

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2024. Т.79, № 5. 1–98

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL

79 (5)•2024

Головний редактор Трохимчук В. В., д-р фарм. наук, проф. (Київ)

Заступник головного редактора Убогов С. Г., д-р фарм. наук, проф. (Київ)

Редактор Власенко І. О., канд. фарм. наук, доцент (Київ)

Редакційна колегія
Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, проф. (Запоріжжя)
Бабінцева Л. Ю., д-р біол. наук, проф. (Київ)
Бєлявська А., д-р габілітований з фарм. наук, проф. (Польща)
Вуєц М., д-р габілітований з фарм. наук, проф. (Польща)
Гельмбольдт В. О., д-р хім. наук, проф. (Одеса)
Гладишев В. В., д-р фарм. наук, проф. (Запоріжжя)
Головенко М. Я., д-р біол. наук, проф., академік НАМН України (Одеса)
Грицик А. Р., д-р фарм. наук, проф. (Івано-Франківськ)
Гудзенко О. П., д-р фарм. наук, проф. (Київ)
Гульпа В. С., канд. фарм. наук, доцент (Київ)
Давтян Л. Л., д-р фарм. наук, проф. (Київ)
Дашевський А. М., д-р фарм. наук, доцент (Німеччина)
Дроздова А. О., д-р фарм. наук, проф. (Київ)
Зайченко Г. В., д-р мед. наук, проф. (Київ)
Заліська О. М., д-р фарм. наук, проф. (Львів)
Зіменковський А. Б., д-р мед. наук, проф. (Львів)
Зіменковський Б. С., д-р фарм. наук, проф., академік НАМН України (Львів)
Коритнюк Р. С., д-р фарм. наук, проф. (Київ)
Котвіцька А. А., д-р фарм. наук, проф. (Харків)
Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, проф. (Львів)
Маслова Н. Ф., д-р біол. наук, проф. (Харків)
Матвєєва Н. А., д-р біол. наук, проф. (Київ)
Набока О. І., д-р біол. наук, проф. (Харків)
Ніженковська І. В., д-р мед. наук, проф. (Київ)
Панасенко О. І., д-р фарм. наук, проф. (Запоріжжя)
Соловійов С. О., д-р фарм. наук, доцент (Київ)
Тишкін С. М., д-р біол. наук (Київ)
Хакім Мохамад Сайфудін, д-р філософії, доцент (Індонезія)
Шматенко О. П., д-р фарм. наук, проф. (Київ)
Шпичак О. С., д-р фарм. наук, проф. (Харків)

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 79, № 5
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ–ЖОВТЕНЬ
2024•Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

C O N T E N T

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Ткаченко Н. О., Мисюра С. С.
Експертне оцінювання якості
фармацевтичної інформації
у площині безпеки пацієнта та
фармацевтичної безпеки..... 3

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

Tkachenko N. O., Mysiura S. S.
Expert assessment of the quality of
pharmaceutical information in the area
of patient safety and pharmaceutical
safety..... 3

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Гала Л. О., Рафальська Я. Д.
Аналіз вітчизняного ринку засобів
і дієтичних добавок вітаміну D та їх
доступності для населення..... 26

PHARMACOECONOMICS

Hala L. O., Rafalska Y. D. Analysis
of the domestic market of vitamin D
medicines and dietary supplements and
their availability to the population..... 26

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Прытула Р. Л. Дослідження
біологічної активності 2-(((3-(2-
фторфеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-
триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу *in*
silico методами..... 43

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Prytula R. L. Study of the
biological activity of 2-(((3-(2-
fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-
triazol-4-yl)imino)methyl)phenol *in*
silico methods 43

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Перебудов В. О., Гладушев В. В.
Дослідження впливу основ-носіїв на
структурно-механічні властивості
ректальної лікарської форми
аміодарону гідрохлориду 53

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Peregudov V. O., Gladyshev V. V. Study
of the influence of carrier bases on the
structural and mechanical properties of
the rectal dosage form of amiodarone
hydrochloride 53

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Гречана О. В., Сербін А. Г., Салій О. О.,
Оксенюк О. Є., Фуклева Л. А.*
Визначення фармакофорів
синтетичних та природних похідних
кумарину

62

**КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ
І ФАРМАКОЛОГІЯ**

*Єрмоленко Т. І., Сімонов П. В.,
Сімонова О. А., Сініцина О. С.* Безпека
застосування у пацієнтів геріатричної
популяції як визначальний фактор
у фармацевтичній розробці
лікарських засобів

74

*Удовиський В. В., Смішко Р. О.,
Лижнюк В. В., Гой А. М.,
Бессарабов В. І.* Дослідження
впливу антигістамінних активних
фармацевтичних інгредієнтів на
швидкість окиснення дофаміну *in*
vitro

86

**PHARMACOGNOSTIC,
PHYTOCHEMICAL RESEARCH**

*Grechana O. V., Serbin A. G., Saliy O. O.,
Okseniuk O. Ye., Fukleva L. A.*
Determination of synthetic and
natural coumarin's derivatives
pharmacophores

**CLINICAL PHARMACY AND
PHARMACOLOGY**

*Iermolenko T. I., Simonov P. V.,
Simonova O. A., Sinitsyna O. S.*
Safety in geriatric patients
as a determining factor in
the pharmaceutical drug
development.....

*Udovytskyi V. V., Smishko R. O.,
Lyzhniuk V. V., Goy A. M.,
Bessarabov V. I.* Study of the effect
of antihistamine active
pharmaceutical ingredients on the rate
of dopamine oxidation
in vitro

Т. І. ЄРМОЛЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7775-0147>), д-р фарм. наук, проф.,
П. В. СІМОНОВ ² (<https://orcid.org/0000-0002-0775-9541>), канд. фарм. наук,
О. А. СІМОНОВА ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>), канд. фарм. наук,
О. С. СІНЦИНА ³ (<https://orcid.org/0000-0002-3539-5685>), канд. фарм. наук

¹ Харківський національний медичний університет

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

³ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ГЕРІАТРИЧНОЇ ПОПУЛЯЦІЇ ЯК ВИЗНАЧАЛЬНИЙ ФАКТОР У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: геріатрична популяція, безпека лікарських засобів, фармацевтична розробка лікарських засобів, фармакокінетика, фармакодинаміка, комплаєнс, лікарські форми

АНОТАЦІЯ

Людей похилого віку розглядають як окрему популяцію, у якій слід застосовувати ліки з особливою обережністю. Спричинені віком фізіологічні особливості організму впливають на профіль безпеки лікарських засобів та можуть зумовлювати підвищення ризику побічних реакцій. Фармацевтична розробка лікарських засобів у геріатрії покликана врахувати особливості пацієