формулюваннях, ключові доповнення охоплюють: включення декстрометорфану/хінідину до переліку препаратів, протипоказаних пацієнтам із серцевою недостатністю, додавання опіоїдів до списку ЛЗ, здатних погіршувати делірій, а також внесення антихолінергічних засобів до переліку препаратів, яких слід уникати особам із падіннями або переломами в анамнезі.

Лікарські засоби, які потребують обережного застосування. Таблиця 4 Критеріїв Beers® визначає ПНП, які слід застосовувати з обережністю. У останній редакції аспірин і ривароксабан були перенесені з таблиці 4 до таблиці 2, тоді як тикагрелор та інгібітори SGLT2 були додані до таблиці 4. Також було включено рекомендацію щодо застосування зниженої дози празутрелю (5 мг) для осіб віком від 75 років, інформацію про ризик розвитку серцевої недостатності при використанні декстрометорфану-хінідину, а також про підвищений ризик

гіперкаліємії при комбінації ARNI (антагоністи рецепторів ангіотензину та інгібітори несприлизину) з триметопримом-сульфаметоксазолом. Інші зміни стосувалися уточнення формулювань для підвищення зрозумілості тексту.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Таблиця 5 Критеріїв Beers® охоплює клінічно значущі взаємодії між лікарськими засобами. У цьому розділі внесено важливі зміни, зокрема додавання уточнювальних формулювань, які акцентують увагу на ризиках, пов'язаних із одночасним застосуванням кількох антихолінергічних препаратів; включення скелетних міорелаксантів до переліку засобів, що впливають на ЦНС, кількість яких рекомендовано обмежити до менш ніж трьох; додавання блокторів рецепторів ангіотензину II (ARB) та антагоністів рецепторів ангіотензину та інгібіторів несприлизину (ARNI) до списку препаратів, яких слід уникати пацієнтам, що приймають літій; а також включення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SSRI) до переліку засобів, які бажано не комбінувати з варфарином за можливості.

Коригування дози залежно від функції нирок. Таблиця 6 Критеріїв Бірса® містить перелік лікарських засобів, які потребують коригування дози відповідно до рівня ниркової функції. У виданні 2023 року до цієї таблиці були додані баклофен та НПЗП. Крім того, внесено зміни до розділів, присвячених триметоприму-сульфаметоксазолу та ривароксабану, для уточнення формулювань і обґрунтувань. Клас НПЗП, який раніше знаходився в таблиці 2, у новому виданні був перенесений до таблиці 6.

Додаткові зміни у найновішій версії Критеріїв AGS Beers® включали зміни до змісту, формату, організації та термінології. На додаток до опублікованих рекомендацій і кишенькової картки, створено мобільний додаток, який полегшує клініцистам впровадження цих рекомендацій у щоденну практику.

Рациональне застосування лікарських засобів із виключенням зі схем лікування препаратів, зазначених у Критеріях Бірса, сприяє підвищенню безпеки медикаментозної терапії для пацієнтів похилого віку. Таким чином, Критерії Бірса можуть розглядатися як ефективний інструмент для оптимізації фармакотерапії в

геріатричній практиці. Проте список препаратів, подібний до Критеріїв М. Beers, не слід вважати єдиним інструментом контролю при призначенні потенційно небажаних препаратів. Це зумовлено, насамперед, обмеженою доказовою базою та відсутністю чітко регламентованого процесу формування цього списку.

Критерії STOPP/START або Інструмент скринінгу рецептів для літніх людей (STOPP) та Інструмент скринінгу для попередження лікарів про правильне лікування (START) розроблені в Ірландії міждисциплінарною групою експертів, до складу якої входили геріатри, фармацевти, фармакологи та лікарі первинної медичної допомоги. Вони є чітко визначеними критеріями, призначеними для підтримки медичних працівників у виявленні потенційно невідповідних ліків (PIM, ПНП) та потенційно пропущених ліків (POM) у літніх пацієнтів. Критерії STOPP зосереджені на ідентифікації препаратів, які можуть бути шкідливими або спричиняти побічні ефекти у осіб похилого віку, рекомендуючи їх уникати. Натомість критерії START спрямовані на виділення медикаментів, необхідних для профілактики чи лікування певних станів у цій віковій групі.

Відмінною рисою переліку STOPP є його структура, яка класифікує критерії за фізіологічними системами організму, із зазначенням обґрунтувань для віднесення певних препаратів до ПНП. Перелік включає аспекти взаємодії «ліки-ліки» та «ліки-хвороба», з особливим акцентом на медикаментах, що підвищують ризик падінь і переломів, а також на дублюючих призначеннях.

Інструменти STOPP і START, уперше розроблені у 2008 році з 65 критеріями STOPP та 22 критеріями START, зазнали подальших оновлень. У 2015 році їхній обсяг розширився до 80 критеріїв STOPP і 34 критеріїв START, а в останній редакції (2023) кількість критеріїв зросла до 133 для STOPP і 57 для START. Ці зміни відображають прогрес і розширення підходів у геріатричній медицині (рис. 3.4).

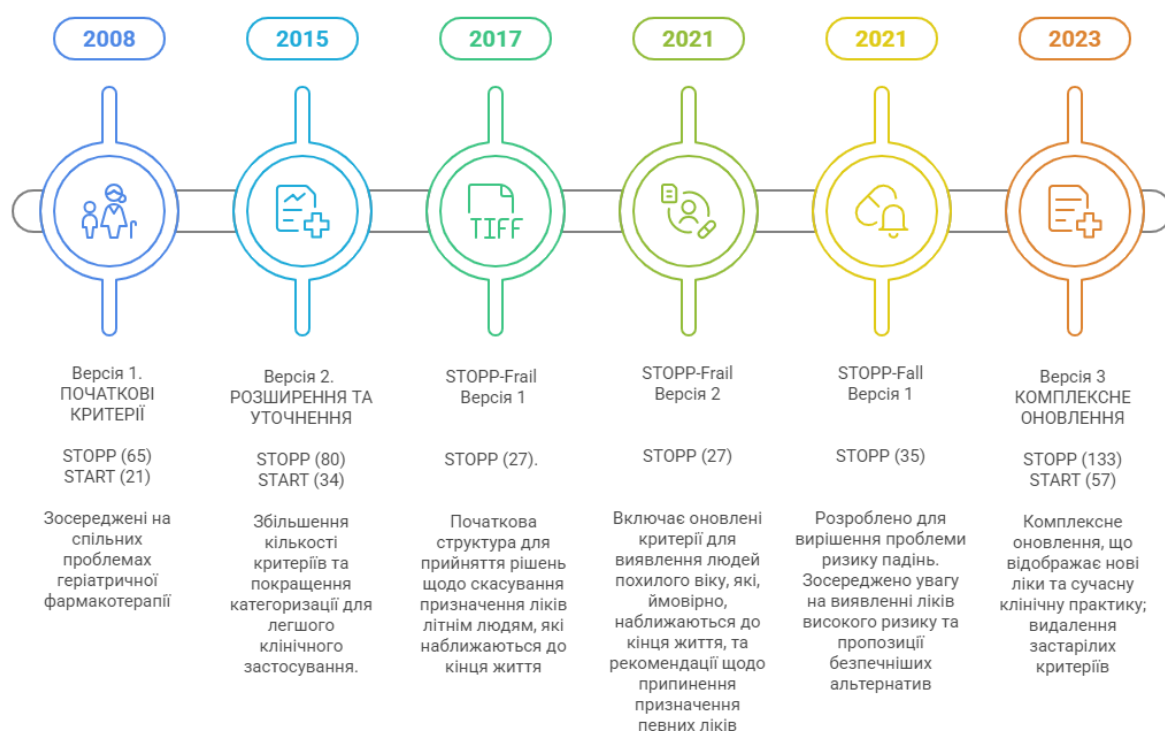


Рис. 3.4 Еволюція критеріїв STOPP/START [джерело: власна розробка на основі <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01453-1> за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Критерії STOPP/START широко застосовуються в дослідженнях і різноманітних клінічних умовах, таких як первинна медична допомога, стаціонари та заклади догляду за особами похилого віку, з метою підтримки клініцистів у вдосконаленні фармакотерапії для літніх пацієнтів. Хоча їхній вплив на ключові клінічні результати залишається предметом дискусій, ці критерії надають структуровану основу для оптимізації лікувальних режимів. Їхня популярність пояснюється чіткою організацією критеріїв за фізіологічними системами (наприклад, серцево-судинна, центральна нервова), а також узгодженістю з комплексною гериатричною оцінкою (CGA), яка є стандартом у гериатричній практиці. Третя версія критеріїв, до розробки якої долучилися європейські гериатри, зокрема фахівці з клінічної фармакології, підвищила їхню міжнародну застосовність. Проте впровадження STOPP/START у клінічну практику пов'язане з певними труднощами.

Різні медичні заклади стикаються з неоднаковими викликами при використанні критеріїв STOPP/START. Обмежений час у первинній медичній допомозі та значна кількість критеріїв у третій версії (190) ускладнюють їхнє регулярне застосування, особливо в умовах високого навантаження на лікарів, які обслуговують велику кількість літніх пацієнтів. Крім того, сімейні лікарі часто мають обмежений доступ до спеціалістів, які призначають певні медикаменти. Важливим аспектом є доступ до повних клінічних записів, необхідних для оцінки доцільності призначень. Суб'єктивність клінічного судження також спричиняє варіабельність у застосуванні критеріїв, а їхня придатність може варіювати залежно від клінічних умов і особливостей системи охорони здоров'я конкретної країни.

Європейське походження критеріїв STOPP/START має ключове значення. Їх розробка та оновлення здійснювалися за участю геріатрів із різних європейських країн, що забезпечило врахування особливостей місцевих ринків лікарських засобів, практик призначення та організації охорони здоров'я. Водночас відмінності в системах охорони здоров'я європейських країн зумовили появу альтернативних інструментів, таких як EU(7)-PIM, список Лароша та адаптовані версії STOPP/START, що відповідають національним потребам (рис. 3.5). Порівняння з іншими інструментами, наприклад, Критеріями Бірса, підкреслює розбіжності у визначенні ПНП, вказуючи на необхідність контекстуального застосування та регулярної переоцінки.

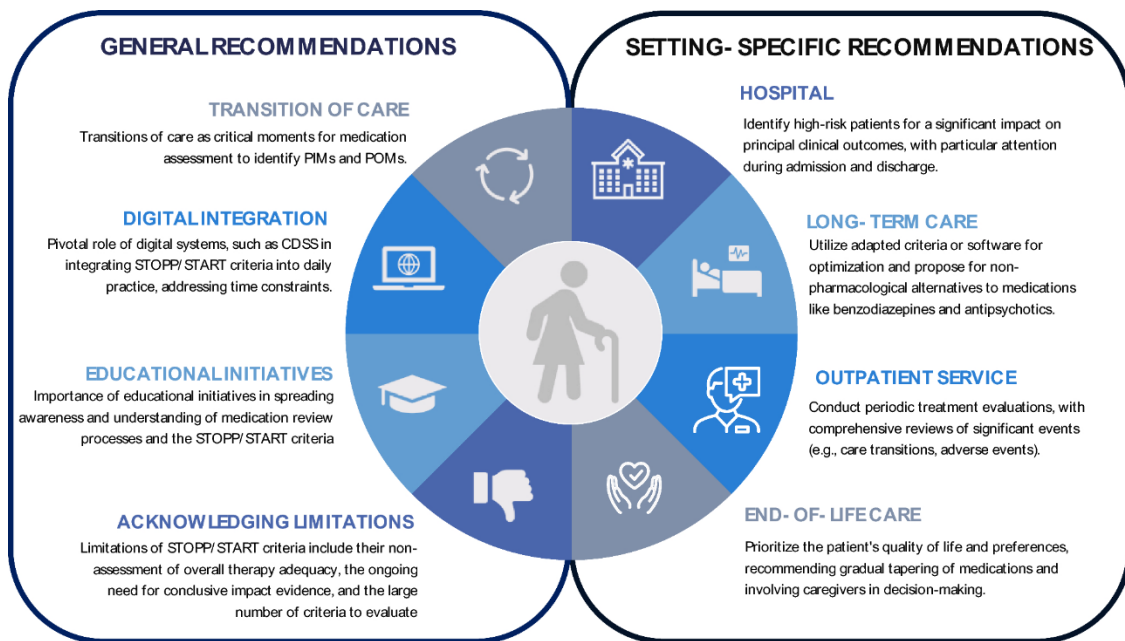


Рис. 3.5 Загальні та локальні рекомендації щодо застосування критеріїв STOPP/START [джерело: <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01453-1>]

Оновлена версія критеріїв STOPP/START має низку потенційних переваг для застосування в гериатричній фармакотерапії:

1. *Систематизація* критеріїв STOPP/START за фізіологічними системами та клінічними категоріями сприяє їхній зручності в клінічній практиці. Цей підхід забезпечує комплексну оцінку фармакотерапевтичного режиму пацієнта, охоплюючи всі ключові аспекти медикаментозного лікування.

2. *Інтеграція нових ЛЗ.* Третя версія критеріїв STOPP/START відображає інтеграцію нових лікарських засобів, таких як інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), а також сучасні докази щодо управління хронічними захворюваннями, зокрема серцевою недостатністю, цукровим діабетом і хронічним обструктивним захворюванням легень. Це робить критерії більш релевантними для сучасної клінічної практики, враховуючи складність взаємодій між ліками та між ліками і захворюваннями.

3. *Оновленні критерії, які демонструють покращену ефективність та високу чутливість.* Кількість критеріїв у новій версії зросла на 67% (з 114 до 190), тоді як три критерії попередньої версії були виключені через їхню застарілість або надлишковість. Такі оновлення є важливими в гериатричній

фармакотерапії, де постійно з'являються нові медикаменти та докази щодо їхніх ризиків і переваг. Оновлені критерії STOPP/START демонструють покращену здатність виявляти потенційно невідповідні медикаменти (PIM) і потенційно пропущені медикаменти (POM). Вони ґрунтуються на сучасних стандартах гериатричної фармакотерапії.

Критерії STOPP/START, попри їхню визнану цінність для оцінки доцільності фармакотерапії та ефективності лікування літніх пацієнтів, мають певні **обмеження**:

1. *Не оцінюють адекватність плану лікування.* Критерії спрямовані на виявлення потенційно невідповідних призначень і потенційно пропущених медикаментів, але не оцінюють загальну адекватність усього плану лікування. Остаточна відповідальність за комплексну оцінку фармакотерапевтичного режиму та прийняття рішень щодо доцільності медикаментів покладається на лікаря, який здійснює призначення.

2. *Слабка доказова база окремих критеріїв.* Суперечливі результати клінічних досліджень зумовлені низкою факторів, зокрема множинністю лікарів, які призначають ліки одному пацієнту, дотриманням режиму терапії, самолікуванням, високою смертністю серед ослаблених літніх осіб і низьким рівнем виконання рекомендацій.

3. *Велика кількість критеріїв у третій версії (190)* є додатковою перешкодою, - трудомісткість ускладнює рутинне застосування, хоча електронні додатки можуть частково вирішити цю проблему, але вони не достатньо відомі та їх використання обмежене етичними питаннями, пов'язаними з конфіденційністю даних пацієнта.

4. *Варіабельність ефективності* в різних країнах. Ймовірно, це пов'язано з відмінностями в національних клінічних настановах, доступності медикаментів і організації медичних систем.

5. *Недостатнє врахування використання дієтичних добавок.* Зростання популярності дієтичних добавок серед літніх осіб, особливо в умовах поліфармакотерапії, становить нову проблему, тому що вони можуть спричиняти

побічні ефекти або взаємодіяти з ліками. Поточна версія критеріїв STOPP/START недостатньо враховує ризики неналежного використання таких добавок.

Дослідження вказують, що критерії STOPP є у певних випадках ефективнішими за Критерії Бірса у виявленні потенційно невідповідних медикаментів (PIM), що може сприяти покращенню клінічних результатів. Натомість критерії START забезпечують ідентифікацію потенційно пропущених медикаментів (POM), сприяючи призначенню необхідних лікарських засобів, що відрізняє їх від інших інструментів, зокрема Критеріїв Бірса. У зіставленні з іншими інструментами, критерії STOP/START продемонстрували вищу чутливість та більш точне врахування клінічних показань та користі для пацієнта.

Третя версія критеріїв STOPP/START є важливим вдосконаленням інструментом для оцінки та оптимізації фармакотерапії літніх пацієнтів. Її чітка систематична організація, інтеграція сучасних медикаментів і доказів, а також підвищена здатність виявляти PIM і POM роблять її цінним ресурсом у геріатричній практиці. Однак для ефективного застосування критеріїв необхідно враховувати їх обмеження. повинні враховувати їхні обмеження. Процес оцінки медикаментів має включати врахування думок пацієнтів та їхніх опікунів, оскільки критерії є лише допоміжним інструментом. Необхідні міждисциплінарний підхід для забезпечення точного й комплексного застосування критеріїв, а також додаткові дослідження для оцінки їхнього впливу на зниження частоти PIM і покращення клінічних результатів у різних клінічних умовах.

Метод оцінки призначення лікарських засобів, відомий як IPET (Інструмент оцінки невідповідного призначення для осіб похилого віку, Improved Prescribing in the Elderly Tool), або Канадські критерії, представляє собою перелік із 14 найпоширеніших помилок при виписуванні медикаментів, розроблений Канадською консенсусною групою у 1997 році. До цього списку входять: застосування β -блокаторів при хронічному обструктивному захворюванні легень;

β-блокаторів при застійній серцевій недостатності; антагоністів кальцію (за винятком амлодипіну та фелодипіну) при застійній серцевій недостатності; діуретиків при подагрі; бензодіазепінів тривалої дії (хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, клоназепам, нітразепам); трициклічних антидепресантів при глаукомі; трициклічних антидепресантів при серцевих блокадах; трициклічних антидепресантів із активними метаболітами (доксепин, амітриптилін); метилфенідату при депресії; нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ, зокрема аспіріну в дозі >1300 мг/добу) при виразковій хворобі; НПЗЗ при гіпертензії; тривалого використання НПЗЗ при остеоартриті; антихолінергічних препаратів для лікування побічних ефектів антипсихотичних засобів; тривалого застосування діфеноксілату для лікування діареї.

Метод IPET було валідаровано в проспективному дослідженні, яке охоплювало літніх пацієнтів, госпіталізованих з ургентними станами. Дослідження встановило, що потенційно небажані препарати призначалися в 12,5% випадків. За межами Канади цей інструмент застосовувався обмежено. Подібно до Критеріїв Бірса, IPET не має достатньої доказової бази, яка б підтверджувала його ефективність у зниженні частоти побічних реакцій, смертності чи економічних витрат. Метод має суттєві недоліки: із 14 критеріїв три стосуються трициклічних антидепресантів, які рідко використовуються в сучасній практиці. Рекомендація уникати β-блокаторів при серцевій недостатності є застарілою та суперечить сучасним клінічним настановам, які підтверджують високу ефективність цієї групи препаратів у покращенні клінічних результатів, зниженні інвалідизації та смертності, зокрема в літніх і старечих пацієнтів. Крім того, IPET не інтегрований у відповідні організаційні структури чи нормативні документи, що обмежує його практичне застосування.

Індекс відповідності медикаментів (Medication Appropriateness Index, MAI) вирізняється від раніше розглянутих методів своєю багатокомпонентною та гнучкою рейтинговою системою. Розроблений J. Hanlon та співавторами, MAI є валідованим інструментом для оцінки ПНП. Він охоплює 10 критеріїв, зокрема показання, ефективність, дозування, міжлікарські взаємодії, тривалість терапії та

вартість. Завдяки необхідності клінічної оцінки, МАІ супроводжується чіткими дефініціями та інструкціями, що забезпечують стандартизацію процесу оцінювання. Результатом є сумарна оцінка в діапазоні від 0 до 18, де 0 вказує на повну невідповідність препарату, а 18 – на його відповідність усім критеріям. Три компоненти МАІ (показання, ефективність, дублювання) використовуються для виявлення необґрунтованої поліфармації при призначенні ПНП.

Серед ключових переваг МАІ – можливість ефективного застосування в амбулаторних і стаціонарних умовах, висока відтворюваність і надійність. Оскільки оцінка ПНП базується на численних параметрах, МАІ дозволяє враховувати індивідуальні характеристики кожного пацієнта та застосовувати її до будь-якого медикаменту. Водночас методика є трудомісткою, оскільки потребує клінічного мислення, а оцінка одного препарату вимагає щонайменше 10 хвилин. Крім того, МАІ не передбачає аналізу відсутності необхідного лікування.

Особливої обережності в геріатрії потребує **гормональна терапія**, зокрема використання анаболічних стероїдів, вимагає особливої обережності. Ці препарати застосовуються як засоби загальної стимуляції та замісної терапії, сприяючи нормалізації білкового, вуглеводного і мінерального обмінів. Однак якість доказів щодо їхньої ефективності залишається недостатньою. Анаболічні стероїди впливають на обмінні процеси, стимулюючи синтез білка, що призводить до затримки азоту в організмі та зменшення виведення нирками сечовини, сірки, калію і фосфору. Вони також сприяють утилізації глюкози тканинами, відкладенню глікогену в печінці та накопиченню солей кальцію в кістках. Завдяки цим властивостям їх використовують для лікування інволютивного остеопорозу в людей похилого віку.

Фармакотерапія геріатричних пацієнтів із множинними хронічними захворюваннями ускладнена проблемою взаємодії ЛЗ. Поліморбідність, хронічний перебіг патологій і їхня тяжкість зумовлюють необхідність призначення хворим похилого віку одночасно кількох ЛЗ із різних фармакотерапевтичних груп: 55% із них приймають 5–9 лікарських засобів, а

14% — понад 10. За даними епідеміологічного дослідження в Україні, кількість захворювань у одного пацієнта зростає з 3–4 на сьомому десятиріччі до 5–6 на дев'ятому, що призводить до призначення 5 і більше ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп на одного хворого.

Поліпрагмазія – це надмірне використання ЛЗ, яке перевищує медично обґрунтовану потребу, і є поширеним явищем у клінічній практиці.

Одночасне застосування кількох препаратів створює значні ризики експоненціально підвищує ризик побічних реакцій — на 50% при 5 ЛЗ і до 95% при 8 і більше, погіршує якість життя та знижує комплаєнс. Це зумовлено медикаментозними взаємодіями, впливом супутніх патологій на фармакокінетику і фармакодинаміку, а також посиленням геріатричних синдромів, таких як падіння, делірій і нетримання сечі. Найчастіше ПР викликають нестероїдні протизапальні препарати (27%), антибіотики (23%), ацетилсаліцилова кислота та інші антиагреганти (22%), діуретики (17%), а також антигіпертензивні засоби, зокрема бета-блокатори та інгібітори АПФ (9%).

Зростаюча складність фармакотерапії в геріатрії вимагає розробки ефективних стратегій для зменшення ризиків, пов'язаних із поліпрагмазією.

Індивідуалізація доз є важливим правилом геріатричної фармакотерапії та здійснюється шляхом підбору ефективної дози. Титрування доз починають з ½ від середньої терапевтичної дози у похилому віці або ¼ дози у осіб старечого віку. Поступово дозу препарату збільшують до досягнення терапевтичного ефекту та розраховують підтримуючу дозу за наступною формулою:

для чоловіків

$$\frac{(140 - \text{вік, в роках}) \times (\text{маса тіла, кг})^{0,7} \times \text{стандартна доза}}{1370}$$

для жінок

$$\frac{(140 - \text{вік, в роках}) \times (\text{маса тіла, кг})^{0,7} \times \text{стандартна доза}}{1660}$$

Розробка ліків для геріатричних пацієнтів

Для підвищення безпеки фармакотерапії в геріатрії фармацевтична розробка ЛЗ враховує вікові особливості. Проект настанови Європейського агентства з лікарських засобів (2017) наголошує на аспектах дизайну ЛЗ, таких як ділення таблеток, введення через ентеральні трубки та зберігання поза оригінальною упаковкою.

Ділення таблеток є визнаною практикою для зниження дози в випадках, коли лікарський засіб недоступний у нижчій дозі або коли використання альтернативних ЛФ неможливе. Цей метод також застосовується для полегшення ковтання таблеток. Крім того, таблетки можуть подрібнюватися та змішуватися з їжею чи напоями для спрощення ковтання або маскування смаку

Проте ділення таблеток може призводити до неточного дозування через нерівномірний поділ або неоднорідний розподіл АФІ. Стабільність розділених таблеток може знижуватися під час зберігання, що потенційно спричиняє зменшення дози або утворення шкідливих домішок. Іншим недоліком є порушення маскування смаку, через що неприємний смак АФІ стає помітнішим. Змішування частин таблеток з їжею чи напоями може викликати хімічні або фізичні взаємодії, які впливають на стабільність або біодоступність активних речовин. У проєкті настанови Європейського агентства з лікарських засобів зазначено, що виробники повинні гарантувати рівномірний поділ таблеток по контрольній рисці на рівні виробництва, забезпечуючи поділ на рівні частини. Документ також підкреслює, що особи похилого віку, які проживають вдома, повинні мати можливість ділити таблетки вручну без будь-яких труднощів.

Введення ЛЗ через ентеральні трубки зазвичай застосовується у пацієнтів, які не можуть безпечно ковтати їжу або напої або зазнають труднощів з прийомом необхідної добової норми калорій. Цей шлях вимагає врахування стабільності, адгезії до трубки та сумісності з їжею. Аспекти, які необхідно враховувати під час розроблення таких виробів та ЛЗ для застосування з ними, включають повноту доступності дози, об'єм рідини, розмір частинок, в'язкість,

хімічну сумісність із матеріалом трубки, ризик фізичної закупорки та об'єми розчинів для ефективного миття трубки після застосування

Пацієнти літнього віку віддають перевагу пероральним лікарським формам, які легко проковтнути. У цьому плані перспективні мультичастинкові лікарські форми, наприклад, **міні-таблетки**. Такі таблетки мають розмір не більше 3-4 мм та містять чітко визначену кількість АФІ, що дає змогу уникнути необхідності ділити або подрібнювати таблетки. Їх недоліком є декілька таблеток в одній дозі, що збільшує кількість таблеток у день. Використання багатодозових систем з автоматичним дозування, може мінімізувати незручності та ризик помилок при застосуванні.

Ородисперсні препарати (таблетки, плівки), що швидко розпадаються (розчиняються) у ротовій порожнині, є перспективними для застосування у геріатрії.

Ородисперсні таблетки (преднізолон, золмітриптан, лоратодин; оральні ліофілізати ондансетрону, лопераміду, оланзапіну, лоратадину тощо) візуально схожі на звичайні таблетки, але завдяки ретельному добиранню допоміжних речовин, швидко розпадаються у роті, вивільняючи діючу речовину. **Ородисперсні плівки** (ондансетрону, рисперидону, донепезилу) – це одно- або багат шарові тонкі полімерні листи, призначені для розміщення в ротовій порожнині, де вони швидко розпадаються перед ковтанням. Основними їх перевагами є простота у використанні та відмірюванні дози, знижений ризик втрати частини дози під час застосування, відсутність ризику удушення та можливість розрізати плівку на необхідні частини під час виробництва ЛЗ, що забезпечує гнучкість дозування на цьому етапі.

Для геріатричних пацієнтів основною перевагою є можливість застосування при труднощах з ковтанням. Недоліками є обмеження у максимальній дозі на одиницю ЛФ та необхідність маскування смаку.

Комбіновані препарати з фіксованою дозою, що поєднують кілька АФІ в одній лікарській формі, також є перспективним підходом до безпечної фармакотерапії геріатричних пацієнтів. Основна перевага таких препаратів

полягає у спрощенні режиму терапії шляхом зменшення кількості таблеток, що покращує комплаєнс, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Крім того, комбінування речовин із різними механізмами дії сприяє синергічному ефекту, підвищуючи ефективність терапії при зниженні ризику побічних реакцій порівняно з монотерапією з підвищеними дозами.

Комбіновані ЛП зазвичай включають ЛР в малих або середніх дозах, які проявляють синергізм, тобто взаємне посилення дії через потенціювання або підсумовування. Це дозволяє досягти терапевтичного ефекту з мінімальними негативними явищами. Проте комбіновані ЛП мають обмеження, зокрема ускладнення індивідуального титрування дози кожного АФІ, що обмежує можливість адаптації терапії до потреб конкретного пацієнта. Крім того, більший розмір ЛФ, спричинений поєднанням кількох речовин, може ускладнювати пероральне застосування, особливо для осіб із труднощами при ковтанні.

Ці проблеми частково вирішуються використанням мультичастинкових ЛФ або швидкорозчинних пероральних ЛФ. Мультичастинкові ЛФ дозволяють об'єднувати окремі дозовані одиниці різних АФІ, наприклад, у капсулі, що зменшує фармацевтичні обмеження порівняно з комбінуванням речовин в одній таблетці, особливо при фізичній або хімічній несумісності АФІ.

Розробка новітніх ліків (цілеспрямована доставка, терапевтичні системи) може бути вирішенням великої кількості проблем геріатричної фармації. Доставка лікарських засобів до органу-мішені дозволяє знизити дозування і зменшити ризик розвитку лікарської інтоксикації. Адресна доставка особливе значення має при лікуванні важких, онкологічних, генетичних захворювань та паразитарних інфекцій. Високий попит на нові системи доставки імуномодуляторів, факторів росту кісткової тканини, інтерферону.

При розробці лікарської форми значна увага приділяється ***вибору допоміжних речовин***. Для геріатричних ліків це ще більш важливо – деякі тривіальні сполуки можуть спричинити у осіб похилого віку небажані реакції. Так, високий вміст натрію у ЛФ порушує електролітний баланс, спричинюючи затримку води та збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань, включаючи

інсульт, гіпертензію та серцеву недостатність. Особливий токсикологічний ризик становлять допоміжні речовини для рідких ЛФ, такі як пропіленгліколь, який може долати порушений гематоенцефалічний бар'єр та спричиняти неврологічні симптоми.

Комплаєнсу (прихильність до лікування) у геріатричній практиці приділяється надзвичайна увага. Низький комплаєнс у геріатричних пацієнтів підтверджується даними: 33–69% госпіталізацій у США пов'язані з невідповідним прийомом ЛЗ, дворічний показник прихильності до статинів коливається в межах 25–40% залежно від показань, а в Данії 71% осіб похилого віку відхилялися від призначеної дози, 66% — змінювали частоту прийому. Характерним є зниження комплаєнсу з часом. Для покращення комплаєнсу пацієнтів похилого віку слід враховувати особливості ЛФ і упаковки для цієї вікової групи. Люди похилого віку часто стикаються з труднощами з відкриттям упаковок ліків або запам'ятовуванням, коли який ЛЗ приймати. Для повсякденних справ поза домом їм також може знадобитися перевозити ліки з собою. Більше половини призначених препаратів використовують пацієнти у віці старше 65 років, і ефективний препарат не дасть бажаного ефекту, якщо пацієнт не зможе прийняти його за призначенням. Цей аспект особливо важливий для пацієнтів із кількома хворобами, коли дотримуватися комплексної схеми лікування складно через нездатність пацієнта ковтати велику кількість таблеток, знижену силу й координацію рухів, зниження гостроти зору чи когнітивні порушення. Наприклад, літньому пацієнту з хворобою Паркінсона буде складно відкрити контейнер із кришкою зі захистом від дітей.

Для вирішення подібних проблем застосовують органайзери для ліків. Їх зазвичай наповнюють препаратами, які слід прийняти упродовж наступного тижня, хоча вони також можуть містити ліки для застосування за потреби. Заповнення відділень такого органайзера може бути відповідальністю пацієнта, піклувальника, медичного працівника або фармацевта. На ринку представлено безліч органайзерів, а їхні характеристики, такі як простота відкривання, здатність захищати вміст від вологи, кисню та світла, можуть істотно різнитися

У той же час, досі погано вивченою є стабільність ЛП у таких органайзерах. Вивчення цього аспекту дасть змогу отримати додаткову інформацію про термін зберігання та стабільність ЛЗ, і, таким чином, уможливить прийняття рішення щодо придатності конкретного органайзера для зберігання ліків у межах певного температурного діапазону та впродовж певного періоду час.

Проблему пропуску прийому можуть вирішити наступні методи:

- Нагадування в смартфоні. Існують спеціалізовані додатки або сервіси нагадувань про те, що пора прийняти ті або інші ліки. К додаткам, що розроблені для нагадування прийому ліків відносять PillReminder, Dosecast, Medisate, MyTherapy, Mr.Pillster та інші.

- «Розумні» контейнери для ліків, підключені до Мережі. Ці пристрої контролюють кількість таблеток в контейнері і можуть відправляти текстові або голосові нагадування пацієнтам про необхідність приймати ліки. Прикладами таких пристроїв є GlowCap, AdhereTech, MedReady та інші.

- Гейміфікація. Додатки, схожі на гру, які надають психологічні стимули для пацієнтів для того щоб брати в них участь і досягати результатів. Такі методи не працюють для одного препарату протягом довгого часу, проте на короткій дистанції вони ефективні.

Регенеративна медицина

Альтернативним сучасним підходом є методи регенеративної медицини, інжинірингу тканин та біогеронтології.

Регенеративна медицина (РМ) – це інноваційна галузь медицини, що поєднує молекулярно-біологічні, фармацевтичні, клітинні та тканинно-інженерні підходи для максимально можливого відновлення структури і функцій тканин та органів, пошкоджених захворюваннями, травмами, старінням або вродженими дефектами. Вона спрямована на посилення природних регенеративних можливостей організму, пропонуючи нові рішення для лікування станів, які важко піддаються традиційним фармакологічним методам,

наприклад, інфаркт міокарда, захворювання периферичних судин, ампутація кінцівок або органа недостатність (зокрема ниркова).

Походження та суть РМ пов'язані з еволюцією міждисциплінарних медичних наук за останні десятиліття. Формуючись на стику біології, медицини та інженерії, регенеративна медицина використовує передові методи, такі як терапевтичне клонування (соматичні клітини), 3D-біопринтинг і клітинна терапія, для досягнення своєї основної мети – репарації або заміни пошкоджених тканин і органів.

Потенціал і переваги РМ полягають у її здатності долати обмеження сучасних фармакологічних методів, які, хоча й ефективні для більшості патологій, мають низьку терапевтичну цінність для певних станів. Пілотні дослідження РМ уже показали багатообіцяючі результати, вказуючи на можливість кардинальних змін підходів до покращення здоров'я та якості життя, особливо на пізніших етапах, шляхом відновлення, підтримки й поліпшення функцій органів і тканин.

Терміни «регенерація» та «anti-aging» часто використовуються як взаємозамінні, але вони являють собою різні підходи до протидії наслідкам старіння. Регенерація зосереджена на відновленні пошкоджених тканин, спрямованих на усунення фізичних ознак старіння. Anti-aging використовує більш профілактичний підхід, зосереджуючись на уповільненні самого процесу старіння, що, як правило, включає зміни способу життя (дієта, фізичні вправи), а також місцеве лікування та медичні втручання, включаючи ботокс. Хоча обидва підходи мають потенціал для покращення зовнішнього вигляду та якості життя, регенерація пропонує більш цілеспрямоване рішення для усунення видимих ознак старіння та пов'язаних проблем зі здоров'ям, тоді як anti-aging зосереджено на підтримці молодого вигляду та запобіганні майбутнім пошкодженням.

Сьогодні існує велика кількість підходів до регенеративної медицини, що стрімко розвиваються. Наприклад, можна виділити наступні (рис. 3.6)



Рис. 3.6 Основні напрямки регенеративної медицини [джерело: власна розробка на основі <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114131> за допомогою <https://app.napkin.ai/>]

Часто поєднання декількох підходів регенеративної медицини може бути більш ефективним, ніж застосування одного підходу, або поєднуватись у межах інших підходів. Наприклад, нанотехнологічні біосумісні каркаси (скафолди) для імплантації покращують регенерацію кісток.

Посилення природних механізмів відновлення – це широкий спектр сучасних методик від застосування природних сполук (мед) і факторів росту до лікування за допомогою мікроРНК та біосумісних трансплантатів, що пришвидшують регенерацію.

Біосумісні трансплантати-каркаси використовуються для підтримки об'ємного формування тканин. Як правило, вони складаються з біополімерів (природних або штучних), які достатньо стабільні та безпечні, забезпечують основу для об'ємного (3D)-росту клітин та мають оптимальну швидкість біодеградації. Широке використання таких трансплантатів часто стикається з

проблемами виробництва та імунними реакціями, а також необхідною швидкістю біодеградації матеріалів.

Однією з основних стратегій стимулювання природних механізмів відновлення є посилення неоваскуляризації (утворення нових судин) для відновлення нормального кровотоку до ішемізованих тканин та трансплантата, щоб гарантувати безперервне постачання киснем та поживними речовинами. Відсутність достатньої активної васкуляризації призводить до некрозу трансплантатів та відторгнення трансплантата. Ангіогенез необхідний для регенерації пошкоджених/ішемізованих тканин, таких як нервові або серцево-судинні тканини та навіть кістки. Сьогодні для цього застосовують такі підходи, як лікування ендотеліальними клітинами-попередниками, введення певних факторів росту та інші.

Використання впливу на мікроРНК останні десятиріччя є напрямком терапії захворювань, що активно досліджується для багатьох захворювань, зокрема різних типів раку та серцево-судинних хвороб.

МікроРНК – це одноланцюгові молекули РНК довжиною приблизно 22 нуклеотиди, які відіграють значну роль у посттранскрипційній регуляції експресії генів. Враховуючи критичну роль, яку, як вважається, відіграють мікроРНК у регуляції розвитку, поділу та виживання клітин, не дивно, що порушення їх регуляції пов'язане із захворюваннями людини. Ряд досліджень показали зв'язок між рівнями мікроРНК та захворюваннями, у тому числі коли функція мікроРНК була з'ясована.

Розглядаються такі терапевтичні стратегії, пов'язані з мікроРНК: інгібування мікроРНК (для мікроРНК, що сприяють розвитку захворювання) та застосування імітаторів мікроРНК (коли мікроРНК має корисні ефекти) – у цих підходах застосовуються спеціальні синтезовані олігонуклеотиди, а також поглинання (зв'язування) мікроРНК т.з. «губками мікро РНК».

Трансплантація органів, не зважаючи на брак донорського матеріалу, лишається одним з поширених підходів. Активно розвивається напрямок трансплантації органів від генетично модифікованих тварин.

Тканинна інженерія – міждисциплінарний напрямок регенеративної медицини, який зосереджений на створенні, відновленні або заміні пошкоджених тканин і органів за допомогою біоматеріалів, клітин та інженерних технологій. Основна мета цієї галузі – відновлення функцій, втрачених через хвороби, травми або вікові зміни.

Застосування тканинної інженерії охоплює створення органічних і штучних тканин, органів та матеріалів для заміни втрачених або лікування уражених структур людського тіла. Зокрема, вона включає розробку нанопокриттів для імплантатів і вирощування хрящових тканин для відновлення або заміни пошкоджених хрящів суглобів.

Основні підходи до створення нових тканин у тканинній інженерії це:

- Дизайн і вирощування тканини *in vitro* з подальшою імплантацією, наприклад, трансплантація шкіри для лікування опіків.
- Імплантація клітин із засобами, що індукують репарацію чи регенерацію, наприклад, біоматрикс для стимуляції росту кісткової тканини.
- Використання стовбурових клітин, які імплантуються у вигляді суспензії або в структурному матриксі для відновлення тканин.

Суть **3D-біопринтингу** полягає у створенні тканин і органів шляхом пошарового нанесення сфероїдів клітин, подібно до збирання конструктора. Цей процес виконується на спеціально розроблених 3D-біопринтерах за цифровою тривимірною моделлю. Картриджі принтерів заправляються сфероїдами клітин, які наносяться краплями на біопапір — спеціальну підкладку. Після друку одного шару накладають другий, який з'єднується з попереднім, поступово формуючи об'ємний живий об'єкт, такий як тканина чи орган.

Вибір клітин є ключовим фактором для успішного функціонування створених тканин чи органів. У природних тканинах і органах беруть участь численні типи клітин із унікальними біологічними властивостями, які необхідно відтворити в біодрукованих структурах. Для цього використовують клітини кісткового мозку, жирової тканини, пульпи зуба та пуповинної крові, хоча питання їхнього оптимального джерела й використання ще потребують вирішення.

Наприклад, у Японії розроблено методику тривимірного друку кровоносних судин, що базується на формуванні капілярного малюнка за допомогою технології межеlementних з'єднань. Ця технологія дозволяє створювати штучні капіляри товщиною 10 мкм і складні капілярні структури, які відтворюються на скляному субстраті для подальшого формування тривимірних судин. А у 2020 році китайські вчені створили прототип біопринтера, здатного лікувати дефекти стінки шлунка. Пристрій, доставлений ендоскопічно через стравохід, розкриває складені частини й наносить шари гідрогелю з клітинами відповідних тканин для створення «заплаток» на ураженій ділянці.

Клітинна терапія – це метод лікування, спрямований на відновлення пошкоджених тканин і органів шляхом трансплантації здорових стовбурових клітин. Ці клітини здатні замінювати втрачені функції спеціалізованих клітин і сприяти регенерації тканин. Найвідомішим прикладом є трансплантація кісткового мозку з використанням донорських стовбурових клітин для лікування таких захворювань, як гострі та хронічні лейкози, мієлопроліферативні й лімфопроліферативні розлади, вроджені порушення обміну речовин, еритроцитів, імунної системи, а також різні форми раку.

Стовбурові клітини – це недиференційовані клітини, які мають здатність до самооновлення та диференціації у спеціалізовані клітини. Їхнє терапевтичне застосування допомагає подолати обмежену регенеративну здатність пошкоджених тканин і органів, а також відновити порушені метаболічні та функціональні процеси.

Трансплантація кісткового мозку, як рання форма клітинної терапії, почала застосовуватися у 1950-х роках для лікування онкологічних захворювань крові. Наприкінці 1990-х років стовбурові клітини почали ширше використовувати для регенерації інших пошкоджених органів, зокрема для лікування лейкомії та лімфоми. У пілотних дослідженнях застосовували аутологічні трансплантати (власні збережені клітини) та алогенні (донорські). Використання власних клітин є кращим для уникнення імунологічного відторгнення. Для подолання дефіциту аутологічних клітин розроблено індуковані плюрипотентні стовбурові клітини

(iPS), отримані шляхом перепрограмування соматичних клітин у плюрипотентний стан.

Стовбурові клітини класифікують за двома підходами:

- За стадією розвитку: ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) і дорослі стовбурові клітини (ДСК).

- За потенціалом розвитку: тотипотентні (ТСК), плюрипотентні (ПСК), мультипотентні (МСК) та уніпотентні (УСК) стовбурові клітини.

Мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини (МСК) використовуються для відновлення діабетичної стопи, лікування захворювань опорно-рухового апарату та травм суглобів, гострих і хронічних захворювань нирок, а також деяких захворювань крові. Завдяки захисним властивостям проти оксидативного стресу МСК запобігають старінню клітин, зберігаючи довжину теломер.

Плюрипотентні стовбурові клітини (ембріональні) – забезпечують необмежену кількість клітин і є перспективними для трансплантації тканин, моделювання захворювань і скринінгу ліків.

Клітинна терапія має значний потенціал у лікуванні складних захворювань і покращенні якості життя, відкриваючи нові можливості для регенеративної медицини.

Генна терапія – це метод лікування, що полягає у впровадженні терапевтичних генів у клітини за допомогою сконструйованих вірусів, які несуть копію потрібного гена. Цей підхід застосовується для:

- Лікування генетичних розладів, таких як первинні імунodefіцити та гемофілії.

- Терапії пухлин, наприклад лейкемій.

- Стимуляції регенерації тканин, які втратили здатність до відновлення, зокрема нервових клітин.

Сучасна альтернатива традиційній генній терапії базується на використанні синтетичної мРНК або некодуючої РНК, інкапсульованої в

наночастинки (переважно ліпідні), а також у ліпідно-полімерні гібриди, дендримери чи аптамери. Цей метод зарекомендував себе у:

- Розробці вакцин, наприклад проти COVID-19, раку та інфекційних захворювань.
- Відновленні дефіцитних білків.
- Виробництві плюрипотентних стовбурових клітин із соматичних клітин.
- Редагуванні генів.

Перепрограмування клітин – це процес зміни ідентичності клітин для надання їм нових функцій. Наприклад, фібробласти миші можна перетворити на клітини, подібні до кардіоміоцитів, за допомогою кардіоспецифічних транскрипційних факторів. Епігенетичне перепрограмування геномної ДНК сприяє відновленню «молодої» епігенетичної інформації, що може допомагати регенерації аксонів після травм.

G.Slater та Z. Bachmid виділяють як підход регенеративної медицини **регенеративні ліки**, а саме:

Потенціатори (Potentiators) – лікарські засоби, рослина чи хімічна речовина, що підвищує ефективність препарату чи лікування. Вони впливають на клітинні процеси, такі як проліферація, диференціація, міграція та виживання клітин, оптимізуючи їх, а тому можуть прискорити відновлення тканин, покращити приживлення клітин та підвищити загальну терапевтичну ефективність. Цей підхід має значні перспективи для лікування широкого спектру дегенеративних захворювань та травм, включаючи неврологічні розлади, серцево-судинні захворювання та ортопедичні стани. Прикладами таких засобів є: гіпербарична киснева терапія (прискорення проліферації клітин та ангіогенезу, що покращує загоєння та підсилює дію антибіотиків); покращення харчування (вітаміни та мінерали необхідні як кофактори у клітинних процесах, включаючи відновлення тканин).

Тригерні агенти – це речовини або стимулятори, які ініціюють та спрямовують природні процеси загоєння організму для відновлення або регенерації пошкоджених тканин. Ці агенти можуть бути хімічної, біологічної

або фізичної природи, і вони діють шляхом активації специфічних клітинних шляхів, що сприяють росту та відновленню тканин. До таких G.Slater та Z. Bachmid відносять плазму, збагачену тромбоцитами, що містить гормон росту людини (Human-Growth Hormone (HGH) Platelet-Rich Plasma (PRP)).

Під *добавками* (Additives) G.Slater та Z. Bachmid розуміють додавання додаткових біологічних речовин, які беруть участь у процесі певної регенерації, що є важливим при створенні каркасів тканинної інженерії та є основою для росту та диференціації клітин у функціональні тканини. До них автори відносять терапію стовбуровими клітинами та колаген.

Список літератури:

Нормативно-законодавчі документи

1. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення [Електронний ресурс] / Постанова Кабінету міністрів України від 25.03.2009 р. № 333. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>

2. Національний перелік основних лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

3. Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 12.03.2024 р. № 418. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/yyxb5ysv>

Основа

4. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-XII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

Додаткова

5. A Summary of the 2023 American Geriatrics Society Updated Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in the Elderly [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://tinyurl.com/36xj55f5>
6. Adopting STOPP/START Criteria Version 3 in Clinical Practice: A Q&A Guide for Healthcare Professionals / C. Lunghi, M. Domenicali, S. Vertullo et al. // Drug Safety. – 2024. – Vol. 47. – P. 1061-1074. DOI [10.1007/s40264-024-01453-1](https://doi.org/10.1007/s40264-024-01453-1)
7. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://tinyurl.com/3rm72dw6>
8. Association Between Inappropriate Prescribing According to the 2023 Beers Criteria and Different Health Outcomes: A 1-Year Longitudinal Study in Community-Dwelling Older Adults / R. M. da Silva, A. L. G. Lucchetti, M. E. C. Ferreira et al // Drugs - Real World Outcomes. – 2025. – Vol. 12. - P. 93-103 DOI [10.1007/s40801-024-00474-7](https://doi.org/10.1007/s40801-024-00474-7)
9. Carretero M. Pharmacological classes that extend lifespan of *Caenorhabditis elegans* [Електронний ресурс] / M. Carretero, R. L. Gomez-Amaro, M. Petrascheck // Frontiers in Genetics. – 2015. – Vol. 6. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00077>
10. Comparison of tools for the assessment of inappropriate prescribing in hospitalized older people/ R. Luo, C. Scullin, A. M. P. Mullanet al. // Journal of Evaluation in Clinical Practice. – 2012. – Vol. 18, Is. 6. – P. 1196-1202. DOI [10.1111/j.1365-2753.2011.01758.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2011.01758.x)
11. Defining geriatric care in a developing country: A Multidisciplinary model empowering clinical pharmacists [Електронний ресурс] / J. Syed, P. Pereira, SH Chalasani et al. // Archives of Gerontology and Geriatrics Plus. – 2024. – Vol. 1, Is. 3. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.aggp.2024.100035>
12. Elliott R. A. Geriatric medicine and pharmacy practice: a historical perspective / R. A. Elliott // Geriatric Therapeutics Review. – 2016. – Vol. 46, Is. 2. – P. 169-177. DOI [10.1002/jppr.1214](https://doi.org/10.1002/jppr.1214)

13. Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy, 2nd Edition - Sample Chapter 1 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ashp.org/-/media/store-files/p4351-sample-chapter-1.ashx>
14. Future regenerative medicine developments and their therapeutic applications [Электронный ресурс] / A. E. Altyar, A. El-Sayed, A. Abdeen et al. // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 158. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114131>
15. Geriatric education for pharmacy students: A scoping review / L. Papillon-Ferland, L. B. Abdelkader, N. Maurice et al. // Journal of the American Geriatrics Society. – 2025. - Vol. 73, Is. 3. – P. 930-946. DOI [10.1111/jgs.19215](https://doi.org/10.1111/jgs.19215)
16. Geroprotectors: A role in the treatment of frailty / A.U. Trendelenburg, A.C. Scheuren, P. Potter et al. // Mechanisms of Ageing and Development. – 2019. – Vol. 180. – P. 11-20. DOI [10.1016/j.mad.2019.03.002](https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.03.002)
17. Hilmer S. N. Clinical pharmacology in the geriatric patient / S. N. Hilmer, A. J. McLachlan, D. G. Le Couteur // Fundamental & Clinical Pharmacology. – 2007. – Vol. 21, Is. 3. – P. 2017-230. DOI [10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x](https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x)
18. Impact of medication reviews on inappropriate prescribing in aged care [Электронный ресурс] / L. G. Korja, T. S. Zaidi, G. Peterson et al. // Current Medical Research and Opinion. – 2018. – Vol. 34, Is. 5: Oncology. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1424624>
19. Levy H. B. Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: Why the Revised Criteria Matter [Электронный ресурс] / H. B. Levy, EL Marcus // Annals of Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 50, Is. 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/1060028016642455>
20. Loomis A. K. Chapter 21 - MicroRNAs—Basic Biology and Therapeutic Potential / A. K. Loomis, G. J. Brock // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46. – P. 351-365. DOI [10.1016/B978-0-12-386009-5.00006-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00006-0)
21. Ngcobo N. N. Influence of Ageing on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Chronically Administered Medicines in Geriatric Patients: A

Review / N. N. Ngcobo // Clinical Pharmacokinetics. – 2025. – Vol 64. – P. 335-367.
DOI [10.1007/s40262-024-01466-0](https://doi.org/10.1007/s40262-024-01466-0)

22. Potentially inappropriate medication on communitydwelling older adults: Longitudinal analysis using the International Mobility in Aging Study [Электронный ресурс] / É. Pineda, A. Fernández, C. Lucía Curcio et al. // Biomédica. – 2024. – Vol. 44, No 2. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/ytz6zavy> DOI: 10.7705/biomedica.6992

23. Potentially Inappropriate Medications in Older Adults: Why the Revised Criteria Matter

24. Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers [Электронный ресурс] / Ed. by J. Faintuch, S. Faintuch. – Academic Press, 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-03029-7>

25. Riera C. E. Can aging be 'drugged'? / C. E Riera, A. Dillin // Nature Medicine. – 2015. – Vol 21. – P. 1400-1405. DOI 10.1038/nm.4005

26. Rochon P. A. The Beers Criteria then and now / A. P. Rochon, S. N. Hilmer // Journal of the American Geriatrics Society. – 2023. - Vol. 72, Is. 1. – P. 3-7. DOI [10.1111/jgs.18668](https://doi.org/10.1111/jgs.18668)

27. Sarkar S. Geriatric Poly-Pharmacy: A Growing Epidemic. How to Prevent It? [Электронный ресурс] / S. Sarkar // Journal of Advances in Medicine and Medical Research. – 2017. – Vol. 21, Is. 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2017/32944>

28. ScienceDirect. MicroRNA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/micrna>

29. ScienceDirect. Organoid [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/organoid>

30. Slater G. An Update on The Paradigm Shift of Regenerative Medicine [Электронный ресурс] / G. Slater, Z. Bachmid // Journal of Clinical Medical Research. – 2024. – Vol. 5, Is. 3. – Режим доступа: <https://doi.org/10.46889/JCMR.2024.5318>

31. The Prevalence of Prescribing Medications Associated with Geriatric Syndromes among Discharged Elderly Patients / M. E. Akkawi, NH Mohd Taufek, AD

Abdul Hadi, NN NF Nik Lah // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2020. – Vol 12 (Suppl. 2). – P. S747-S751. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_305_19

32. The role of microRNAs in coronary artery disease: From pathophysiology to diagnosis and treatment / E. K. Economou¹, E. Oikonomou, G. Siasos et al. // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, Is. 2. – P. 624-633. DOI [10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.037)

33. Геріатрична фармакологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. МОЗ України / І. С. Чекман [та ін.] ; за ред. І. С. Чекмана ; МОЗ України, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Запоріз. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя ; Київ : ЗДМУ, 2016. – 176 с.

34. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія: навчальний посібник для самостійної роботи провізорів на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. I / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. – 110 с.

Тема семінарського заняття 4. Гомеопатія як метод холістичної терапії. Фармацевтичне консультування при відпуску гомеопатичних лікарських засобів

Форма заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: висвітлити концептуальні принципи гомеопатії, засади індивідуального підбору лікування та практичні аспекти, пов'язані із застосуванням антигомотоксичної терапії для підтримки загального холістичного підходу.

Контрольні питання:

1. Гомеопатія як холістичний метод. Розвиток та основні принципи гомеопатії.
2. Гомеопатичні та антигомотоксичні препарати
3. Нормативно-правове регулювання гомеопатичних лікарських засобів в Україні (базові аспекти). Фармацевтичне консультування при відпуску гомеопатичних лікарських засобів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Гомеопатія як холістичний метод. Розвиток та основні принципи гомеопатії.

Збереження та зміцнення здоров'я людини є одним із ключових викликів сучасного суспільства. Але здоров'я людини – це складний феномен, що виходить за межі біологічних параметрів, та включає ментальні, соціокультурні та психосоціальні прояви. У статуті ВООЗ зазначено: «Здоров'я — це стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб чи фізичних вад». Для досягнення цієї мети необхідний комплексний підхід, що враховує взаємозв'язок різних аспектів людського організму. Хвороба, здоров'я та фізичний стан – це не ізольовані явища, а

результат взаємодії багатьох факторів. Сьогодні холістичний підхід, який розглядає пацієнта як цілісну і складну систему, в якій фізичний, психологічний, емоційний, соціальний та духовний виміри взаємопов'язані та взаємовпливають один на одного, набуває все більшого поширення.

Термін «холістичний» походить від грецького слова «холон» (цілісність). Основними принципами холістичної медицини є **цілісність організму** (всі системи тіла взаємопов'язані та впливають одна на одну), **індивідуальний підхід** (терапія добирається з урахуванням особливостей людини, способу життя та зовнішніх факторів), **поєднання методів** (використання як доказових, так і альтернативних методів – фітотерапії, акупунктури тощо, **інтегративна медицина**), **профілактика та саморегуляція** (акцент на зміцненні здоров'я, корекції способу життя, участі пацієнта). Холістичний підхід передбачає **інтеграцію даних**, отриманих із клінічних досліджень, клінічного досвіду та індивідуальних потреб пацієнта для забезпечення або покращення якості життя за активної участі пацієнта. Часто такий підхід називають **інтегративною медициною**. У межах інтегративного, холістичного підходу лікар може рекомендувати не тільки медикаменти чи терапевтичні втручання з високим рівнем доказовості, але й методики компліментарної або альтернативної медицини – акупунктуру, рефлексотерапію, остеопатію, фіто- та ароматерапію, гомеопатію або методики АГТ-терапії, медитацію тощо.

Гомеопатія (homois - подібний, pathos - хвороба, страждання) – це метод холістичної та компліментарної (альтернативної, додаткової) медицини, що передбачає використання високо розведених речовин, які у великих дозах можуть викликати симптоми, подібні до симптомів захворювання. Не зважаючи на те, що метод є популярним у багатьох країнах світу, ефективність гомеопатії залишається предметом дискусій у науковій спільноті, оскільки результати клінічних досліджень часто не підтверджують її дієвості за критеріями доказової медицини.

Засновником гомеопатії є як системи лікування німецький вчений Самуїл Ганеман (1755–1843). Досліджуючи дію лікарських засобів і перебіг різних

захворювань, він дійшов висновку, що лікувальні та токсичні властивості речовин тісно взаємопов'язані – речовина, яка у здорової людини викликає певні симптоми, здатнавилікуватианалогічні порушення у хворого. Також Ганеман відзначав випадки, коли серйозне захворювання зникало після перенесеної іншої важкої недуги. Це підштовхнуло його до думки, що ефективними можуть бути саме ті засоби, які у здоровому організмі викликають симптоми, подібні до симптомів хвороби. Він дійшов висновку, що кожна лікарська речовина спричиняє в організмі особливий стан, тим сильніший, чим потужніша її дія.

У 1796 році Ганеман опублікував у медичному журналі Крістофа Гуфелянда статтю «Досвід нового принципу для знаходження цілющих властивостей лікарських речовин». У ній він сформулював основний принцип гомеопатії – «подібне лікується подібним», а також виклав свої рекомендації щодо вибору лікарських засобів відповідно до цього підходу.

Процес лікування у гомеопатії – комплексний та складається із взаємопов'язаних процесів (рис. 4.1) аналізу випадку, оцінки та призначення.



Рис. 4.1 Гомеопатичний клінічний процес [джерело: власна розробка]

Спочатку з мінімальними перервами збирається *початковий анамнез*: симптоми з урахуванням модальностей, особливо «дивні, рідкісні» (наприклад «дерев'яні ноги»). Визначається зв'язок початку захворювання або появи симптомів із подіями (екологічними, емоційними). Симптоми є вираженням природніх процесів, спрямованих на самозцілення, тому попереднє симптоматичне лікування може ускладнити діагностику.

Збирання анамнезу передбачає активну участь пацієнта, його самоспотереження, а також спостереження лікаря. Іноді реакції, які лікар-

гомеопат спостерігає під час опитування також надають важливу для лікування інформацію.

Метою лікування у гомеопатії є не полегшення або придушення симптомів, а зцілення. У справжньому зціленні симптоми мають наступні закономірності:

- Зверху вниз по тілу до кінцівок;
- Зсередини назовні (часто у вигляді виділень);
- Від більш важливих органів до менш важливих (наприклад, від ЦНС до шкіри);
- У зворотному порядку їх появи (хронологічно останні змінюються на попередні тощо).

Призначення лікарських засобів у гомеопатії – складний процес. Після розуміння важливих симптомів і характеристик пацієнта та вивчення відповідних матеріалів, для пацієнта обирається гомеопатичний препарат. Класична гомеопатія орієнтована переважно на монотерапію, тобто застосування одного засобу. Процес вибору ліків передбачає як скрупульозне вивчення симптоматики та історії хвороби пацієнта, так і їх зіставлення з відповідним засобом, врахування особливостей культури, переконань пацієнта тощо. Це вимагає глибокого розуміння гомеопатичної Materia Medica, а також знання особливостей окремих лікарських засобів.

Гомеопатичні ліки добирають за **принципом (законом) подоби**: «подібне лікується подібним» (*similia similibus curantur*): *речовина, що викликає у великих дозах певну сукупність симптомів у здорової людини, у малій дозі буде мати цілющу дію на людину, в якій спостерігаються такі самі симптоми, незалежно від причини, що їх викликала.* Це перша подібність – між препаратом та хворобою. Дібрані за таким принципом ліки стимулюють захисні механізми організму.

Однак одна і та сама речовина, підібрана за принципом подібності та відповідно потенційована, може по-різному впливати на різних пацієнтів. Це спостереження спонукало Самуїла Ганемана сформулювати ще один важливий принцип – *індивідуальний підбір ліків на основі конституції пацієнта.* Було виявлено, що люди, на яких певний препарат діє найефективніше, мають спільні не лише фізіологічні риси та особливості будови тіла, а й схожу поведінку,

реакцію на хвороби, емоційні та психологічні характеристики. Ця відповідність між препаратом і пацієнтом стала основою другої подібності в гомеопатії.

Конституція людини – це сукупність індивідуальних особливостей організму: статури, обмінних процесів, схильності до певних захворювань, а також психічних і поведінкових рис. У гомеопатії кожен конституційний тип відповідає певному конституційному препарату.

Конституційні ліки (конституційний препарат) – лікарська речовина, яка включає в себе всю суму фізичного, емоційного, психічного стану пацієнта певного конституційного типу.

Ліки, дібрані на основі конституції пацієнта, впливають на організм загалом, сприяючи гармонізації всіх процесів. Проте їх дія відзначається повільністю, а встановлення конституційного типу може бути ускладнене попереднім лікуванням або зовнішніми чинниками.

У гомеопатії класифікація конституційних типів є набагато деталізованішою, ніж в традиційній медицині. Найважливішими характеристиками вважаються психоемоційні та поведінкові особливості пацієнта.

Ганеманівська класифікація виділяє три типи на основі перебігу процесів в організмі: псора (нормальне функціонування організму), сікоз (надмірна реакція), сифіліс (патологічна реакція). Інша класифікація, за Моньє, базується на особливостях обміну речовин і виділяє калькарейний, туберкуліновий та сифілітичний типи. Класифікація Липницького враховує будову скелета та метаболізм. За Липницьким виділяють нормастенічний тип (збалансований кальцієво-калієвий обмін), фосфоричний тип та флюорестичний тип (деструктивний обмін). Класифікація Граувогля ґрунтується на біохімічному складі організму. У ній виділяють карбонітратрогенний, оксигеноїдний та гідрогеноїдний типи.

Цікавим наслідком добору ліків за конституцією пацієнта є те, що фактично можна виділити стільки конституційних типів пацієнтів, скільки існує гомеопатичних засобів. Наприклад, гомеопатичному засобу *Arnica* (*Арніка*) відповідають люди добродушні, яким властива певна психічна загальмованість

та байдужість до оточення, *неспокійний, не освіжаючий сон, важка фізична робота або травма в анамнезі, схильність до легкого виникнення синців навіть при незначних забиттях. Самопочуття таких людей погіршується при фізичній роботі, впливі холоду, а краще їм стає у спокої, у положенні лежачі з низько опущеною головою.*

Сьогодні, як правило, використовується 2 класифікації: за Граувоглем та сучасна класифікація, що базується на основних гомеопатичних засобах. Сучасна класифікація конституцій складається з 15 типів: Арсенікум, Аргентум Нітрікум, Calcareo Carbonica, Графіті, Ігнатія, Лахезис, Лікоподіум, Меркурій Солюбіліс, Натріум Муріатікум, Нукс Воміка, Фосфор, Пульсатіла (пульсатіва), Сепія, Сіліцеа, Сірка. На основі цих конституцій й створюються комплексні гомеопатичні та антигомотоксичні препарати.

Наступним кроком у гомеопатичному лікуванні є вибір відповідної потенції та дози. Однією з характерних рис гомеопатії є використання малих доз, що складає основу другого її принципу – *лікування мінімальними дозами.*

У гомеопатії поняття «велика» або «мала» доза визначається не абсолютною кількістю діючої речовини, а її впливом на організм. Великими вважають дози, що спричиняють в організмі реакції, подібні до симптомів хвороби, але не мають токсичної дії, а малими – ті, що сприяють лікуванню цих проявів.

У гомеопатії застосовуються як препарати з низьким розведенням, де активна речовина міститься в частках грама (наприклад, D3 – 0,001), так і високі розведення (C12, D24), у яких молекули діючої речовини не виявляються аналітичними методами, а про дозу говорять умовно. У такому значенні саме високі розведення вважаються малими дозами. Дослідження підтверджують, що навіть сильно розведені розчини мають біологічний ефект. Таким чином, гомеопатія базується на лікуванні за принципом подібності із застосуванням мінімальних доз лікарських речовин.

С. Ганеман розробив єдину шкалу дозування, яка ґрунтується на логарифмах із основою 10, а також методику виготовлення гомеопатичних препаратів – *потенціювання (динамізацію, від грец. *dinamis* – сила).* Це

спеціальний процес, що включає послідовне розведення та енергійне струшування. З кожним етапом розведення концентрація речовини зменшується, проте її лікувальний ефект посилюється. Початкові стадії розведення називають низькими потенціями, тоді як наступні – середніми та високими.

Для виявлення психічних, індивідуальних та загальних симптомів, гомеопатичні ліки випробовують на здорових людях (*прувінг*), рідше – на тваринах, різної статі та віку. Зазвичай випробовують перші десятинні, низькі, середні та високі сотенні розведення. Ліки приймають тричі на добу протягом тижня або місяця, спостерігають за появою та зникненням симптомів, що дозволяє сформулювати патогенез препарату. Враховують також дані інтоксикацій, промислової токсикології та результати медичних досліджень населення і експериментів на тваринах. Картина токсичної дії речовини на організм здорових людей дозволяє отримати відомості про лікувальні ефекти цих самих речовин у надмалих дозах, які використовуються у гомеопатії.

XX сторіччя відзначилось активним розвитком природничих дисциплін і, як алопатичної, так і альтернативних методів медицини. Завдяки прагненню фахівців досягти якнайкращих результатів, з'явилося декілька перспективних тактик лікування, зокрема – вчення про гомотоксини - **гомотоксикологія**, розроблене д-ром Гансом-Генрихом Реккевегом (1905-1985) у 1952 році на межі класичної гомеопатії та алопатичної медицини.

Гомотоксикологія – вчення про біофізичні, біохімічні та імунологічні властивості гомотоксинів, механізми їх впливу на організм, процеси утворення, накопичення, метаболізму та виведення.

У гомотоксикології **здоров'я** – це стан свободи організму від специфічних хвороботворних факторів – гомотоксинів та викликаних ними уражень, а **хвороба** – вираження біологічно доцільних процесів захисту організму від гомотоксинів або намагання компенсувати нанесену організму токсичну шкоду. Видимими проявами захисних реакцій організму, спрямованих на неутралізацію і виведення гомотоксинів, є *симптоми захворювання*. *Одужанням* є процес звільнення організму від гомотоксинів та усунення пошкоджень.

Під **гомотоксинами** (факторами гомотоксикозу) розуміють будь-які токсичні речовини, які впливають на активацію захисної системи організму. Вони можуть утворюватися поза організмом (екзогенні гомотоксини - віруси, бактерії, гриби тощо), або походити із самого організму (ендогенні гомотоксини – продукти розпаду пошкоджених тканин, метаболіти). За походженням вони можуть бути фізичні, хімічні та біологічні, також можуть виділятися психічні фактори гомотоксикозу (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Фактори гомотоксикозу (гомотоксини) [джерело: власна розробка]

Гомотоксин впливає на *позаклітинний матрикс*, викликаючи *гомотоксикоз (ендотоксикоз)*.

Позаклітинний матрикс – простір між кровоносними судинами та клітинами, що виконує для клітин функцію «молекулярної решітки». Через позаклітинний матрикс до клітин проникають речовини, що беруть участь у метаболічних процесах, виводяться продукти клітинного метаболізму. Матрикс – місце взаємодії у тканинах нервової, ендокринної та імунної систем, що здійснюють регуляторні процеси.

Гомотоксикоз (ендотоксикоз) – патофізіологічний стан, що виникає після впливу гомотоксинів на організм та супроводжується різними захисними реакціями

організму, які спрямовані на стимуляцію процесів елімінації гомотоксинів та компенсацію викликаних ними структурних та функціональних порушень.

Г.-Г. Рекквег виділяв шість фаз гомотоксикозу (рис. 4.3). Кожну слід розглядати крізь парадигму «розум-тіло», не відкидаючи психічні фактори.



Рис. 4.3. Фази гомотоксикозу [джерело: власна розробка]

Процес зміни фази та тканинної локалізації гомотоксикозу називають *вікаріацією*. Прогресування хвороби відомо під назвою «прогресуюча вікаріація», зцілення – «регресивна вікаріація».

Організм від впливу гомотоксинів захищає *велика захисна система*, що поєднує ретикулоендотеліальну систему (рис. 4.4, гуморальний механізм – депонування гомотоксинів, утворення антитіл); захисні механізми передньої долі гіпофізу та коркової речовини наднирників (гуморальний механізм – регулюють функції сполучної тканини, активацію та зниження запальних процесів); невральну систему (нейрорефлекторна регуляція); дезінтоксикаційну

функцію печінки (гуморальний механізм) та сполучної тканини (гуморальний та клітинний механізми – депонування токсинів, реакції «антиген-антитіло», лейкоцитарні та лімфоцитарно-макрофагальні реакції, запалення).

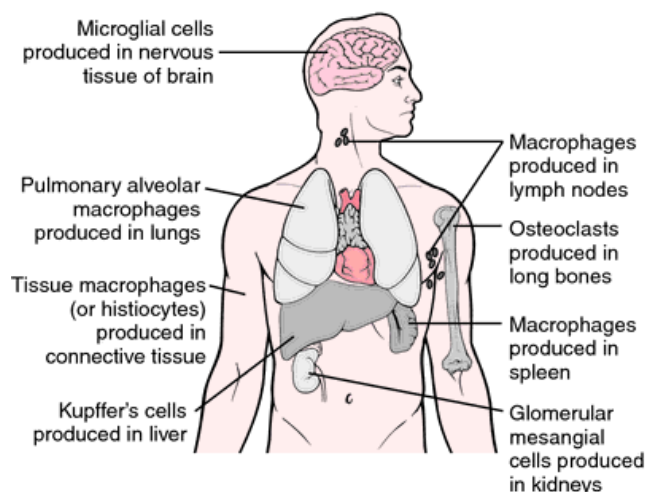


Рис. 4.4. Ретикулоендотеліальна система людини [джерело: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/reticuloendothelial+system>]

Концепція лікування, що базується на принципах гомотоксикології, отримала назву **антигомотоксична терапія (АГТ-терапія)**. Вона відноситься до регулюючої та детоксикаційної терапії. Метою *АГТ-терапії* є детоксикація (ліквідація гомотоксикозу), відновлення саморегуляції та гомеостазу, регенерація тканин, підвищення функціональних можливостей органів та систем організму, а також лікування та профілактика захворювання.

Гомотоксикологічне лікування ґрунтується на трьох принципах: дренаж і детоксикація, імуномодуляція (регуляторна терапія) та підтримка органів і тканин, поєднуючи їх в залежності від фази патологічного процесу.

Хоча у холістичному підході та інтегративній медицині знаходять своє місце і доказова медицина, і гомеопатія, і АГТ-терапія, але слід чітко розуміти їх відмінності, переваги та обмеження (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Основні відмінності, переваги та обмеження доказової медицини, гомеопатії та гомотоксикології

	Доказова медицина / Алопатія	Гомеопатія	Гомотоксикологія
	<i>Підхід, заснований на доказах</i>	<i>Подібне лікується подібним</i>	<i>Виведення токсинів для відновлення здоров'я</i>
Базується на	Науково доведені методи, клінічні дослідження, стандартизовані протоколи. Фізіологічні механізми захворювань. Анатомо-клінічна діагностика.	Принцип подібності, використання надзвичайно малих доз. Стимуляція захисних сил організму, індивідуалізація лікування. Діагностика ментальних та соматичних симптомів.	Ідеї хвороби як накопичення гомотоксинів, а лікування – як детоксикації організму, нейтралізації накопичених гомотоксинів. Анатомо-клінічна діагностика.
Фокус	Усунення симптомів та лікування хвороб за допомогою ефективних і безпечних методів.	Стимуляція природних процесів самозцілення організму через індивідуалізоване лікування.	Відновлення здоров'я шляхом детоксикації та підтримки саморегуляції організму.
Використовує	Лікарські засоби та методики, що пройшли клінічні дослідження та мають доведену ефективність. Дозування визначається на основі фармакодинаміки, фармакокінетики, лабораторних та клінічних досліджень	Гомеопатичні засоби із надзвичайно малими концентраціями активних компонентів. Дозування встановлюється у ході гомеопатичних досліджень та на основі індивідуальних особливостей.	АГТ-засоби, виготовлені за технологією, близькою до гомеопатичної
Ліки	Моно- і полікомпонентні засоби, часто синтезовані або отримані за допомогою біотехнологій.	Монокомпонентні засоби рослинного, тваринного,	Моно- та багатокомпонентні засоби рослинного, тваринного,

		мінерального походження, рідше – засоби з 3-4 компонентами.	мінерального походження, та із тканин тварини та людини.
Виготовлення ЛП	Промислове (серійне) та екстемпоральне (за рецептом для певного пацієнта). Затверджені, валідовані, науково обґрунтовані технології. Фармацевтичні стандарти, належні практики дотримуються.	Екстемпоральне за індивідуальним прописом (класичний підхід), серійне (сучасний підхід, запозичений від АГТ-терапії). Традиційні гомеопатичні методики - препарати виготовляються методом послідовних розведень і струшувань (розтирань). Фармацевтичні стандарти, належні практики, як правило, дотримуються, але можливі нюанси.	Промислове (серійне), рідко – екстемпоральне. Адаптовані традиційні гомеопатичні методики. Фармацевтичні стандарти, належні практики, як правило, дотримуються.
Сильні сторони	Розповсюджена, передбачувана, інтегрована із сучасними технологіями	Індивідуалізація лікування, мінімальний ризик побічних ефектів (надмалі дози), висока прихильність пацієнтів.	Низький ризик побічних ефектів, висока прихильність пацієнтів;
Обмеження та критика	Часто не враховуються психологічні, соціальні, духовні аспекти. Порівняно вищий рівень побічних ефектів ліків. Низький рівень індивідуалізації.	Часто не схвалюється медичною спільнотою та/або не компенсується державою (страховими компаніями). Часто недостатня стандартизація ліків. Висока вірогідність ефекту плацебо. Гомеопатичне лікарське загострення ускладнює лікування та знижує прихильність. Висока	Часто не схвалюється медичною спільнотою та/або не компенсується державою (страховими компаніями). Часто недостатня стандартизація ліків. Висока вірогідність ефекту плацебо. Висока варіабельність підходів та результатів. Може

		варіабельність підходів та результатів. Може затримати початок необхідного лікування.	затримати початок необхідного лікування.
Наукова обґрунтованість	Висока. Значна кількість досліджень.	Суперечлива. Дослідження здебільшого в рамках альтернативної медицини. Часті свідчення того, що ефект не перевищує ефект плацебо. Не узгоджується / узгоджується частково із сучасними уявленнями хімії, фармакології.	Суперечлива. Дослідження здебільшого в рамках альтернативної медицини. Часті свідчення того, що ефект не перевищує ефект плацебо. Не узгоджується / узгоджується частково із сучасними уявленнями хімії, фармакології.
Інтеграція в сучасну медичну практику	Основа системи охорони здоров'я. База клінічних протоколів, освітніх програм, регуляторних документів, стандартів.	Компліментарний / альтернативний підхід. Частково інтегрована в індивідуальні програми.	Компліментарний / альтернативний підхід. Окремі засоби застосовуються лікарями доказової медицини.
Холістичний підхід	Може бути включений, але не завжди пріоритетний. Не є основою холістичного підходу.	Вважається холістичною через акцент на цілісному стані людини (, емоційному, ментальному).	Вважається холістичною через фокус на взаємозв'язках усього організму та його середовищі.
Приклад	Антибіотики для інфекцій, хірургія для видалення апендициту.	Nux vomica для розладів травлення, Pulsatilla для емоційно чутливих станів.	Engystol для підтримки імунітету.
Найкраще застосування	Гострі та серйозні стани, хронічні захворювання, профілактика. Добре – доповнювати іншими, у т.ч. альтернативними та немедикаментозними методами.	Легкі та неспецифічні стани, доповнення до основного лікування, профілактика, підтримка психологічного комфорту.	Легкі запальні чи імунні стани, доповнення до основного лікування, профілактика, підтримка детоксикації.

Незважаючи на широке використання, гомеопатія та антигомотоксична терапія піддаються критиці різними клінічними дослідницькими та практичними спільнотами через такі аспекти:

- Використання надзвичайно низьких розведень;
- Суперечливість уявленням доказової медицини про механізми захворювання та основні принципи терапії;
- Відсутність або ненадійність доказів ефективності;
- Низька якість або відсутність відповідних досліджень щодо механізмів дії та ефективності.

Розведення, використовувані у гомеопатії та АГТ-терапії, забезпечують низьку та дуже низьку фактичну концентрацію діючої речовини (у ряді розведень вміст знаходиться за межами чутливості будь-яких методів ідентифікації). Це суперечить базовому фармакологічному принципу залежності "доза-ефект", який є центральним для розуміння дії ліків у сучасній медицині, яка покладається на вплив достатньої концентрації ліків на мішені, та викликає критику щодо біологічного механізму дії. Деякі дослідження в галузі фізико-хімічних властивостей гомеопатичних та АГТ-препаратів проводяться, але їхні результати часто є суперечливими і не надають переконливих доказів на користь механізму дії, відмінного від плацебо.

Принципи гомеопатії значно відрізняються від сучасного розуміння патогенезу епідемічних захворювань людини, яке базується на ідентифікації конкретних збудників (вірусів, бактерій тощо), розумінні механізмів їхньої передачі, інфікування організму та розвитку хвороби на молекулярному, клітинному та популяційному рівнях. На відміну від доказової медицини, зосередженої на дослідженні етіології захворювання та впливі на основні ланки патогенезу, гомеопатія спирається на закон подоби. Механізм дії гомеопатії можуть обґрунтовувати «розширеним поняттям матерії» та впливом на життєву силу, яка порушується під час хвороби, тоді як сучасне біологічне розуміння патогенезу, пояснює хворобу з точки зору порушень у конкретних біохімічних, клітинних та фізіологічних процесах, викликаних ідентифікованими факторами.

Доказова медицина – це використання високоякісних клінічних досліджень для прийняття рішень щодо догляду за пацієнтами. Наукова доказова база сучасної медицини ґрунтується на рандомізованих контрольованих дослідженнях, систематичних оглядах, мета-аналізах, клінічних настановах та інтеграції із клінічною практикою. З точки зору доказової медицини, така база забезпечує передбачувані результати лікування та чітке доведення ефективності.

Хоча деякі огляди клінічних випробувань індивідуалізованого гомеопатичного лікування та АГТ-терапії також показують позитивні результати для різних станів, значною є критика через недоліки доказової бази – відсутність актуальних досліджень, непереконливі докази та загальна низька якість доказів, а також часто – малі або нерепрезентативні виборки. Багато хто вважає, що клінічні ефекти гомеопатії та АГТ-препаратів пояснюються плацебо-ефектом і деякі дослідження також показують такий результат.

Наприклад, систематичний огляд контрольованих досліджень гомеопатії при бронхіальній астмі, опублікованих з 1981 до 2016 р., виявив, що, хоча більшість досліджень показали позитивні результати, методологічна якість цих досліджень була різною і часто обмеженою, а 8 з них мали «високий» ризик спотворення. В результаті, через якісні та кількісні недоліки, не було знайдено однозначних доказів ефективності гомеопатії при астмі. У 2025 році було опубліковане дослідження RAND Research Across Complementary and Integrative Health Institutions (REACH) Center, що сфокусоване на незалежній, об'єктивній оцінці якості опублікованої дослідницької літератури з гомеопатії. Шляхом аналізу 99 публікацій у рецензованих журналах (з 2010 року), воно встановило, що стан гомеопатичних досліджень можна суттєво покращити, звертаючи увагу на звітність та критерії якості під час планування досліджень. Але також звертається увага на необхідність визначення основних напрямків таких досліджень.

Рандомізовані клінічні випробування гомотоксикології, попри переважно позитивні знахідки та високі методологічні стандарти дизайну досліджень, не демонструють достовірно ефективність цього підходу. Так, дослідження

«Траумель S у профілактиці та лікуванні мукозиту у молодих пацієнтів, які проходять СКТ» (публікація 2012 року) не змогло підтвердити ефективність профілактики та лікування мукозиту в умовах дослідження. Деякі дослідження вказували на відсутність ефекту при терапії болю чи запалення. У той же час, ряд досліджень демонстрували ефективність Traumeel та Traumeel S при травмах, запаленнях, больових відчуттях. Наприклад, у дослідженні 2019 року була продемонстрована ефективність Traumeel при запальних реакціях різного типу і може бути корисним у складних випадках. Наявність суперечливих результатів у потребує подальших досліджень.

Але і сама доказова медицина не позбавлена недоліків: обмежене врахування індивідуальних особливостей пацієнтів, надмірний фокус на настановах з відсуванням на другий план клінічного досвіду та цінностей пацієнта, надмірна увага до статистики, недостатнє охоплення деяких сфер та публікаційна упередженість (відмова в публікації негативних результатів). Часто відомості досліджень доказової медицини зосереджені на застосуванні одного препарату або при одному стані, не враховуючи поліфармацію чи поліморбідність. Наприклад, стандартизований підхід для лікування гіпертензії у літніх людей із мультиморбідністю може призводити до надмірного призначення ліків, як зазначено в огляді 2016 року. Систематичні огляди та мета-аналізи можуть бути упередженими через упередження у звітності клінічних випробувань (наприклад, невідповідний відбір суб'єктів, погане виконання, некоректний аналіз). Різні огляди можуть приходити до різного відмінних висновків щодо одного й того ж лікування, а акцентування уваги на відомостях, що легко вимірюються (смертність, захворюваність) призводить до ігнорування менш відчутних, але важливих факторів, які важко оцінити кількісно (досвід пацієнта, якість догляду тощо).

Також постає питання безпеки. Препарати доказової медицини мають доволі широкий спектр побічних ефектів та небажаних явищ, що можуть виникати при їх застосуванні – алергічні реакції, токсичний вплив, побічні ефекти, зумовлені дією препарату тощо. Для гомеопатичних та

антигомотоксичних засобів є свої небезпеки. Використання певних гомеопатичних препаратів (ті, що містять важкі метали – ртуть, залізо, і не є сильно розведеними) або заміна ефективного звичайного лікування неефективним гомеопатичним може спричинити побічні ефекти, деякі з яких можуть бути серйозними. Також негативний вплив можуть чинити спирт та лактоза, вміст яких у гомеопатичних препаратах іноді дуже високий. Гомеопатичні лікарі очікують, що деякі їхні пацієнти відчують «гомеопатичне загострення», але цей стан досліджений недостатньо. У той же час, частина гомеопатичних та антигомотоксичних препаратів – безрецептурні засоби, які можуть бути застосовані пацієнтом у межах самолікування, що ускладнює розмежування «гомеопатичного загострення», побічного ефекту та нових симптомів і може чинити негативний вплив.

Окреме занепокоєння викликають етичні питання та комерційна зацікавленість. Не зважаючи на суворі вимоги до проведення досліджень, комерційно зацікавлені організації та установи у ряді випадків мали можливість впливу на результати досліджень, тобто такі дослідження не можна вважати повністю неупередженими, хоча, насправді, і дослідження доказової медицини іноді не позбавлені цього ризику. При цьому використання неефективних методів лікування при серйозних станах може затримати початок ефективного лікування та призвести до негативних наслідків для пацієнта. Це є особливим етичним ризиком, особливо для фармацевтів.

Таким чином, основні принципи гомеопатії та АГТ-терапії не узгоджуються з сучасним науковим розумінням патогенезу захворювань людини, яке ґрунтується на виявленні конкретних причин, розумінні біологічних механізмів захворювання та впровадженні громадських заходів для контролю поширення захворювань на рівні популяції. Гомеопатія акцентує увагу індивідуалізованому лікуванні надзвичайно розведеними засобами на основі закону подібності не враховує цих ключових концепцій сучасної доказової медицини. У той же час, доказова медицина не позбавлена недоліків і часто не

враховує індивідуальні особливості пацієнта, клінічний досвід, фактори, що важко виміряти та «слабкі сигнали».

Гомеопатичні та антигомотоксичні препарати

Гомеопатичні ліки класифікують за агрегатним станом, джерелами сировини, особливостями дозування тощо (рис. 4.5)

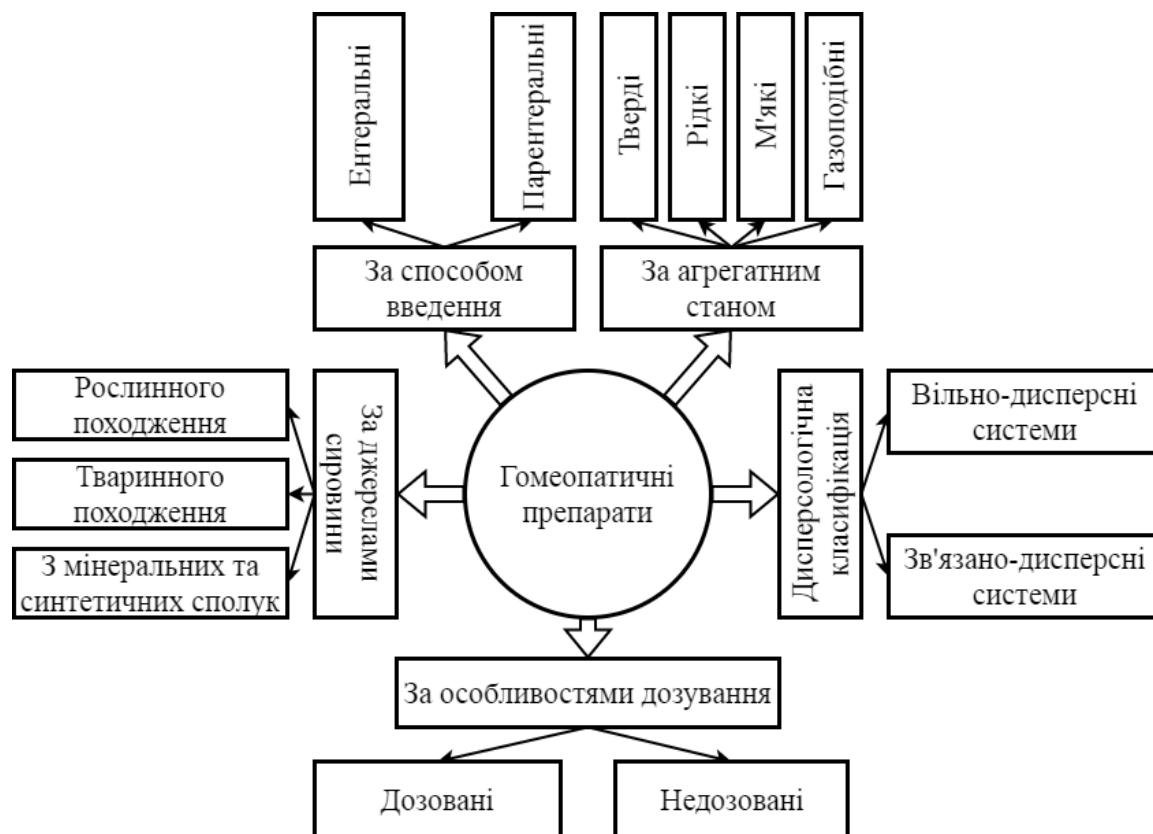


Рис. 4.5. Класифікації гомеопатичних засобів [джерело: власна розробка]

За кількістю компонентів гомеопатичні препарати можна розділити на монокомпонентні та такі, що містять декілька компонентів, – комплексні.

Гомеопатичні препарати *твердої консистенції* – це порошки, гранули та таблетки, *рідкі* – розчини, ін'єкційні засоби, краплі, олії, оподельдоки (лініменти або розтирання), *м'якої* – мазі, гелі, супозиторії, *газоподібної* – спреї. У ДФУ описані пілюлі для гомеопатичних засобів та деякі інші гомеопатичні тверді лікарські форми.

Виділяють дозовані (таблетки, гранули, супозиторії та ін'єкційні препарати) та недозовані (розтирання, мазі, оподельдоки, олії) гомеопатичні засоби. Ряд лікарських форм – розчини, краплі, порошки – відносять до обох груп через те, що за характером відпуску з аптек вони відносяться до недозованих (відпускаються у загальній масі), але у рецепті вказується точне дозування.

За способом введення гомеопатичні препарати розділяють на ентеральні (пероральні, сублінгвальні, ректальні) та парентеральні (нашкірні, для нанесення на слизові, ін'єкційні) (рис. 4.6).

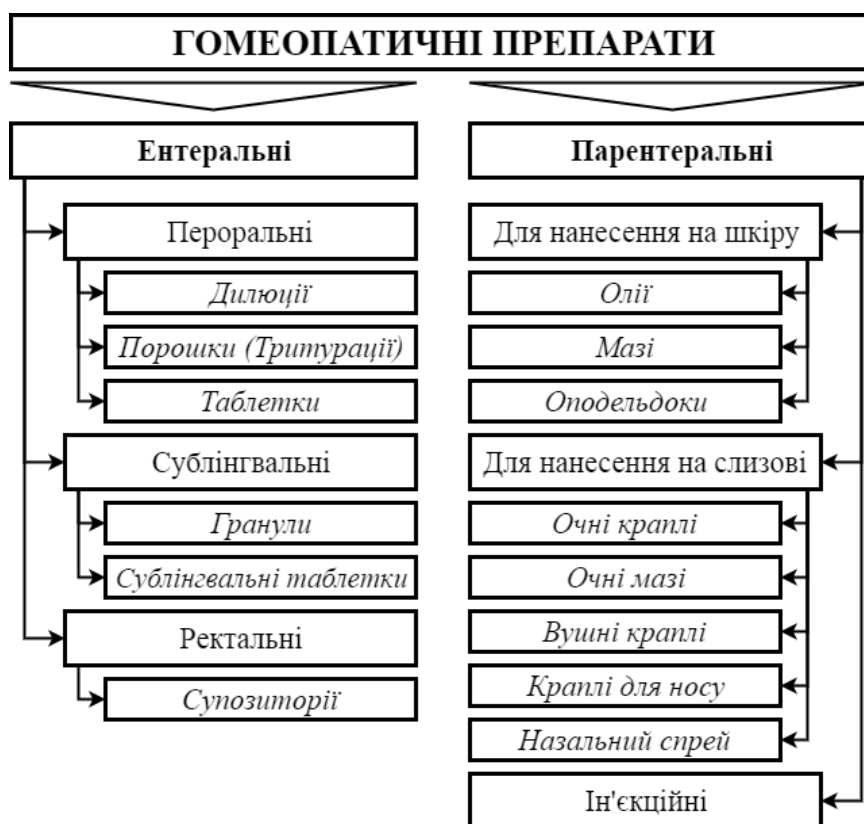


Рис. 4.6 Класифікація гомеопатичних препаратів за способом введення
[джерело: власна розробка]

Сучасні гомеопатичні засоби класифікують на *класичні гомеопатичні засоби* та *власне сучасні гомеопатичні засоби* (рис. 4.7).

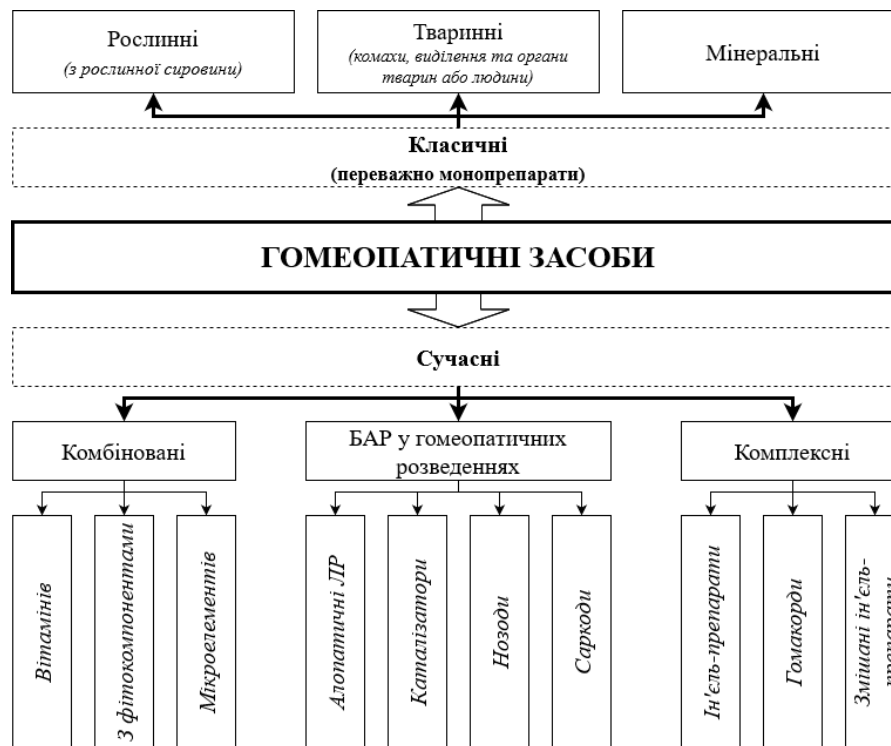


Рис. 4.7. Сучасні гомеопатичні лікарські засоби [джерело: власна розробка]

Гомеопатичні лікарські засоби також використовуються в інших терапевтичних підходах, таких як антропософська медицина, гомотоксикологія/антигомотоксична терапія та ізотерапія.

Великий відсоток сучасних гомеопатичних препаратів можна віднести до **антигомотоксичних засобів (АГТ-препарати, АГТП)**. Компонентами АГТП є активні речовини рослинного, мінерального та тваринного походження - реакційні та органотропні речовини, саркоди, нозоди та навіть потенційовані алопатичні компоненти у різних розведеннях.

Реакційні та органотропні речовини є звичайними гомеопатичними речовинами. Реакційні речовини, такі як *Apis*, *Belladonna* тощо, стимулюють захисні сили організму, а *органотропні речовини* виявляють тропність до певних органів та систем та поліпшують їх функції.

Суїс-органні компоненти, нозоди та таутопатичні препарати характерні переважно для засобів, що застосовуються в гомотоксикології.

Суїс-органні компоненти (саркоди, рис.4.8) – потенційовані витяжки зі здорових тканин свиней або великої рогатої худоби. При введенні в організм людини вони діють безпосередньо на певний орган, відновлюють та

компенсують його функцію, сприяють структурній регенерації, підвищують імунологічну реактивність ураженого органу. Препарати, що містять суїс-органні компоненти (суїс-органні препарати) частіше за все застосовують у фазі імпрегнації.

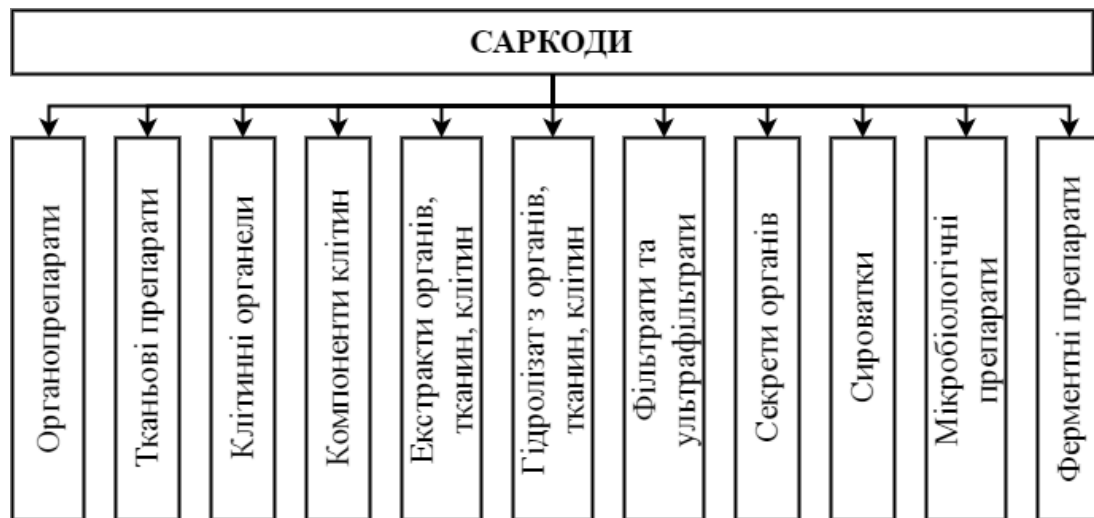


Рис. 4.8. Класифікація суїс-органних препаратів [джерело: власна розробка]

Нозоди виготовляють із патологічно змінених органів (тканин), частин органів, ексудатів, виділень, продуктів життєдіяльності тварин та людини. Вони не відносяться до сироваток або вакцин. Сировина, з якої потенціюють препарат, містить збудників захворювання, а збудники можуть передаватися не тільки від людини людині, але й від тварин до людини, тому до нозодів висувають суворі вимоги щодо їх безпеки. Сировина для виготовлення нозодів стерилізується в процесі переробки і кінцевий продукт вже не містить патогенних організмів та небезпечних для людини фрагментів.

Розрізняють *аутонозоди (ізопатичні)*, приготовані з власного біологічного матеріалу пацієнта, та *гетеронозоди*, як виготовляють з патологічно змінених тканин промисловим методом. Розрізняють нозоди *вірусні* (Herpes simplex-Nosode, Grippe-Nosode), *бактеріальні* (Tuberculinum, Staphylococcinum (Staphylococcus), Streptococcinum (Streptococcus haemolyticus), а також *комплексні*, наприклад Psorinum (чесотковий кліщ+кліщовий хід), Medorrhinum (диплококк Найссера+нагноєння слизової оболонки сечового

каналу), *Vacillinum* (мікобактерія туберкульозу+вміст туберкульозного бугорку легень хворого на туберкульоз (мокротиння)).

Серед АГТ-засобів (або іноді серед гомеопатичних засобів) виокремлюють *таутпатичні засоби* – ізопатичні препарати, отримані із ліків, хімікатів, синтетичних продуктів. Таке джерело походження не властиве класичній гомеопатії, тому такі засоби частіше можна зустріти серед АГТ-препаратів.

Потенційовані алопатичні компоненти – це приготовані за усіма правилами гомеопатії звичайні ЛЗ; знімають блокування з захисних систем організму:

Антигомотоксичні ліки виготовляються в широкому діапазоні лікарських форм, у тому числі ін'єкційних, але значно рідше, ніж гомеопатичні засоби, виготовляються у гранулах.

Антигомотоксичні засоби класифікують за походженням засобу, за принципом комбінування та фазою застосування (рис. 4.9).



Рис. 4.9. Класифікація антигомотоксичних препаратів [джерело: власна розробка]

Також антигомотоксичні препарати класифікують за спектром дії на дренажні та детоксикаційні (загальні та органонаправлені), спеціальні (гінекологічні, кардіологічні тощо), біокаталізатори, імуномодуючі, нозоди.

Комплексні антигомотоксичні препарати (АГТП) – це гомеопатичні ЛЗ, що представляють собою оптимальне поєднання компонентів близької або взаємодоповнюючої дії та створені на основі принципів класичної гомеопатії для проведення лікування у відповідності до шістьох фаз перебігу захворювання.

Показаннями до застосування комплексних АГТП є хронічні захворювання з залученням до перебігу декількох органів та систем організму.

Гомаккорди містять зазвичай речовини мінеральної або рослинної групи як у високих, так і у низьких розведеннях – 3X, 6X, 10X, 30X, 200X, 1000X, - поєднаних у один препарат. Їх випускаються у формах для внутрішнього та парентерального застосування.

Зазвичай гомаккорди є органотропними. Завдяки широкому діапазону потенцій вони підтримують функцію певного органу протягом тривалого часу та рідко викликають первинне погіршення.

Ін'єль-препарати мають спільні риси зі спеціальними АГТ-препаратами та гомаккордами та спрямовані на лікування певного захворювання (показання), що впливає на систему органів. Зазвичай вони представляють собою препарати рослинної або мінеральної групи у розведеннях від 10X до 30X.

Каталізатори (каталітичні препарати) – викликають розблокування ферментів, вітамінів, мікроелементів у окисно-відновних реакціях. Препарати-каталізатори містять ряд гомеопатичних розведень ЛР, які грають важливу роль у обміні речовин у клітинах або організмі в цілому.

Для зручності застосування їх класифікують на: кислоти циклу лимонної кислоти та їх солі; хінони та каталізатори клітинного дихання; потенційовані продукти ліпідного обміну; потенційовані амінокислоти та продукти білкового обміну; потенційовані продукти обміну вуглеводів; потенційовані продукти пігментного обміну; потенційовані продукти обміну пуринових та піримідинових основ; потенційовані продукти обміну речовин, що

використовуються при патології перетравлювання та всмоктування білків; потенційовані біологічно активні субстанції.

Каталізатори випускаються як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді комбінованих препаратів.

Композитні препарати містять гомеопатичні речовини у одиничних потенціях, гомеопатизовані алопатичні засоби, каталізатори та суїс-органні компоненти, що дозволяє досягнути більш значного терапевтичного ефекту.

Нормативно-правове регулювання гомеопатичних лікарських засобів в Україні (базові аспекти). Фармацевтичне консультування при відпуску гомеопатичних лікарських засобів.

Нормативно-правова база та її вимоги до гомеопатичних лікарських засобів відрізняються в різних країнах. Гомеопатичні лікарські засоби можуть підлягати регуляторному контролю, подібному до того, що застосовується до звичайних фармацевтичних продуктів, з адаптацією до особливих вимог гомеопатичних лікарських засобів. У деяких країнах на них поширюється окрема нормативна база. Деякі регуляторні органи вже вимагають забезпечення якості гомеопатичних ліків. Виробники, пакувальники, маркувальники, імпортери та дистриб'ютори готових гомеопатичних лікарських засобів або відповідної сировини повинні відповідати актуальним вимогам, включаючи ефективний контроль процесу, валідовані аналітичні методи, належні будівлі, належні умови зберігання та санітарні умови.

Основоположним законодавчим актом, що регулює обіг лікарських засобів в Україні, є Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р., який визначає загальні принципи державної політики у сфері обігу лікарських засобів, регулює відносини, що виникають у зв'язку зі створенням, виробництвом, контролем якості, продажем та застосуванням лікарських засобів.

Крім законів, фармацевтична діяльність в Україні регулюється численними підзаконними нормативно-правовими актами, включаючи

постанови Кабінету Міністрів України та накази Міністерства охорони здоров'я України. Ці акти деталізують процедури ліцензування, державної реєстрації, контролю якості, фармаконагляду та інші аспекти обігу лікарських засобів, включаючи гомеопатичні.

Відповідно до чинного законодавства, *гомеопатичний лікарський засіб* - будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України, або Європейській фармакопеї, або, у разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BNP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Державна реєстрація є обов'язковою умовою для обігу та застосування лікарських засобів в Україні, включаючи гомеопатичні. Процедура державної реєстрації лікарських засобів, у тому числі гомеопатичних, визначена Законом України «Про лікарські засоби» та деталізована у відповідних наказах Міністерства охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)...» (у редакції від 22.04.2025) визначає особливості застосування вимог до реєстраційних матеріалів та їх експертизи для гомеопатичних лікарських засобів.

Для державної реєстрації гомеопатичного лікарського засобу заявник повинен подати до органу державного контролю заяву та матеріали реєстраційного досьє, які підлягають експертній оцінці щодо якості, ефективності та безпеки. Експертиза проводиться Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». Рішення про державну реєстрацію приймає Міністерство охорони здоров'я України на підставі висновків експертної оцінки.

Вимоги до реєстраційних матеріалів для гомеопатичних лікарських засобів мають певні особливості. До гомеопатичних лікарських засобів, які мають терапевтичні показання або представлені у лікарській формі, що може становити ризик, застосовуються загальні вимоги до реєстраційних матеріалів та їх експертиз. Для інших гомеопатичних засобів можуть бути передбачені спрощені вимоги, проте вони все одно повинні містити інформацію про якісний та кількісний склад, виробника, спосіб застосування, термін придатності та інші необхідні дані. Лікарські засоби, виготовлені в аптеках за рецептами лікарів, державній реєстрації не підлягають

Нормування виробництва гомеопатичних ліків (наприклад GMP-свідоцтва для заводів) проводиться на тих же засадах, що й для інших лікарських засобів. Хоча настанови GMP містять загальні рекомендації для лікарських засобів, включаючи гомеопатичні препарати, вони не обов'язково враховують особливі вимоги до гомеопатичних лікарських засобів, наприклад, щодо валідації процесу або оцінки якості вихідного матеріалу. Теоретично це може призвести до низької якості продукції, що може становити ризик для здоров'я населення та призвести до повного відкликання продукції. Існують документи (загальні рекомендації), що визначають основні принципи забезпечення та контролю якості, враховуючи унікальні характеристики гомеопатичних лікарських засобів. Ці документи можуть бути адаптовані для задоволення індивідуальних потреб. Однак еквівалентність альтернативних підходів до забезпечення якості повинна бути підтверджена.

Якість забезпечується використанням якісної та стандартизованої сировини, постадійним контролем виробничого процесу та стандартизацією кінцевого продукту.

Виготовлення гомеопатичних препаратів здійснюються на основі вимог Державної Фармакопеї України, Німецької гомеопатичної фармакопеї та посібника В. Швабе. Сьогодні ДФУ 2-го видання містить 7 загальних монографій на гомеопатичні препарати та 55 приватних монографій на гомеопатичні препарати, серед яких 10 – національні.

Маркування гомеопатичних лікарських засобів в Україні регулюється Законом України "Про лікарські засоби" №123/96-ВР від 04.04.1996 р. (із змінами), а також Наказом МОЗ України від 26.06.2005 р. №426 "Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби...". Додаткові положення містяться в Законі України від 28.07.2022 р., який набере чинності після завершення воєнного стану (з орієнтовною відстрочкою), але наразі застосовуються лише загальні норми.

Чинний Закон України «Про лікарські засоби» №123/96-ВР від 04.04.1996 р. (із змінами та доповненнями), прирівнюючи гомеопатичні лікарські засоби до інших, не виокремлює для них особливих умов маркування, Закон України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 р., Наказ МОЗ України від 26.06.2005 р. №426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби...» та ряд інших нормативних актів уточнюють вимоги до маркування гомеопатичних засобів.

На етикетці, зовнішній та внутрішній упаковці гомеопатичних засобів обов'язково зазначаються: найменування та адреса власника реєстрації та виробника, реєстраційний номер і номер серії, спосіб застосування, потенція та кількість у упаковці, термін придатності та умови зберігання, а також запобіжні заходи (наприклад, «тримати подалі від дітей», «уникати вживання кави») та інформація шрифтом Брайля (назва засобу та доза). Обов'язковим є зазначення «гомеопатичний лікарський засіб» на упаковці та в інструкції, а також вказівка наукової назви сировини з позначенням ступеня розведення. Якщо засіб комбінований, допускається додавання назви, наданої виробником.

Для гомеопатичних засобів, які не мають чітких доказів ефективності, застосовуються додаткові вимоги: позначення «гомеопатичний лікарський засіб без затверджених терапевтичних показань для застосування» та відсутність конкретних показань на упаковці та у інструкції.

Маркування виконується державною мовою (українською), із можливістю використання інших мов за умови перекладу, засвідченого заявником.

У маркуванні гомеопатичних засобів, виготовлених в умовах аптеки, дотримуються загальних правил для екстемпоральної рецептури.

Гомеопатичні засоби, так само як і інші лікарські засоби, реалізуються виключно через аптеки і сьогодні гомеопатичні засоби займають доволі значну частку їх асортименту. Відповідно до відомостей Державного реєстру лікарських засобів України, на квітень 2025 р. в Україні зареєстровано майже 200 найменувань гомеопатичних засобів. Переважна більшість представлених безрецептурними засобами, але є і препарати, що відпускаються за рецептами. Також виготовляються екстемпоральні препарати за індивідуальними та часто повторюваними прописами. Слід зауважити, що засоби АГТ-терапії також, як правило, позначаються як гомеопатичні, хоча мають свої особливості

Для виписування гомеопатичних та АГТ-препаратів використовується рецептурний бланк форми Ф-1, затверджений Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360. Цей наказ не виділяє окремо рецепти на гомеопатичні лікарські засоби, тому при їх виписуванні дотримуються загальних правил.

Рецепт на гомеопатичні екстемпоральні засоби виписується у розгорнутому вигляді та має усі регламентовані реквізити та частини. У той же час у гомеопатичних рецептах традиційно відсутнє звертання «Rp:» («Візьми»), тому назву лікарського засобу пишуть на латинській мові у називному відмінку. Можуть бути використані наступні специфічні позначення: рідкі ліки – *dilutio* (*dil.*); ліки в порошку – *trituration* (*trit.*); ліки в гранулах – *granulae* (*gran.*) або *globuli* (*glob.*); розтирання (лініменти) – *opodeldoc* (*opod.*).

Традиційно при виписуванні в одному рецепті декількох форм лікарських препаратів вони вказуються по порядку номерів, що означають послідовність прийомів, тобто перед їх назвою ставиться арабськими цифрами порядковий номер. Потім позначається форма або вид лікарського препарату (дилюції, тритурації, гранули, мазі і т.п.), в кінці рецепта вказується спосіб застосування, після нього йде підпис лікаря.

Якщо виписується один ЛЗ, до складу якого входить декілька препаратів, то в рецепті ЛП пишуться в стовпчик без нумерації.

Лікарські засоби в рецепті розподіляються, як правило, від низьких розведень до більш високих за деякими винятками.

Прописано декілька засобів	Прописаний один засіб
<i>Штамп</i> <i>Пану: Петренко С.П.(34 роки)</i> <i>Дата: 1.11.2020 р.</i> <i>Лікар: Юхименко Я.Ю.</i> <i>1. Brionia alba X3 10.0 gran.</i> <i>2. Colocynthis X3 10.0 gran.</i> <i>3. Natrium muriaticum 12 10.0 gran.</i> <i>По 7 крупинок 3 рази на день за 20-30</i> <i>хв. до їди почергово.</i> <i>Лікар: _____ (підпис)</i>	<i>Штамп</i> <i>Пану: Трихимову Н.О. (23 роки)</i> <i>Дата: 2.11.2020 р.</i> <i>Лікар: Кришовой В.Г.</i> <i>Apis 3</i> <i>Arnica 3</i> <i>Urtica urens 6</i> <i>10.0 gran.</i> <i>По 6-8 крупинок 3 рази в день за 30</i> <i>хв. до їди.</i> <i>Лікар _____ (підпис)</i>

При виписуванні спиртового розчину на рецепті повинно бути дві печатки (особиста печатка лікаря і печатка ЛПЗ) і слово *dil.*

Штамп

Пану: Кириленко П.О. (56 років)

Дата: 3.11.2020 р.

Лікар: Аніщенко Р.В.

Aconitum napel. 3 15.0 dil.

20 крапель на півсклянки води. Пити ковтками протягом дня.

Лікар _____ (підпис)

Варто зазначити, що у чинних нормативних документах відсутні вказівки на будь-які особливості прописування гомеопатичних рецептів, тому зазначені особливості можуть не дотримуватися.

У випадках, коли виписані нерозведені есенції і настойки, вони позначаються в рецепті знаком Θ (фіта). При виписуванні в рецепті мазей або оподельдоків гомеопатичне розведення не вказується, позначається тільки вид лікарської форми.

Штамп

Пану: Дудченко А.У.(41 рік)

Дата: 4.11.2020 р.

Лікар: Власенко Я.І.

Opod. Bryonia 100.0

Зовнішнє, розтирати плечовий суглоб на ніч.

Лікар_____ (підпис)

Якщо у рецепті не вказана кількість лікарського засобу, відпускають 10,0 г. На один прийом (доза) призначають 6-8 гранул гомеопатичного препарату. Для прийому порошків потрібна спеціальна мірна ложечка.

Також на гомеопатичні та антигомотоксичні засоби промислового виробництва може бути виписаний електронний рецепт.

Зберігання гомеопатичних та антигомотоксичних засобів в аптеках здійснюється відповідно до правил належної практики зберігання та чинного законодавства. Хоча ряд фахівців зазначає, що гомеопатичні засоби здатні зберігатися протягом трьох років і більше навіть після розкриття пакування, на сьогодні законодавство України не містить чітких вказівок на це. Готові гомеопатичні засоби зберігаються в умовах та протягом терміну, зазначеного виробником. Гомеопатичні препарати, виготовлені в аптеках, - протягом терміну, встановленого на конкретний пропис нормативними документами (за наявності) або відповідно до загальних правил.

Більшість гомеопатичних засобів та АГТ-препаратів зберігають при температурі до +25°C (деякі джерела вважають прийнятним діапазон від +10 до +30°C), в оригінальній упаковці, в сухому та недоступному для дітей місці, а після використання – щільно закривати кришку.

Фахівці-гомеопати вважають, що гомеопатичні ліки не варто зберігати біля речовин із сильним запахом, камфорою, нафталіном, м'ятної жуйки та зубних паст, а також поряд із бальзамами, мазями з охолоджувальним або зігрівальним ефектом, ліками із високим вмістом кофеїну, чаєм і кавою, губними помадами та парфумами. Не слід розміщувати гомеопатичні засоби у ванній кімнаті або на кухні, а також поблизу мобільних телефонів, телевізорів, мікрохвильових печей, комп'ютерів, колонок та інших гаджетів. В аптеках лікарських засоби зберігаються за групами, доцільним є окреме зберігання гомеопатичних ЛП.

Сьогодні відповідно до (не)офіційної позиції МОЗ України, протоколи фармацевта не містять окремих вказівок щодо відпуску гомеопатичних та антигомотоксичних засобів. Але при зверненні пацієнта до аптеки за гомеопатичним засобом, фармацевт має бути готовими здійснювати консультацію пацієнта.

Загальний алгоритм фармацевтичної опіки при відпуску будь-якого лікарського засобу складаються з наступних етапів (рис. 4.10):

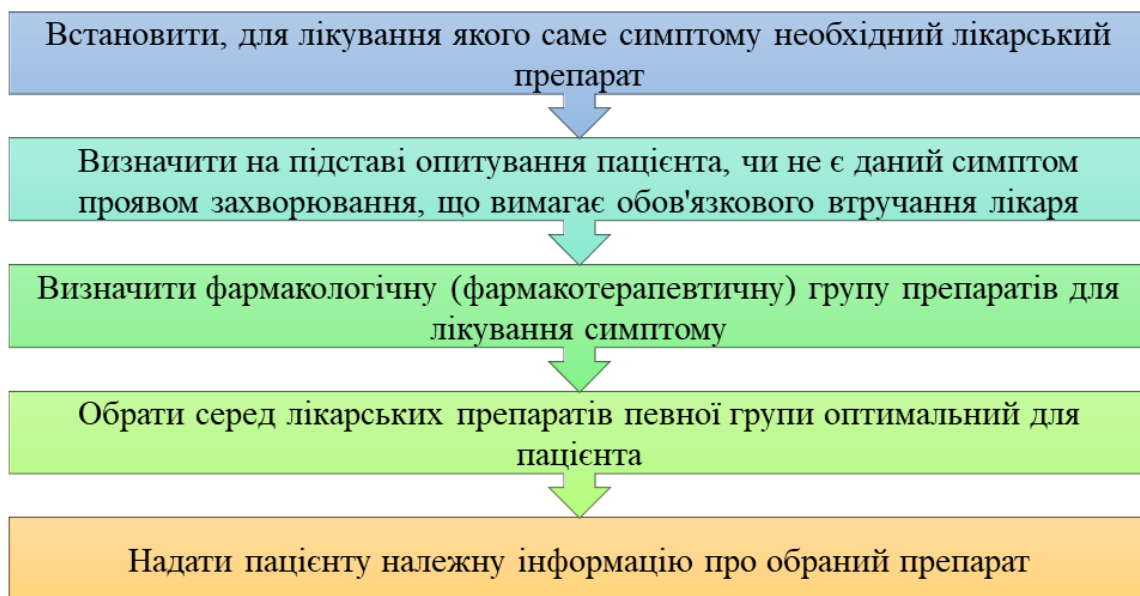


Рис. 4.10. Загальний алгоритм фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску лікарського засобу[джерело: власна розробка]

Не слід використовувати гомеопатичні та антигомотоксичні ліки замість загальноприйнятих методів із доведеною ефективністю. Фармацевту слід наголосити, що таке лікування – це метод компліментарної та альтернативної медицини, ефективність якого на сьогодні багатьма фахівцями ставиться під сумнів та впевнитись, що пацієнт має належну інформацію про альтернативні способи лікування. Варто також вказати, що гомеопатичні та антигомотоксичні засоби можуть органічно доповнити інші способи лікування, але слід уникати «медичних порад». Вагітним та годуючим жінкам, дітям та пацієнтам з хронічними захворюваннями не слід використовувати ці препарати без попередньої консультації з лікарем;

Певні особливості можуть бути зумовлені нетиповим зазначенням вмісту активного компонента. При відпуску гомеопатичного (антигомotoксичного) лікарського засобу можливо необхідно буде роз'яснити пацієнту ідею потенцій, принципу подоби або гомотоксикозу, або впевнитись, що він проінформований належним чином. Також деякі такі продукти можуть містити доволі великі концентрації активних речовин (особливо це стосується засобів, що містять низькі розведення та базисні препарати). В ряді гомеопатичних (АГТ) продуктів міститься лактоза та/або глюкоза або спирт етиловий, тому пацієнтам з особливостями засвоєння цих речовин слід з уважністю поставитись до складу гомеопатичного засобу. Засоби, що містять спирт, також не відпускаються зазвичай для пацієнтів дитячого віку.

При відпуску пацієнту гомеопатичного (антигомotoксичного) лікарського засобу слід надати йому інформацію щодо режиму дозування лікарського засобу, умов прийому, терміну лікування та правил зберігання, а також застереження при застосуванні.

Хоча в гомеопатії немає загальноприйнятих докладних рекомендацій щодо потенцій, частоти та тривалості прийому, а іноді навіть чітких показань, як у традиційній медицині (наприклад, у випадку антибіотиків), у клінічній практиці все ж існують загальні правила. Високі потенції мають чітко відповідати принципу подібності для досягнення лікувального ефекту. Частина гомеопатичних шкіл дотримується підходу, описаного Ганеманом у шостому виданні «Органону», де рекомендується поступове підвищення потенції, інші – використовують одну і ту саму потенцію до досягнення повного одужання або до втрати ефективності препарату.

На відміну від класичних гомеопатичних препаратів, антигомotoксичні засоби мають показання до застосування, що полегшує призначення, але зменшує індивідуальність лікування. Найбільш авторитетним і широко визнаним джерелом у контексті антигомotoксичної терапії є література компанії Heel. Серед АГТ-препаратів умовно виділяють засоби, які ефективні на певних фазах гомотоксикозу.

У гуморальних фазах часто достатньо препаратів рослинної та мінеральної групи, зокрема гомакордів і засобів за показаннями для відновлення саморегуляції. Коли захворювання знаходиться у *гуморальних* фазах, часто достатньо препаратів рослинної (PPG) та мінеральної групи (MPG), зокрема гомакордів та засобів за показаннями для відновлення саморегуляції. У *фазу екскреції* ефективно підтримують виділення токсинів з різних органів Graphites-Homaccord (MPG, стимулює виведення токсинів через шкіру), Solidago compositum (PPG, підтримує ниркову екскрецію), Nepar compositum (PPG, допомагає печінці виводити токсини), Nux vomica-Homaccord (PPG, регулює травний тракт), у *фазу запалення* – Traumeel S (PPG, зменшує запалення та біль), Lymphomyosot (PPG, підсилює лімфатичний дренаж), Angin-Heel S (PPG, допомагає при запальних станах горла), Gripp-Heel (PPG, підтримує при вірусних інфекціях).

Коли захворювання переходить до фази матриксу, слід додавати каталізатор (CPG). У *фазу депонування* часто застосовують препарати для поглиблення процесів очищення тканин від гомотоксинів (Galium-Heel – PPG з CPG-елементами, очищає міжклітинний матрикс; Lymphomyosot – PPG, продовжує дренаж).

Коли ж хвороба наближається до клітинного рівня – потрібні імуномодулятори (IPG). Так, у *фазу імпреганції* застосовують ЛП для активації механізмів імунного захисту та для виведення гомотоксинів - Engystol (IPG, активує імунний захист), Coenzyme compositum (CPG, стимулює клітинний метаболізм).

У *фазах дегенерації та дедиференціації* можливості АГТ-терапії обмежені, препарати підбирають відповідно до симптомів. У *фазу дегенерації* часто застосовують препарати для відновлення дренажних властивостей матрикса та метаболізму - Thyreoidea compositum (CPG, регулює обмін речовин), Ubichinon compositum (CPG, підтримує мітохондрії), Zeel T (CPG, допомагає при дегенеративних змінах суглобів). У *фазу дедиференціації* (неоплазії) продовжують використовувати засоби з функцією імуномодуляції (Viscum compositum) та регуляції клітинного обміну (Glyoxal compositum)

Після регресивної вікаріації (зворотній процес) хвороба часто переходить у фазу запалення чи депонування), що, як правило, потребує зміни препарату. Ці фази належать до гуморальних і на них організм здатний до певної саморегуляції, тому часто потрібні лише стимулюючі ліки. У фазах екскреції та запалення часто застосовують Траумель чи гомакорди.

У гомеопатичному лікуванні важливо обмежувати кількість препаратів, що застосовуються пацієнтом. Вважається, що призначення понад 3-4 засобів одночасно є некоректним. Не рекомендується поєднувати кілька препаратів у низьких потенціях або засоби, виготовлені з рослин однієї ботанічної групи. Слід враховувати можливі взаємодії між ліками - якщо призначені препарати несумісні, їх приймають у різні дні. Також можна розподіляти прийом ліків за днями у випадку лікування двох різних захворювань.

Звісно, гомеопатичні засоби слід використовувати за наданою виробником інструкцією або зазначеним у рецепті лікаря-гомеопата способом. Але загальними рекомендаціями щодо застосування гомеопатичних засобів є:

- Уникати торкатися таблеток під час прийому (краще «витряхнути» таблетку на кришку контейнера і перемістити її до рота);

- Капсули ковтають, запиваючи невеликою кількістю води;

- Таблетки та гранули розсмоктують до повного розчинення, не ковтають і не розжовують, якщо це окремо не зазначено, але гранули можуть бути призначені для розжовування;

- За можливості, слід уникати їжі та напоїв (крім води) протягом 20-30 хвилин до та після прийому гомеопатичного засобу (не завжди необхідно, якщо повторювати часті дози протягом короткого часу, наприклад, при гострому захворюванні);

- Під час застосування гомеопатичних засобів часто не рекомендують приймати, обробляти або використовувати такі речовини, як мікстури від кашлю, ментолу, олії евкаліпту, камфори, великих кількостей спецій та кави. Вважається, що вони можуть перешкодити дії ліків, хоча не всі фахівці з цим згодні;

- Маленьким дітям таблетку можна перетворити на порошок або висипати вміст капсули в рот.

Варто попередити про можливість взаємодії. Якщо пацієнт вже приймає інші ліки, у тому числі гомеопатичні, то слід врахувати вже наявні засоби та звернутися за консультацією до фахівця.

При гомеопатичному лікуванні може спостерігатися короткочасне погіршення стану, коли з'являються раніше характерні або сімейні симптоми. Такі загострення, на відміну від побічних ефектів, зникають навіть при продовженні прийому препарату. Гомеопати вважають, що це свідчить про правильність призначення і називають «гомеопатичним лікарським загостренням» або первинною реакцією на препарат. З точки зору гомеопатичної практики, виникнення такого стану не свідчить про невірно дібране лікування або погіршення, але будь-які нові симптоми пацієнту слід повідомити лікуючому лікарю (або звернутися до лікаря у випадку самолікування).

Слід також звернути увагу на тривалість лікування. Доволі часто при застосуванні гомеопатичних засобів ефект досягається не одразу. Так, курс лікування Траумелем С та Енгістолом складає від 2 до 4 тижнів, Інфлюцидом – 7-10 днів (до зникнення симптомів). Однак слід враховувати, що, якщо інше не зазначено в інструкції (наприклад, для препаратів що застосовуються декілька разів на добу), після застосування 5 доз варто звернутися за консультацією до досвідченого лікаря-гомеопата.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення

1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.

5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

6. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>

7. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію) [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України № 376 від 26.05.2005 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF#Text>

8. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>

9. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний

ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

10. Про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів призначених для застосування людиною [Електронний ресурс] : Директива Європейського Парламенту І Ради 2001/83/ЄС від 06.11.2001 р. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_013-01#Text

11. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>

12. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України № 2469-ІХ від 28.07.2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20/ed20250428#Text>

Основна

13. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Додаткова

14. A Systematic Review of Controlled Trials of Homeopathy in Bronchial Asthma / M. Outubuddin, S. M. Singh, C. Nayak et al. // Complementary Medicine Research. – 2019. – Vol. 26, Is. 2. – P. 111-117. DOI: 10.1159/000494621

15. Bell I. R. The complexity of the homeopathic healing response part 2: The role of the homeopathic simillimum as a complex system in initiating recovery from disease / I. R. Bell // Homeopathy. – 2020. – Vol. 109, № 02. – P. 51-64.

16. BHMA - British Association for Holistic Medicine & Health Care [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bhma.org/>

17. BRMI | Homotoxicology [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.biologicalmedicineinstitute.com/homotoxicology>

18. Burnham K. The Use of Iontophoresis with Homeopathic Remedies [Электронный ресурс] / K. Burnham, S. W. Giammateo, T. Giammatteo // Explore! - 2008. – Vol 17, No 6. – P. 10-12 Режим доступа: <https://tinyurl.com/2tahf89k>
19. Critical Literature Review of the Homeopathic Compound Traumeel for Treatment of Inflammation / D. Grech, J. Velagala, D. J. Dembek et al. // Pharmacology & Pharmacy. – 2018. – Vol 9. – P. 67-83 DOI: 10.4236/pp.2018.93006.
20. Ernst E. Homotoxicology—a review of randomised clinical trials / E. Erns, K. Schmidt // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2004. – Vol. 60, P. 299-306 DOI 10.1007/s00228-004-0776-6
21. Evidence-Based Medicine: History, Review, Criticisms, and Pitfalls [Электронный ресурс] / I. Ratnani, S. Fatima, M. M. Abid et al. // Cureus. – 2023. – Vol. 15, Is. 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7759/cureus.35266> DOI: 10.7759/cureus.35266
22. Evidence-based medicine: is it a bridge too far? [Электронный ресурс] / A. Fernandez, J. Sturmberg, S. Lukersmith et al. // Health Research Policy and Systems. – 2015. – Vol 13. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12961-015-0057-0>
23. Heel Practitioner Handbook [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.healingedge.net/pdf/heel_practitioners_handbook.pdf
24. Homeopathic medicine versus traditional chinese medicine: An analytical overview / S. F. Elahee, H. Mao, F. Zohra et al. // Chinese Medicine and Culture. – 2020. – Vol. 3, Is. 1. – P. 1-9
25. Homeopathic Medicine: The Role of the Pharmacist [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://tinyurl.com/2a3rs3py>
26. Homeopathy: What You Need To Know [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/34xbw2p6>
27. Homeotoxicology | Sundardas Naturopath [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sundardasnaturopathy.com/homoeotoxicology>
28. How to Preserve & take Homeopathic Medicines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/yd66rws5>
29. How to store homeopathic remedies? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kakagiannis-pharmacy.gr/eng/category1/article32>

30. How to take and store your homeopathic remedy [Электронный ресурс] / S. Whittaker. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/mvfp7u5z>
31. Kiene H. A Fundamental Question for Complementary Medicine: Are There Other Forces in the Natural World Besides the Physical Forces? / H. Kiene, H. J. Hamre // Complementary Medicine Research. – 2024. – Vol. 31, Is. 1. – P. 71-77. DOI 10.1159/000534592
32. Kozat S. Homeopathic Treatment / E. Nur Okman, S. Kozat // Current Research in Health Sciences. – 2022. – P.23-35
33. Loo M. Integrative Medicine for Children [Электронный ресурс] / M. Loo. – Elsevier Inc., 2009. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2299-2.X0071-0>
34. Material Risks of Homeopathic Medicinal Products: Regulatory Frameworks, Results of Preclinical Toxicology, and Clinical Meta-Analyses and Their Implications / M. Habs, M. Koller // Complementary Medicine Research. – 2021. – Vol 28, Is. 1. – P. 64-84 DOI: 10.1159/000507952
35. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis—Part 1 / S. D. Klein, S. Würtenberger, U. Wolf et al. // The Journal of Alternative and Complementary Medicine. – 2018. – Vol. 24, №. 5. – P. 409-421. DOI: 10.1089/acm.2017.0249
36. Proper Method Storing And Taking Homeopathic Medicines! [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/5xzj4frz>
37. Reticuloendothelial system [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/reticuloendothelial+system>
38. Schmacke N. Homöopathie: Heilslehre „ohne Substanz“ / N. Schmacke // Bundesgesundheitsbl. – 2000. – Vol 63. – P. 541-547. DOI: 10.1007/s00103-020-03125-8
39. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries / C. Schneider // International Journal of General Medicine. – 2011. – Vol. 2011:4. – P. 225-234. DOI: [10.2147/IJGM.S16709](https://doi.org/10.2147/IJGM.S16709)

40. Scientific Basis of biological and homeopathic Therapy [Электронный ресурс] / HH Reckeweg. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/7enev9j2>
41. Şenel E. Evolution of homeopathy: A scientometric analysis of global homeopathy literature between 1975 and 2017 / E. Şenel // Complementary Therapies in Clinical Practice. – 2019. – Vol. 34. – P. 165-173. DOI: [10.1016/j.ctcp.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.11.018)
42. Sheridan D. J. Achievements and Limitations of Evidence-Based Medicine / D. J. Sheridan, D. G. Julian // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, Is. 2. P. 204-213 DOI: [10.1016/j.jacc.2016.03.600](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.600)
43. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised, Other-than-Placebo Controlled, Trials of Individualised Homeopathic Treatment / R. T. Mathie, S. Ulbrich-Zürni, P. Viksveen et al. // Homeopathy. – 2018. – Vol. 107, Is. 04. – P. 229-243. DOI: [10.1055/s-0038-1667129](https://doi.org/10.1055/s-0038-1667129)
44. Tenny S. Evidence-Based Medicine [Электронный ресурс] / S. Tenny. M. A. Varacallo. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>
45. The Biotherapeutic Index [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.homotoxicology.net/Documents/biotherapy.pdf>
46. The current state of the quality of homeopathic clinical research [Электронный ресурс] / P. M. Herman, C. C. Crawford, M. A. Maglione et al. // Complementary Therapies in Medicine. – 2025. – Vol. 88. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2024.103108>
47. The Integration of Classical Homeopathy and Homotoxicology [Электронный ресурс] / Joseph Demers. – Режим доступа: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20073119424>
48. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators [Электронный ресурс] / P. M. Jordan, E. van Goethem, A. M. Müller et al. // Pharmaceuticals. – 2021. – Vol. 14, Is. 11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ph14111123>
49. Tinney A. Homeopathy: A State of the Science Review With Recommendations for Practical Therapies in Midwifery Practice / A. Tinney, E. Rice //

Journal of Midwifery & Women's Health. – 2023. – Vol. 68, Is. S1. – P. S1-S19. DOI: 10.1111/jmwh.13504

50. Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing SCT: a report of the Children's Oncology Group / S. F. Sncер, T. Zhou, L. S. Freedman et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2012. – Vol. 47. – P. 1409–1414. DOI: [10.1038/bmt.2012.30](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.30)

51. United Remedies [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.unitedremedies.com/>

52. Гомеопатичні нозоди [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ich.care/gomeopaticheskie-nozody/>

53. Гуцол Л. П. Розвиток застосування методу гомеопатії як один із шляхів поліпшення задоволеності пацієнтів медичною допомогою / Л. П. Гуцол // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 63-65.

54. Державний формуляр лікарських засобів – Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://tinyurl.com/22x2d6d3>

55. Лисенюк В. П. Основи рефлексотерапії, фітотерапії та гомеопатії: підручник для студентів вищих учбових закладів України IV рівня акредитації / В. П. Лисенюк. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2010. – 424 с.

56. Національна гомеопатична спілка [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://nhu.com.ua/>

57. Президент підписав Закон України «Про лікарські засоби» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/5n7nfu4h>

Тема семінарського заняття 5. Дієтичні добавки в асортименті аптек

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мета заняття: сформувати у фармацевтів-фахівців системне уявлення про дієтичні добавки як окрему категорію товарів аптечного асортименту, покращити знання їх класифікації, особливостей виробництва, нормативно-правового регулювання та принципів фармацевтичного консультування споживачів.

Питання до заняття:

1. Поняття про дієтичні добавки. Класифікація.
2. Регулювання обігу та складу дієтичних добавок і спеціальних харчових продуктів в Україні
3. Фармацевтичне консультування при відпуску дієтичних добавок.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про дієтичні добавки. Класифікація

Щоденний раціон людини переважно складається з різноманітних харчових продуктів, поживних речовин рослинного і тваринного походження, а також дієтичних добавок. Компоненти їжі відіграють ключову роль у регуляції клітинних процесів метаболічної системи. Хімічна взаємодія між поживними речовинами раціону та фізіологічними процесами організму визначає загальний стан здоров'я та самопочуття людини у повсякденному житті. Збалансоване харчування має включати незамінні речовини, які здатні засвоюватися у травній системі та чинити фізіологічний вплив на організм. Використання нутрицевтиків і функціональних харчових продуктів може сприяти додатковому посиленню цього ефекту.

На сучасному фармацевтичному ринку дієтичні добавки (dietary supplements) набувають значної популярності. Обсяги їх реалізації в аптечних

зкладах стрімко зростають, що призводить до зменшення частки ринку лікарських засобів. Зокрема, за період з 2023 по 2025 роки частка лікарських засобів у структурі «аптечного кошика» скоротилася з 67,6% до 64,3% (в упаковках). Аналіз даних щодо продажів аптечного асортименту за перший квартал 2025 року показує, що близько 10% від загальної кількості покупок, здійснених українцями в аптеках, припадає на дієтичні добавки. Для порівняння, у 2022 році цей показник становив 7,8%. Водночас спостерігається зниження обсягів реалізації лікарських засобів. Найбільшим попитом серед дієтичних добавок користуються мультивітамінні комплекси, мінеральні добавки (зокрема препарати кальцію), а також препарати Омега-3 жирних кислот і риб'ячий жир.

Дієтичні добавки – харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошків, рідин або ін. формах.

Варто зазначити, що в різних країнах можуть застосовуватися різні термінологічні позначення та правовий статус окремих речовин. Згідно з літературними джерелами, мелатонін класифікується як дієтична добавка у Сполучених Штатах Америки, «натуральний оздоровчий продукт» у Канаді та рецептурний лікарський засіб в Австралії.

Дієтичні добавки класифікуються за різними критеріями, зокрема за джерелом походження, фізіологічною дією, формою випуску та цільовим призначенням. За джерелом походження вони поділяються на компоненти природного походження, такі як рослинні екстракти, природні метаболіти, жири та олії, антиоксиданти, вітаміни і мінерали.

Залежно від фізіологічної дії на органи та системи організму, дієтичні добавки поділяються на такі категорії:

- Добавки, що сприяють функціонуванню центральної нервової системи (наприклад, магній, гліцин).
- Добавки, що регулюють тканинний метаболізм.

- Добавки, що підтримують роботу серцево-судинної системи (наприклад, Омега-3 жирні кислоти).
- Добавки, що сприяють нормалізації функцій респіраторної системи.
- Добавки, що впливають на гуморальні механізми регуляції метаболічних процесів.
- Добавки, що підтримують імунну систему (наприклад, вітамін D, цинк).
- Добавки, що сприяють нормалізації роботи органів травлення.
- Добавки, що підтримують функції сечостатевої системи.
- Добавки, що забезпечують функціонування скелетно-м'язової системи (наприклад, кальцій, вітамін D).
- Добавки для регулювання маси тіла.
- Джерела мінералів (наприклад, залізо, магній).
- Джерела антиоксидантів і речовин, що впливають на енергетичний обмін (наприклад, вітамін С, коензим Q10).
- Добавки, що підтримують процеси лактації.

Державна фармакопея України класифікує дієтичні добавки за їх складом та функціональним призначенням на нутрицевтики, парафармацевтики та пробіотики (рис. 5.1).

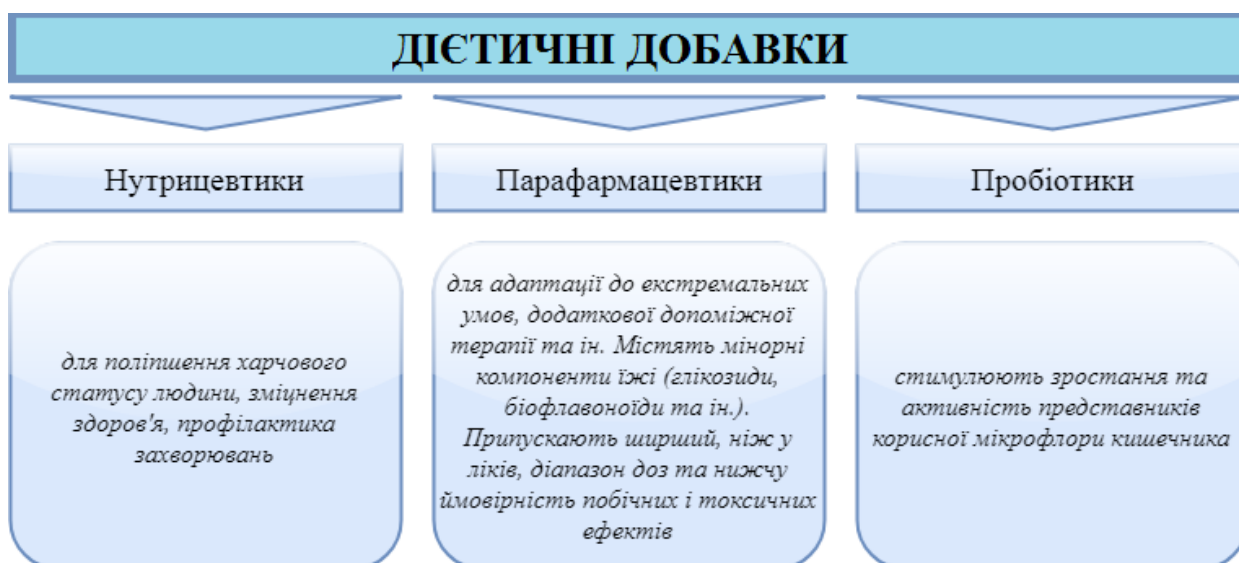


Рис. 5.1. Класифікація дієтичних добавок [джерело: власна розробка]

Нутрицевтики – біологічно активні добавки до їжі, що вживають для корекції хімічного складу їжі людини (додаткові джерела білка, амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин, харчових волокон тощо). Мета їх використання – покращення нутритивного статусу, зміцнення здоров'я та профілактика таких станів, як дефіцит мікронутрієнтів, серцево-судинні розлади чи порушення обміну речовин..

Виробництво нутрицевтиків здійснюється відповідно до стандартів харчової промисловості, часто із застосуванням елементів фармацевтичного контролю якості. За функціональним призначенням нутрицевтики поділяються на функціональні підгрупи (рис.5. 2).

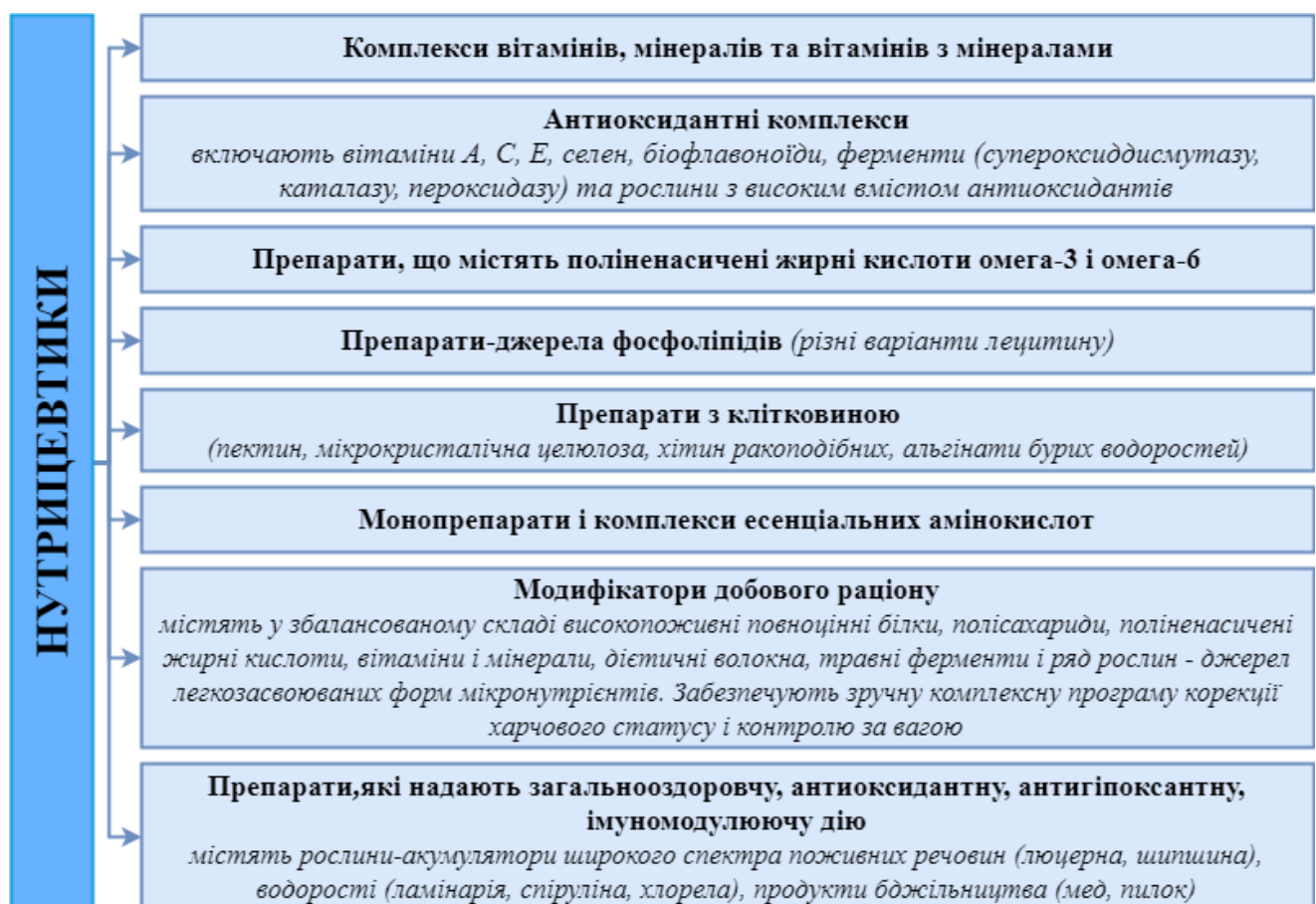


Рис. 5.2. Класифікація нутрицевтиків [джерело: власна розробка]

Парафармацевтики сприяють адаптації організму до несприятливих умов і підтримці фізіологічних функцій, що підвищує ефективність профілактичних заходів. Вони характеризуються ширшим діапазоном рекомендованих доз, визначених виробником, порівняно з лікарськими засобами, та нижчою ймовірністю побічних чи токсичних ефектів. Парафармацевтики класифікуються за фізіологічною дією та походженням компонентів.

За дією

- Засоби для контролю апетиту (хром, гарцинія камбоджійська).
- Джерела природних ферментів (бромелайн).
- Адаптогени (женьшень).
- Тонізуючі засоби.
- Імуномодулятори (ехінацея).
- Гіполіпідемічні засоби (Омега-3).
- Регулятори функцій різних систем організму.

За походженням

- Рослинні екстракти та продукти (екстракт зеленого чаю).
- Продукти бджільництва (прополіс).
- Морепродукти (риб'ячий жир).
- Екстракти тваринного походження.
- Мінеральні компоненти (кальцій).
- Продукти ферментації.

За визначенням ВООЗ та Міжнародної наукової асоціації, **пробіотики** – це живі мікроорганізми, як при введенні (або вживанні) у достатніх кількостях надають користь для здоров'я господаря. ДФУ визначає **пробіотики** як біологічно активні добавки до їжі, до складу яких входять живі мікроорганізми та їх метаболіти. Вони стимулюють зростання та активність представників корисної мікрофлори кишечника, сприяючи тим самим підтриманню її нормального стану.

Пробіотики, які на початковому етапі розвитку концепції називалися еубіотиками через їх роль у підтримці нормальної мікрофлори, почали застосовуватися у 70-х роках ХХ століття. Вони представлені ферментованими харчовими продуктами (такими як йогурт, сир, квашені овочі), дієтичними добавками, а в окремих випадках – лікарськими засобами, зареєстрованими відповідно до регуляторних вимог. Розвиток концепції пробіотиків протягом кількох десятиліть сприяв появі різних класифікаційних підходів. Низка авторів

виділяє три основні класи пробіотиків: традиційні, пробіотики нового покоління та нанопробіотики (рис. 5.3).

До традиційних пробіотиків частіше за все включають штами родів *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* і *Pediococcus*. Комерційно доступні пробіотики зазвичай містять комбінацію кількох штамів різних видів, оскільки дані свідчать про можливий синергетичний ефект, зокрема у покращенні колонізації кишечника та посиленні імунної відповіді.

Традиційні пробіотики

- Лактобактерії *L. acidophilus* NCFB 1758, *L. acidophilus* CK120, *L. casei* 744, *L. casei* Shirota, *L. casei* CRL431, *L. crispatus* CTV05, *L. fermentum* RC-14, *L. gasseri* SBT2055, *L. johnsonii* La-1, *L. plantarum* 299 v, *L. reuteri* MM53, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* 1091, *L. salivarius* UCC118
- *B. infantis* 35624, *B. animalis* DN173010, *B. breve*, штама Yakult, *B. thermophilum* RBL67, *B. longum* BB536, *B. lactis* BB12, *B. bifidum* CUL20
- *Streptococcus thermophilus* 1131
- *Lactococcus lactis* L1A
- *Leuconostoc mesenteroides* MCC 3276
- Пропіонобактерія *P. freudereichii* B-11921, *P. jensenii* B-6085
- Педіокок *P. pentosaceus* SW01, *P. acidilactici* SW05
- *Enterococcus faecium* SF 68
- Бацила *B. cereus* IP 5832, *B. clausii* O/C, NR, SIN i T, *B. coagulans* BC4, *B. coagulans* GBI-30 6086, *B. subtilis*
- Вайселла *W. paramesenteroides* MYPS5.1, *W. cibaria* JW15
- *Escherichia coli* Nissle (серотип 06:K5:H1),
- *Eggerthella lenta* (відомий як *Eubacterium lentum*)
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745
- *Aspergillus oryzae*

Пробіотики нового покоління

- Бактероїди *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23694, *Bacteroides ovatus* V 975, *Bacteroides dorei* D8, *Bacteroides fragilis* ZY-312
- Лактокок *Lactococcus lactis*: elafin, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus lactis* – IL-10
- *Akkermansia muciniphila* MucT
- *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165

Нанопробіотики

- Лактобактерії *L. acidophilus* FTDC 8933, *L. plantarum* nF1

Рис. 5.3. Класифікація пробіотиків [джерело: власна розробка]

Пробіотики нового покоління являють собою мікроорганізми, розроблені для потенційного терапевтичного застосування в рамках пробіотичних

технологій. Бактерії, визнані безпечними (GRAS, Generally Recognized as Safe), ізольовані з ферментованих харчових продуктів, добре переносяться організмом і можуть виступати носіями біоактивних молекул або бути генетично модифікованими для їх синтезу. Наприклад, штам *Lactococcus lactis* був модифікований для продукування елафіну – інгібітора серинової протеази, що відіграє роль у протизапальних процесах. Крім того, створено модифікований підтип штаму *Escherichia coli*, відомий як «SLIC», спрямований на вплив на пухлинні клітини.

Нанопробіотики є інноваційним напрямом у сфері пробіотичних технологій, що передбачає використання нанокапсуляції для підвищення життєздатності та стійкості пробіотиків у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Нанокапсуляція захищає мікроорганізми від дії шлункового соку та ферментів, забезпечуючи їх ефективну доставку до кишечника.

Пробіотики розділяють на п'ять поколінь (рис. 5.4). На фармацевтичному ринку України переважають препарати, що містять біфідобактерії, лактобактерії, дріжджі. Окремі автори виділяють 6-е покоління пробіотиків - *мультипробіотики* - багатоштамові препарати нового покоління, створені в Україні («Симбітер» та «Симбітер-2» тощо).



Рис. 5.4. П'ять поколінь пробіотиків [джерело: власна розробка]

Пробіотики можуть класифікуватися за родом, видом, підвидом та буквено-цифровим позначенням штаму (приклад: *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010).

Також пробіотики можуть розділятися на такі групи, як:

Еубіотики – дієтичні добавки у формі живих мікроорганізмів та (або) субстратів і (або) продуктів їх метаболізму, які при введенні у організм людини, мають нормалізуючий вплив на склад та біологічну активність мікрофлори та моторику ШКТ.

Пробіотики (власне пробіотики) – живі організми, які використовуються в достатній кількості для відновлення мікробіоценозів.

Пребіотики – вуглеводні сполуки, які не розщеплюються у верхніх відділах ШКТ, а також інші продукти, які служать джерелом живлення для нормальної мікробіоти кишечника.

Синбіотики – лікувально-профілактичні засоби, що містять спільно пробіотики та пребіотики, тобто біфідобактерії та лактобактерії разом із субстратом для їх розмноження.

В літературі можуть використовуватися наступні терміни:

Постбіотики – компоненти ліофілізованих пробіотичних клітин, фрагментовані сполуки мікробної клітинної стінки, мікробні первинні та вторинні метаболіти, які виділяються пробіотиками.

Парабіотики – мертві або нежиттєздатні, цілі (не ліофілізовані) клітини.

Потенційні біотики – ферментовані продукти та напої, продукти, що містять ферментовані субстрати, мікроорганізми та їх метаболіти.

Останнім часом зустрічаються терміни *імунобіотики* – мають властивість стимулювати імунну дію, та *психобіотики* – пробіотики, здатні регулювати психічний стан пацієнта та інші. Відомий також напрям *аутопробіотичних препаратів* – відновлення кишкової мікробіоти шляхом фекальної трансплантації чи пересадження від здорового донора до реципієнта коктейлів корисних мікроорганізмів.

За формою пробіотики розділяють на *рідкі пробіотики* та *сухі пробіотики*.

Сухі пробіотики – це ліофілізовані мікроорганізми у вигляді капсул, порошку, таблеток. Вони відрізняються більш тривалим терміном зберігання і меншою залежністю від умов зовнішнього середовища. Недоліком цієї форми є те, що при ліофілізації бактерії втрачають частину своїх корисних властивостей, а після вживання препарату проходить від 1 до 8-10 годин до переходу бактерій у активний стан і початку дії.

Рідкі пробіотики містять бактерії в активній формі. Також вони можуть містити спеціальне поживне середовище, яке служить джерелом живлення для фізіологічно активних бактерій; додаткові інгредієнти, що підсилюють ефективність препарату (вітаміни, мікроелементи тощо); метаболіти (продукти життєдіяльності бактерій). У рідкій формі пробіотики можуть бути введені перорально, а також – вагінально, ректально, інтраназально, нашкірно.

Визначення пробіотиків варіюється залежно від нормативного джерела, що впливає на їх класифікацію. Згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ), до пробіотиків належать не лише живі мікроорганізми, а й їхні продукти та метаболіти, що включає ширший спектр субстанцій, таких як постбіотики. На відміну від цього, ВООЗ визначає пробіотики виключно як живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях надають сприятливий ефект на здоров'я господаря.

Здатність покращувати здоров'я господаря та протидіяти несприятливим патологічним ефектам дозволяє визначити окремі продукти на основі корисних мікроорганізмів як функціональні продукти харчування.

Функціональні харчові продукти – це продукти, які призначені для систематичного вживання у складі звичайних раціонів, які окрім високих нутритивних та споживних властивостей мають здатність позитивно впливати на ті чи інші функції організму завдяки вмісту в їх складі фізіологічних функціональних інгредієнтів, що зберігають і покращують здоров'я та знижують ризик розвитку пов'язаних з харчуванням хвороб.

Фізіологічно функціональний харчовий інгредієнт – речовина чи комплекс речовин рослинного, тваринного, мікробіологічного, мінерального походження, що володіє здатністю робити сприятливий ефект на одну чи декілька фізіологічних функцій, процеси обміну речовин в організмі людини при систематичному споживанні в кількості, що становить від 10 до 50% від добової потреби.

Основними аспектами розробки функціональних харчових продуктів є визначення цільової групи населення, для якої вони призначені, з урахуванням її специфічних потреб. Фізіологічна дія таких продуктів зумовлена наявністю біологічно активних речовин (БАР), до яких належать вітаміни, мінеральні речовини, глікозиди, поліненасичені жирні кислоти, харчові волокна, амінокислоти, ферменти, антиоксиданти, пробіотики тощо. Функціональними вважаються продукти, збагачені такими компонентами, як вітаміни, харчові волокна та мікроелементи. Таким чином, як дієтичні добавки, так і функціональні харчові продукти містять подібні групи БАР, хоча можуть різнитися за їхньою концентрацією та способом застосування.

Функціональні харчові продукти поділяють на три групи:

- натуральні, які від природи містять велику кількість БАР (вівсяні висівки, фрукти);
- харчові продукти, в яких рівень БАР збільшується технологічно (знежирене або спеціально оброблене молоко, соки);
- харчові продукти, збагачені нетиповим для них набором БАР (соки з ехінацеєю).

Функціональні харчові продукти класифікуються за їхнім призначенням на дієтичні, які використовуються для лікування аліментарно-залежних захворювань; профілактичні, спрямовані на запобігання таким станам, як ожиріння та серцево-судинні захворювання; спеціалізовані, що підтримують певні фізіологічні функції (наприклад, для спортсменів); збагачені, які містять додаткові поживні речовини.

Основні функції цих продуктів включають компенсацію дефіциту біологічно активних речовин; підтримання нормальної роботи органів і систем;

зниження ризику розвитку захворювань; створення сприятливого дієтичного фону та підтримку корисної мікрофлори організму.

На сьогодні існує 3 генерації функціональних продуктів (рис. 5.5).

Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей - спеціально розроблений та виготовлений продукт, який споживається під наглядом лікаря. Він призначений для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати звичайні харчові продукти або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей також можуть призначатися для повного або часткового годування пацієнтів з іншими потребами, які неможливо задовольнити шляхом модифікації звичайного раціону харчування.

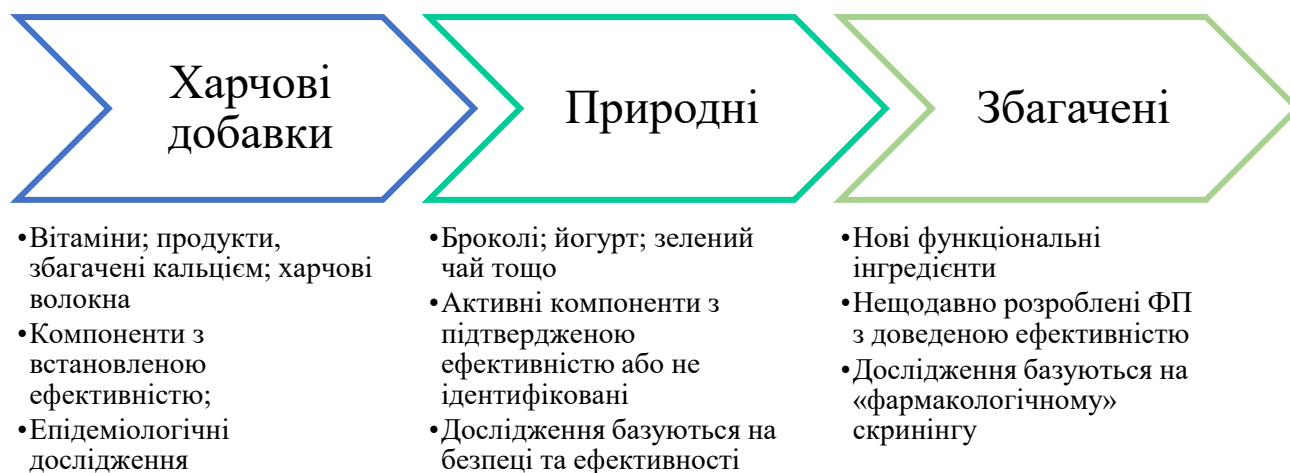


Рис. 5.5. Генерації функціональних продуктів [джерело: власна розробка]

Харчовий продукт для контролю ваги – спеціально розроблений та виготовлений харчовий продукт, призначений для вживання під час дотримання низькокалорійного раціону харчування для зменшення ваги, який при вживанні згідно з інструкцією оператора ринку заміняє щоденний раціон харчування

Спеціальні продукти харчування для спортсменів характеризуються високими біологічними властивостями і зазвичай є концентратами.

Регулювання обігу та складу дієтичних добавок і спеціальних харчових продуктів в Україні

Дієтичні добавки являють собою полікомпонентні системи, що зазвичай містять 2–3 основні активні компоненти (наприклад, вітаміни, мінерали, рослинні екстракти) та до 25 додаткових інгредієнтів. У Європейському Союзі регулювання дієтичних добавок здійснюється відповідно до Директиви № 2002/46/ЄС, яка гармонізує вимоги до їхнього складу та маркування. Згідно з цією директивою, продукти, призначені для профілактики захворювань, можуть реєструватися як лікарські засоби, що вимагає проведення повного циклу доклінічних і клінічних досліджень. Водночас дієтичні добавки, не зареєстровані як лікарські засоби, прирівнюються до харчових продуктів і підлягають вільному обігу на ринку ЄС, подібно до інших товарів широкого вжитку.

В Україні обіг дієтичних добавок регулюється низкою нормативних актів, зокрема Законом України № 771/97-ВР та Наказом МОЗ № 1114 від 19.12.2013. Ключову роль у цьому процесі відіграють Держпродспоживслужба і Міністерство охорони здоров'я. Держпродспоживслужба здійснює державний контроль за безпечністю та якістю ДД, включаючи ведення реєстру повідомлень про їхнє введення в обіг, що є важливим механізмом забезпечення відповідності вимогам законодавства. МОЗ відповідає за встановлення гігієнічних вимог до складу ДД, затвердження текстів маркування та, з вересня 2025 року, переліку дозволених речовин і їхніх максимально допустимих доз. Ці заходи спрямовані на гармонізацію українських стандартів із міжнародними нормами безпеки та якості.

Основоположним нормативним актом у сфері регулювання дієтичних добавок в Україні є Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» (№ 771/97-ВР). Цей нормативний акт визначає ключові терміни, зокрема «дієтична добавка», «харчовий продукт для спеціальних медичних цілей» і «харчовий продукт для контролю ваги», а також встановлює загальні принципи забезпечення безпеки та якості харчових продуктів. Закон становить основу для регулювання виробництва та обігу

дієтичних добавок, визначаючи фундаментальні вимоги до їхньої безпеки та якості.

Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» регулює відносини між органами виконавчої влади, операторами ринку харчових продуктів та споживачами харчових продуктів і визначає порядок забезпечення безпечності та окремих показників якості харчових продуктів, що виробляються, перебувають в обігу, ввозяться (пересилаються) на митну територію України та/або вивозяться (пересилаються) з неї. Попередні редакції цього закону містили детальні вимоги до державної реєстрації дієтичних добавок і харчових продуктів для спеціальних медичних цілей. Однак Постанова Кабінету Міністрів України № 42 від 28.01.2015 скасувала обов'язкову реєстрацію цих продуктів, спростивши їхній обіг. Відповідно з 2015 року реєстрація дієтичних добавок не здійснювалась.

У редакції Закону № 771/97-ВР від 18.12.2024 вимоги до реєстрації дієтичних добавок відсутні. Натомість МОЗ як Центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я серед іншого:

- встановлює належний рівень захисту здоров'я людей;
- здійснює державну реєстрацію новітніх харчових продуктів, харчових добавок, харчових ароматизаторів, харчових ензимів, тверджень про користь для здоров'я;
- веде державний реєстр новітніх харчових продуктів, державний реєстр харчових добавок, харчових ароматизаторів та харчових ензимів, державний реєстр тверджень про користь для здоров'я;
- забезпечує відкритий та безоплатний доступ до державних реєстрів новітніх харчових продуктів, харчових добавок, харчових ароматизаторів, харчових ензимів, тверджень про користь для здоров'я на своєму офіційному веб-сайті.
- Затверджує:

- вимоги до складу харчових продуктів для спеціальних медичних цілей та харчових продуктів для контролю ваги;
- порядок ведення державних реєстрів новітніх харчових продуктів, харчових добавок, харчових ароматизаторів, харчових ензимів, тверджень про користь для здоров'я;
- твердження про поживну цінність;

Для введення в обіг харчових продуктів для спеціальних медичних цілей виробники та імпортери зобов'язані подати повідомлення до Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (Держпродспоживслужби) не пізніше ніж за 10 робочих днів до початку реалізації. Відповідно до Наказу Мінагрополітики № 244 від 25.04.2022, повідомлення супроводжується зразком етикетки, обов'язковою інформацією в текстовому форматі та іншими документами за рішенням оператора ринку. Держпродспоживслужба підтверджує отримання повідомлення або повертає його з обґрунтуванням протягом 5 робочих днів. Після перевірки достовірності даних інформація вноситься до відповідного переліку на вебпорталі служби протягом 10 робочих днів.

- Закон України № 4122-IX від 05.12.2024, який набуває чинності у вересні 2025 року, вносить ключові зміни до регулювання дієтичних добавок. Він уточнює визначення ДД як фасованих харчових продуктів із концентрованими джерелами поживних речовин, встановлює процедуру повідомлення про введення в обіг, регламентує перелік дозволених інгредієнтів і їхні дози, посилює відповідальність за порушення та забороняє реєстрацію лікарських засобів як ДД. Перехідний період дозволяє реалізацію наявної продукції до закінчення терміну придатності, але не пізніше ніж через три роки, за умови подання повідомлення до Держпродспоживслужби протягом 6 міс.

Гігієнічні вимоги та склад дієтичних добавок (ДД) регламентуються Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.12.2013 № 1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок». Цей нормативний акт установлює стандарти щодо складу, виробництва та маркування ДД, включаючи

перелік дозволених вітамінів і мінералів, їхніх хімічних форм, а також вимоги до мінімального та максимального вмісту поживних речовин. Ці стандарти відповідають положенням ДФУ та Закону України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів».

Дієтичні добавки класифікуються як безрецептурні харчові продукти, що можуть містити різноманітні інгредієнти, зокрема: вітаміни: А, С, D, Е, К, групи В (В1, В2, ніацин, пантотенова кислота, В6, фолієва кислота, В12, біотин); мінерали: кальцій, магній, залізо, цинк, селен, йод, хром, молібден тощо та інші речовини: амінокислоти, незамінні жирні кислоти, клітковина, рослинні екстракти.

Забороняється включати до складу ДД:

- Наркотичні, психотропні, сильнодіючі чи отруйні речовини.
- Нефармакопейну рослинну сировину або сировину, не дозволена для використання в харчуванні.
- Рослинну чи тваринну сировину, отриману за допомогою генної інженерії.

Відповідно до Наказу № 1114, дозволено використовувати вітаміни та мінерали, зазначені в Додатку 1, у хімічних формах, визначених у Додатку 2 (наприклад, ретинол для вітаміну А, карбонат кальцію для кальцію). Не дозволяється застосовувати рослинну та тваринну сировину, отриману за допомогою генної інженерії.

Мінімальний вміст кожного вітаміну у рекомендованій добовій кількості ДД має становити не менше 15% від референтної добової норми споживання, визначеної відповідно до стандартів Кодексу Аліментаріус або національних норм.

Максимальний вміст речовин, що характеризують продукт або які вказують його походження, визначається науково обґрунтованими безпечними рівнями на основі оцінки ризику, з урахуванням надходження речовин з інших джерел харчування та фізіологічних потреб населення.

Використання нових речовин, вимоги до якості яких не встановлені законодавством України чи Кодексом Аліментаріус, здійснюється лише після її затвердження в установленому законодавством порядку.

Регулювання використання рослинних компонентів у ДД, зокрема парафармацевтиків, спрямоване на забезпечення їхньої безпеки та якості. Усі рослинні компоненти, що використовуються у складі дієтичних добавок (парафармацевтиків), мають бути дозволені до застосування в харчовій промисловості України відповідно до чинного законодавства, а також відповідати вимогам ДФУ щодо використання у складі фіточаїв. Рослинна сировина, дозволена для використання в ДД, включає, наприклад, екстракти ехінацеї, імбиру чи ромашки, які відповідають гігієнічним вимогам, установленим Наказом № 1114. Забороняється використання нефармакопейної сировини або рослин, не дозволених для харчового застосування.

Повинна проводитися процедура підтвердження відповідності органолептичних, біологічних, фізичних та хімічних параметрів і властивостей, специфічних для даного виду дієтичного продукту, тим параметрам і властивостям, які зазначені на етикетці.

Залежно від складу та форми ДД проводять випробування, необхідні для підтвердження безпеки та якості, згідно з чинними нормативним документам. Вимоги до граничного вмісту деяких домішок наведені у ДФУ, але звичайно проводять дослідження на вміст важких металів, залишкові кількості пестицидів, афлотоксини та мікробіологічну чистоту.

Відповідно до вимог ДФУ, для нутрицевтиків визначається вміст ключових компонентів, зокрема вітамінів, мінеральних речовин, ліпідів, вуглеводів і білків. Аналіз здійснюється за допомогою стандартизованих методів, таких як хроматографія, спектроскопія чи мікробіологічні тести, але ідентифікація БАР у складі композицій, що містять рослинні чи інші природні компоненти, є технічно складною через відсутність методик аналізу для ряду активних речовин. Наприклад, для дієтичних добавок, що містять більше 2-3 видів сировини визначення вмісту окремих компонентів ускладнене через їхню

хімічну гетерогенність і брак стандартизованих референтних матеріалів. Такі композиції переважно потребують оцінки ефективності в експериментальних умовах.

Нутрицевтики зазвичай не підлягають обов'язковій оцінці ефективності в експериментальних дослідженнях. Висновки щодо їхньої ефективності можуть базуватися на опублікованих наукових даних, таких як рекомендації Кодексу Аліментаріус або ВООЗ, з урахуванням рекомендованих доз компонентів і фізіологічних норм споживання.

Чинні світові вимоги вимагають використовувати у пробіотиках лише безпечні штами мікроорганізмів, які мають історію безпечного застосування, не мають негативного впливу на людину (не можуть викликати захворювання), не здатні до транслокації (переходу з ШКТ до інших органів). Особливу увагу звертають на питання антибіотикорезистентності.

Світова практика рекомендує при обранні придатних для включення до дієтичних добавок (пробіотиків) штамів мікроорганізмів, слід дотримуватися наступних рекомендацій:

1. *Штами ідентифікують за фенотипом та генотипічно*, так як пробіотичні ефекти залежать від штаму. Ідентичність важлива для зв'язку штаму з певним впливом на здоров'я, точного спостереження, епідеміологічних досліджень.

2. *Тести in vitro для виявлення потенційних пробіотиків* дозволяють додатково оцінити безпеку пробіотичних мікроорганізмів, отримати знання про штами та механізм пробіотичної дії. Однак за допомогою тестів не вдається повністю передбачити функціональність пробіотиків в організмі людини.

3. *Оцінка безпеки*. Пробіотики теоретично можуть відповідати за чотири типи побічних ефектів: системні інфекції; шкідлива метаболічна діяльність; надмірна стимуляція імунітету у схильних осіб; перенесення генів. Рекомендується враховувати аспекти стійкості до антибіотиків, метаболічні властивості (декон'югація жовчних кислот, продукція D-лактату), побічні ефекти при випробуванні на людях, епідеміологічний моніторинг

несприйнятливих подій у споживачів, продукція токсинів та гемолітичний потенціал (якщо необхідно).

4. *Випробування in vivo на тваринах і людях.* Результати повинні ілюструвати переваги, такі як статистично та біологічно значуще покращення стану здоров'я; знижений ризик захворювання; швидше одужання після хвороби.

5. *Дотримуватися належного маркування.*

Ідеальний пробіотик повинний відповідати таким вимогам:

- непатогенний;
- продукує молочну кислоту;
- продукує антимікробні сполуки;
- може кріпитися до слизової кишківника;
- генетично стабільний;
- безпечний при харчовому та медичному використанні;
- чутливий до антибіотиків;
- виявляє антагонізм проти кишкових патогенів;
- виживає у ШКТ людини.

Забезпечення безпеки та якості дієтичних добавок є важливим елементом охорони здоров'я. В Україні моніторинг за безпечністю та якістю харчових продуктів, включаючи ДД, здійснює Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (Держпродспоживслужба). Нагляд проводиться відповідно до Закону України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» № 877-V від 05.04.2007.

Контроль за складом ДД регулюється низкою нормативних актів, зокрема Законом України № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» і Наказом МОЗ № 1114 від 19.12.2013. Закон України № 4122-IX від 05.12.2024 «Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок» посилює контроль за виробництвом та обігом дієтичних добавок.

Фальсифікація ДД, зокрема додавання незаявлених активних фармацевтичних інгредієнтів (наприклад, сибутраміну чи стероїдів), становить значний ризик для здоров'я споживачів. Для перевірки складу ДД застосовуються наукові методи аналізу, такі як газова хроматографія, мас-спектрометрія та інфрачервона спектроскопія. Регуляторні органи, зокрема Держпродспоживслужба, здійснюють моніторинг ринку, проводять перевірки імпортерів і виробників, вилучають фальсифіковану продукцію та застосовують санкції, включаючи штрафи.

Маркування дієтичних добавок у загальному випадку є предметом національних і наднаціональних законодавств та є важливим інструментом для інформування споживачів про склад продукту. Закон України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів», Державна Фармакопея України та Наказ МОЗ України № 1114 встановлюють детальні вимоги до інформації, яка повинна бути розміщена на упаковці дієтичних добавок.

Інформація повинна міститись на упаковці, у супровідних документах та може надаватися засобами електронного зв'язку. Узагальнюючи вимоги чинного законодавства та рекомендацій ДФУ, етикетки дієтичних добавок повинні містити у доступній для споживача формі таку інформацію, як:

- назву харчового продукту – «дієтична добавка»;
- назву ДД;
- назву і повну адресу й телефон виробника, адресу потужності виробництва, а для імпортованих ДД – назву, повну адресу й телефон імпортера;
- назву категорій окремих інгредієнтів, що характеризують ДД або вказують на походження таких окремих інгредієнтів (основні, технологічні або органолептичні);
- якісний та кількісний склад інгредієнтів ДД;
- кількість нетто продукту у встановлених одиницях вимірювання (вага, об'єм, поштучно);
- кількість (порцію) ДД, рекомендовану для щоденного споживання;

- попередження не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання;
- калорійність та поживну цінність із зазначенням кількості білків, вуглеводів та жирів у встановлених одиницях вимірювання на 100 г продукту (не обов'язково);
- вказівку на те, що ДД не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування;
- номер партії виробництва;
- умови зберігання та використання, якщо ДД потребує певних умов зберігання та використання для забезпечення її безпечності та якості;
- застереження про те, що продукт потрібно зберігати в недоступному для дітей місці;
- застереження щодо споживання ДД певними категоріями населення (дітьми, вагітними жінками, літніми людьми, спортсменами та алергіками), якщо такий продукт може негативно впливати на їх здоров'я у разі його споживання;
- наявність або відсутність у складі ДД генетично модифікованих організмів;
- якщо в складі ДД є алерген, його назва має бути виділена в списку інгредієнтів в якийсь спосіб, наприклад жирним шрифтом або шрифтом іншого кольору;
- кінцеву дату споживання «Вжити до» або дату виробництва та термін придатності.

Дані про вміст поживних речовин можуть також наводитись у процентах стосовно рекомендованих (референсних) величин споживання. Проценти від рекомендованих (референсних) величин споживання поживних речовин можуть також наводитись у графічній форм

Законодавство України чітко забороняє приписувати харчовим продуктам, за винятком природних мінеральних вод і харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, властивості щодо профілактики чи лікування захворювань, а

також заявляти про такі властивості. У рекламі дієтичних добавок (ДД) заборонено вказувати на лікувальні ефекти.

Етикетки та реклама дієтичних добавок не повинні містити тверджень про лікувальну дію, зменшення болю, а також листів подяки, визнань чи порад, пов'язаних із лікуванням або полегшенням перебігу захворювань. Крім того, забороняються вислови, що викликають негативний психологічний стан, або твердження, які прямо чи опосередковано заперечують здатність повноцінного раціону забезпечити необхідні поживні речовини.

Відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 1145 від 15.05.2020, маркування, супровідні документи та реклама можуть включати твердження про поживну цінність і користь для здоров'я, якщо вони відповідають установленим вимогам. Додатки 1, 2 і 3 цього наказу містять вичерпний перелік дозволених тверджень щодо поживної цінності, користі для здоров'я та зниження ризику захворювань.

Твердження про користь для здоров'я - твердження, яке стверджує або вказує на те, що існує зв'язок між певною категорією харчових продуктів, харчовим продуктом або однією з його складових та станом здоров'я споживач.

Твердження про зниження ризику захворювання - твердження про користь для здоров'я, яке стверджує або вказує на те, що споживання певної категорії харчових продуктів, харчового продукту або складової харчового продукту значно знижує ризик розвитку певної хвороби.

Твердження про поживну цінність - твердження, яке стверджує або вказує на те, що харчовий продукт має певні поживні властивості через його: енергетичну цінність (калорійність), яку він має у зменшеній або збільшеній кількості чи не має взагалі або поживні речовини або інші речовини, які він містить у зменшеній або збільшеній кількості чи не містить взагалі.

Регулювання тверджень про поживну цінність і користь для здоров'я спрямоване на захист споживачів від оманливої інформації. Твердження про поживну цінність та твердження про користь для здоров'я застосовуються до харчових продуктів, готових до споживання відповідно до інструкцій виробника.

Використання таких тверджень допускається лише за умови, що вони є зрозумілими для споживача та чітко відображають заявлений корисний вплив.

Оператори ринку, зокрема виробники, імпортери чи дистриб'ютори, які використовують твердження про поживну цінність або користь для здоров'я, зобов'язані надавати докази відповідності продукту умовам, зазначеним у Додатках 1, 2 і 3 Наказу № 1145. Доказами можуть бути:

- Результати лабораторних досліджень (наприклад, високоефективної рідинної хроматографії чи мас-спектрометрії), проведених в акредитованих лабораторіях.

- Розрахунки вмісту інгредієнтів чи окремих речовин у продукті, призначеному для кінцевого споживача, на основі даних про використані при виробництві компоненти.

Твердження про поживну цінність та твердження про користь для здоров'я **не повинні:**

- бути неправдивими, неоднозначними або такими, що вводять споживача в оману;

- спричиняти сумніви стосовно безпечності або поживних властивостей інших харчових продуктів;

- заохочувати або спонукати до надмірного споживання певного харчового продукту;

- стверджувати, вказувати або мати на увазі (натякати), що збалансоване та різноманітне харчування не може забезпечити отримання організмом необхідної кількості поживних речовин;

- посилатися на зміни у функціях організму шляхом надання текстової інформації або графічних зображень (за допомогою піктограм або символів), що можуть викликати та (або) підсилювати страх споживача.

Забороняється використовувати твердження про користь для здоров'я у таких випадках:

- Якщо продукт – напій, що містить понад 1,2 відсотка об'ємних одиниць спирту;

- Твердження, вказує та/або передбачає, що здоров'ю може бути нанесена шкода у разі неспоживання певного харчового продукту;

- Твердження, прямо вказує кількість або відсоток ваги, яка може бути втрачена у випадку споживання харчового продукту;

- Твердження, посиляється на рекомендації окремих лікарів або фахівців у сфері охорони здоров'я.

- Твердження про зниження ризику захворювань та твердження, які стосуються розвитку і здоров'я дітей, що не містяться у додатку 3 до цих Вимог.

Використання тверджень про поживну цінність та тверджень про користь для здоров'я **дозволяється** тільки при дотриманні таких умов:

- наявність, відсутність або знижений вміст у харчовому продукті або категорії харчових продуктів поживної речовини або іншої речовини, щодо якої було зроблено твердження, має корисний поживний або фізіологічний ефект відповідно до загальновизнаних наукових даних;

- поживна речовина або інша речовина, щодо якої робиться твердження:

- міститься у кінцевому продукті у значних кількостях, що визначаються відповідно до пункту 2 додатка 9 до Закону України "Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів", або у такій кількості, що матиме поживний або фізіологічний ефект відповідно до загальновизнаних наукових даних;

або

- не міститься або міститься у харчовому продукті у зменшеній кількості, що матиме поживний або фізіологічний ефект відповідно до загальновизнаних наукових даних;

- поживна речовина або інша речовина знаходиться у формі, яка може засвоюватися організмом;

- кількість продукту, яка очікувано може вживатися споживачем, забезпечує значну кількість поживної речовини або іншої речовини, щодо якої зроблено твердження, або таку кількість, що матиме поживний або фізіологічний ефект відповідно до загальновизнаних наукових даних.

Твердження про користь для здоров'я дозволяються до використання лише у випадку якщо у маркуванні та/або у інших супровідних документах та матеріалах, та/або рекламі, міститься така інформація:

- важливість різноманітного і збалансованого харчування та здорового способу життя;
- кількість та умови (рекомендації) щодо споживання харчового продукту, необхідна для отримання заявленого корисного ефекту;
- у випадку необхідності, застереження для осіб, яким слід уникати вживання харчового продукту в їжу;
- відповідне попередження для харчових продуктів, які можуть становити небезпеку для здоров'я у випадку споживання у надлишкових кількостях.

Посилання на загальні переваги поживної речовини або харчового продукту для здоров'я або якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я може бути зроблене лише у супроводі твердження про користь для здоров'я, що міститься у додатку 2 до цих Вимог.

Рекомендації чи схвалення від медичних асоціацій, асоціацій дієтологів або інших організацій, спрямованих на покращення здоров'я населення, допускаються лише за наявності науково обґрунтованих доказів, що підтверджують такі рекомендації чи схвалення.

Маркування, презентація або реклама харчових продуктів, які містять твердження про зниження ризику захворювань, повинні включати інформацію про те, що відповідне захворювання має множинні фактори ризику, а зміна одного з них може не завжди сприяти сприятливому ефекту.

Дієтичні добавки зберігають відповідно до вимог Належної практики зберігання у приміщеннях для зберігання з урахуванням фізико-хімічних властивостей окремо від іншої продукції. Кожне найменування та кожна партія (серія) повинні зберігатися на окремих місцях для зберігання (наприклад, піддонах або полицях).

Згідно із законодавством України, реалізація харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок дозволяється через мережу аптечних закладів та спеціальні відділи магазинів. Але більшість споживачів віддає перевагу придбанню дієтичних добавок та спеціальних харчових продуктів у аптеках.

Фармацевтичне консультування при відпуску дієтичних добавок

Використання дієтичних добавок належить до методів комплементарної та альтернативної медицини, яка охоплює такі підходи, як натуропатія, гомеопатія, традиційні медичні системи (зокрема китайська та аюрведична медицина), медитація, арт-терапія, фітотерапія, мануальні та тілесні практики, а також енергетична медицина.

На відміну від лікарських засобів, дієтичні добавки переважно застосовуються здоровими особами для оптимізації раціону харчування та функціонального впливу на органи й системи в межах фізіологічних норм. Основними цілями їхнього використання є підтримка, збереження або покращення загального стану здоров'я, функціонування окремих органів, профілактика загострень хронічних станів і доповнення раціону поживними речовинами. Дієтичні добавки та функціональні харчові продукти широко застосовуються у спортивному харчуванні, програмах контролю ваги, для зміцнення імунної системи, покращення травлення та в лікувальному харчуванні. Оскільки ДД не є лікарськими засобами, у разі захворювання вони можуть використовуватися лише як допоміжний компонент основної терапії (наприклад, пробіотики під час антибіотикотерапії), а також для профілактики захворювань і загального зміцнення організму. Часто ДД і фітопрепарати рекомендуються при таких станах, як застуда, зниження настрою чи легкі депресивні розлади.

Під час відпуску дієтичних добавок слід керуватися загальним алгоритмом фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних засобів (рис. 5.6)

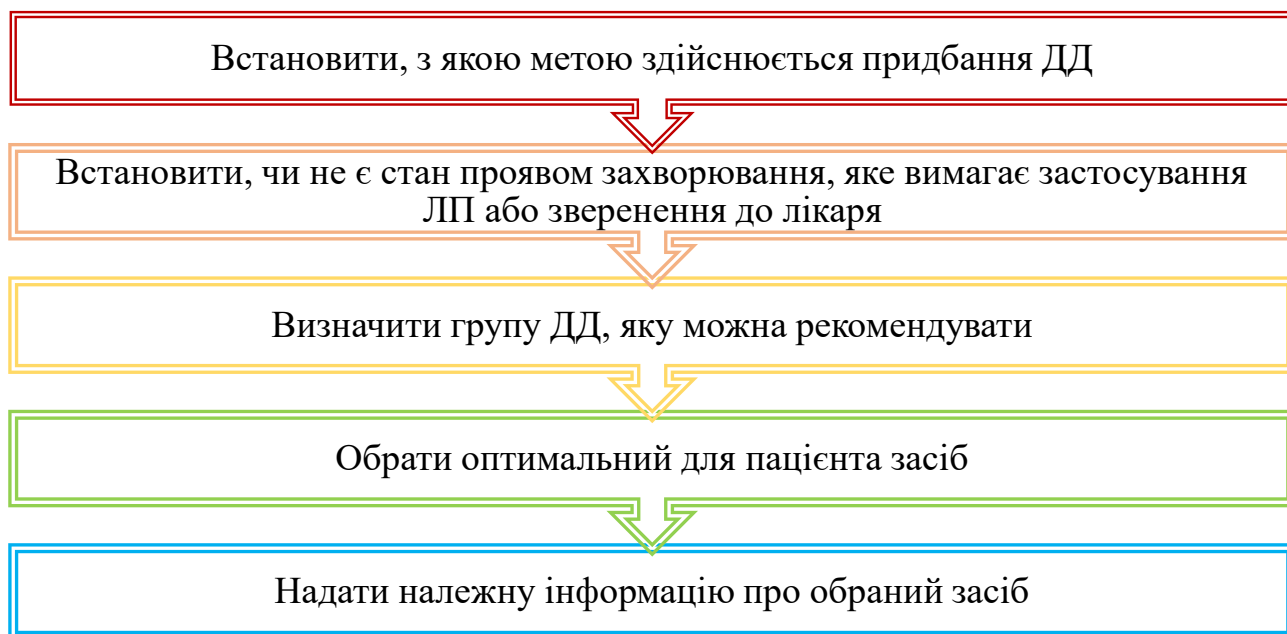


Рис. 5.6. Алгоритм фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску ДД
[джерело: власна розробка]

Не слід застосовувати дієтичні добавки без необхідності. У межах фармацевтичного консультування, за можливості, варто отримати відповіді на наступні питання:

- Чи достатній раціон харчування пацієнта?
- Який ступінь активності пацієнта?
- Який рівень глюкози в крові має пацієнт?

Також доцільним буде врахування таких факторів, як вік, стать, ІМТ пацієнта.

Як правило, час фармацевтичного консультування в аптеці не є достатнім для визначення раціону харчування та ступеня активності пацієнта навіть за короткими опитувальниками. Але за можливості доцільними будуть такі питання, як вживання фруктів та овочей, жирної їжі, цільнозернових та молочних продуктів, червоного та переробленого м'яса, молочних продуктів. Може бути використана шкала Коротка анкета оцінки харчування (Mini Nutritional Assessment - MNA), яка включає питання про втрату ваги, апетит, рухливість та наявність гострого захворювання або стресу, або інші підхожі питувальники.

Медичні працівники, які рекомендують своїм пацієнтам приймати дієтичні добавки, повинні спиратися у своїх твердженнях на достовірну інформацію та клінічні дослідження.

До основних категорій продуктів на ринку дієтичних добавок належать каротиноїди, харчові волокна, жирні кислоти, пребіотики, пробіотики, вітаміни, мінерали, фітохімічні сполуки, ферменти та антиоксиданти. На фармацевтичному ринку України значним попитом користуються дієтичні добавки, що підтримують функції травної системи (наприклад, «Лактіале», «Йогурт»), сприяють нормалізації тканинного обміну (вітамінні комплекси, «Вітамін С», «Віта-Супрадин Актив», «Гематоген») або забезпечують організм мінеральними речовинами та вітамінами.

Пробіотики переважно впливають на функціонування шлунково-кишкового тракту, зокрема шляхом пригнічення росту патогенних мікроорганізмів. Дослідження демонструють перспективні результати щодо їхньої ефективності у профілактиці та лікуванні гострої інфекційної діареї, діареї, асоційованої з антибіотикотерапією, некротичного ентероколіту у недоношених немовлят, а також у терапії захворювань пародонту та підтриманні ремісії при виразковому коліті. Експериментальні дані свідчать, що пробіотики можуть знижувати ризик гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів, позитивно впливати на шкірні захворювання, такі як атопічний дерматит і акне, а також проявляти протизапальну, імуномодулюючу, антипроліферативну, антиоксидантну та антимікробну активність через дію постбіотиків і парaproбіотиків.

Пробіотики загалом вважаються безпечними, а їхні побічні ефекти зазвичай обмежуються незначними шлунково-кишковими розладами, такими як метеоризм. Однак у поодиноких дослідженнях, переважно за участю осіб із тяжкими захворюваннями або імунодефіцитними станами, застосування пробіотиків асоціювалося з бактеріємією, фунгемією або патогенними інфекціями, що призводили до серйозних ускладнень. У зв'язку з цим пробіотики слід з обережністю призначати пацієнтам із ослабленою імунною системою або

у критичному стані, щоб уникнути ризику нових інфекцій чи погіршення наявних.

Рослинні дієтичні добавки, представлені у формі чаїв, екстрактів, таблеток, капсул або порошоків, користуються значною популярністю. Вони містять один або кілька рослинних компонентів, виготовлених із рослин, грибів, водоростей чи їхніх комбінацій. Поширеними складниками таких добавок є зелений чай, корінь валеріани, кориця, гінкго дволопатеве, ромашка та інші. Важливо зазначити, що лікарська рослинна сировина, особливо у високих дозах, не є цілком безпечною, а її застосування може супроводжуватися небажаними ефектами, лікарськими взаємодіями та алергічними реакціями, що потребує ретельного врахування.

При застудних захворюваннях часто рекомендуються засоби, що містять цинк, ехінацею, мед або фізіологічний розчин для промивання носа. У міжнародній практиці також поширені препарати з медом, геранню та часником, тоді як в Україні їхнє використання менш характерне. Мета-аналіз ефективності цинку при застуді показав, що льодяники з цинком зменшують тривалість таких симптомів, як ринорея, закладеність носа, чхання, біль у горлі, кашель і м'язовий біль, із мінімальними побічними ефектами. Дослідження гречаного меду продемонстрували його переваги над плацебо у зниженні частоти кашлю та покращенні якості сну в дітей. Водночас ефективність ехінацеї пурпурової, фізіологічного розчину, екстракту герані та часнику залишається суперечливою, що вимагає додаткових клінічних випробувань.

Для профілактики та терапії зниженого настрою й легких депресивних станів зазвичай застосовуються дієтичні добавки, що містять омега-3 жирні кислоти, вітамін D, звіробій та інші компоненти. Мета-аналіз підтвердив потенційну ефективність звіробою в лікуванні легкої та помірної депресії порівняно з плацебо, однак необхідні додаткові добре контрольовані дослідження для визначення його терапевтичної ролі. Застосування звіробою пов'язане з ризиком лікарських взаємодій, що вимагає ретельної оцінки супутньої медикаментозної терапії перед його призначенням. Ефективність

омега-3 жирних кислот не має достатньої доказової бази, і їхнє використання потребує подальшого вивчення.

Відповідно до принципів належної аптечної практики, фармацевтичний працівник зобов'язаний надавати споживачу вичерпну інформацію щодо умов відпуску дієтичних добавок, способів їхнього застосування, режиму дозування, терапевтичної дії, протипоказань, можливих взаємодій із лікарськими засобами, іншими ДД, продуктами харчування чи напоями, а також умов зберігання. Надана інформація не повинна створювати у споживача хибного уявлення про те, що ДД можуть замінити лікарські засоби або мають лікувальні властивості.

Споживача необхідно попередити, що у разі виникнення будь-яких небажаних реакцій слід негайно припинити використання ДД і звернутися до лікаря. Основними ризиками, пов'язаними із застосуванням ДД, є використання неякісних продуктів (з незадекларованими компонентами, неналежним вмістом заявлених речовин або аналогами лікарських засобів), а також взаємодії, алергічні реакції та побічні ефекти. Особливо частими є повідомлення про алергічні та небажані реакції на рослинні компоненти ДД.

Особливу увагу слід приділяти лікарським взаємодіям між ДД і медикаментами. Відомим прикладом є взаємодія вітаміну К із антикоагулянтом варфарином, що впливає на його ефективність. Звіробій, індукуючи активність ферментів і транспортерів, що метаболізують ксенобіотики, може знижувати ефективність противірусних препаратів, антидепресантів, імунодепресантів і оральних контрацептивів. Зафіксовано випадки взаємодії препаратів часнику, застосовуваних для профілактики захворювань центральної нервової системи, з антикоагулянтами, що підвищує ризик кровотеч. Аналогічно, препарати гінкго, які використовуються для покращення мозкового кровообігу, можуть взаємодіяти з антикоагулянтами. Взаємодія інгібіторів протонної помпи з абсорбцією вітаміну В12 із їжі може негативно позначитися на харчовому статусі. Пробіотики здатні впливати на фармакокінетику ліків, змінюючи абсорбцію через модифікацію рН шлунка, часу проходження, стану слизової оболонки, транспортерів або складу й активності кишкової мікробіоти.

Окремі групи населення, зокрема вагітні, жінки, які годують груддю, та особи похилого віку, мають підвищений ризик розвитку побічних ефектів, що вимагає обережного підходу до рекомендацій щодо використання нутрицевтиків. Особливої уваги потребує консультування професійних спортсменів, оскільки деякі сполуки можуть бути заборонені у спортивних змаганнях або впливати на результати антидопінгових тестів. Поєднання кількох ДД, поширене серед спортсменів, може спричинити взаємодію компонентів із потенційним ризиком токсичних ефектів.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Деякі питання дерегуляції господарської діяльності [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 28.01.2015 р. № 42. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/367-2019-%D0%BF#Text>
2. Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок, врегулювання інших питань у сфері охорони здоров'я [Електронний ресурс]: Закон України № 4122-ІЧ від 05.12.2024 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4122-20#Text>
3. Про затвердження Вимог до тверджень про поживну цінність харчових продуктів та тверджень про користь для здоров'я харчових продуктів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1145 від 15.05.2020 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0745-20#Text>
4. Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1114 від 18.12.2013. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text>
5. Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації [Електронний ресурс]: Постанова КМУ №767 від 07.08.2013 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/767-2013-%D0%BF>

6. Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів [Електронний ресурс] : Закон України № 2639-VIII від 06.12.2018 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2639-19#Text>

7. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів [Електронний ресурс]: Закон України № 771/97-ВР від 23.12.1997. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>

8. Про рекламу [Електронний ресурс] : Закон України № 270/96-ВР від 03.07.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80#Text>

Основна

9. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

Додаткова

10. Classification of drugs and dietary supplements [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nmlxg>

11. Considerations for determining safety of probiotics: A USP perspective [Електронний ресурс] / A. L. Roe, M. E. Boyte, C. A. Elkins et al. // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2022. – Vol. 136. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105266>

12. Dahiya D. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fermented Foods as Potential Biotics in Nutrition Improving Health via Microbiome-Gut-Brain Axis [Електронний ресурс]/ D. Dahiya, P. S. Nigam // Fermentation. – 2022. – Vol. 8, No 7. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/fermentation8070303>

13. Exploring the potential impact of probiotic use on drug metabolism and efficacy [Електронний ресурс] / C. Purdel, A. Ungurianu, I. Adam-Dima, D. Margină // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 161. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114468>

14. Gad S. C. Dietary supplements / S. C. Gad // Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). – 2024. – Vol. 3. – P. 719-725 DOI 10.1016/B978-0-12-824315-2.00628-X
15. Kesari A. Nutritional Assessment [Электронный ресурс] / A. Kesari, J. N. Noel. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580496/>
16. Kieps J. Current Trends in the Production of Probiotic Formulations [Электронный ресурс] / J. Kieps, R. Dembczyński // Foods. – 2022. – Vol. 11, Is. 15. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390%2Ffoods11152330>
17. Lecture on Nutriciology. Dietary Supplements [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cnc.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/04/2.dietary-supplements-lecture-1.pdf>
18. Neczyk C. Use of Complementary/Alternative Medicines in Pharmacy Practice / C. Neczyk // Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy. – 2019. – P. 371-384. DOI: 0.1016/B978-0-12-812735-3.00719-6
19. Rider C. V. Chapter 8 - Dietary supplements / C. V. Rider // History of Food and Nutrition Toxicology. – 2023. – P. 157-182 DOI 10.1016/B978-0-12-821261-5.00006-4
20. Short Dietary Assessment Instruments [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://epi.grants.cancer.gov/diet/screeners/>
21. Thomas P. R. Chapter 35 - Dietary supplements / P. R. Thomas, P. M. Coates, C. J. Haggans // Present Knowledge in Nutrition (Eleventh Edition). - Volume 1: Basic Nutrition and Metabolism. – Elsevier Inc., Academic Press : 2020. – P. 573-590 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00035-4>
22. Vitamins & Supplements. Guide For Pharmacists [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://surl.li/nmltt>
23. Webb G. P. Food and Nutritional Analysis | Dietary supplements: A Classification and Overview of Uses and Efficacy [Электронный ресурс] / G. P. Webb // Encyclopedia of Analytical Science (Third Edition). – 2019. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.13971-X>

24. What is the MNA®? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.mna-elderly.com/>
25. Аналіз та визначення перспектив розвитку аптечного ринку дієтичних добавок в Україні [Електронний ресурс] / М. О. Петровський, В. О. Лебединець, О. С. Ромелашвілі та ін. // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2019. – Т. 5, № 4. – Режим доступу: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.168>
26. Аналіз тенденцій сучасного розвитку ринку дієтичних добавок в Україні [Електронний ресурс] / А. С. Немченко, В. І. Міщенко, О. В. Вінник, В. В. Ляшенко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: мат. VII Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – Режим доступу: <https://ztl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2022/11/zbirnyk.pdf#page=284>
27. Введення в обіг харчових продуктів для спеціальних медичних цілей — роз'яснення Держпродспоживслужби [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nmlrk>
28. Дієтичні добавки у спорті: про яку небезпеку варто пам'ятати спортсменам? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nejmi>
29. Дуган О. М. Перспективи розробки рекомбінантних пробіотиків / О. М. Дуган, О. І. Яловенко, А. Д. Хабленко // Proceedings of the XXXIII International Scientific and Practical Conference “Trends in the development of science in the modern world”, August 23-26, 2022, Graz, Austria. – С. 42-46.
30. Калініченко С. В. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків [Електронний ресурс] / С. В. Калініченко, О. О. Коротких, І. Ю. Тіщенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. - №1 (42). – Режим доступу: <https://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/8824/1/04-10.pdf>
31. Кірсанов Д. Аптечний продаж за підсумками І кв. 2025 р. [Електронний ресурс] / Д. Кірсанов // Щотижневик АПТЕКА. – 2025. - №16. – Режим доступу: https://www.apteka.ua/article/719104?utm_source=smm_telegram&utm_medium=apteka&utm_campaign=smm

32. Ковальова А. Р. Сучасні дієтичні добавки / А. Р. Ковальова // Гостинність і туризм майбутнього: наукові та практичні горизонти: збірник тез доповідей І-ої міжнародної науково-практичної конференції (17-18 травня 2022 р.). – Київ: НУБіП України, 2022. – С. 110-111
33. Останіна Н. В. Реєстрація дієтичних добавок в Україні / Н. В. Останіна, Н. М. Очеретяна, О. М. Кузнецова // Фармацевтичний журнал. - 2013. - № 2. - С. 96-104.
34. Пробіотики | Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/944/probiotiki>
35. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія: навчальний посібник до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Асистент фармацевта» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 134 с.
36. Хижняк О. С. Біотехнологічні аспекти створення препаратів на основі пробіотиків / О. С. Хижняк, Ю. М. Краснопольський // Вістник НТУ «ХПІ». Серія «Нові рішення у сучасних технологіях». – Харків: НТУ, «ХПІ». - 2012. – № 44 (950). – С. 72-78.

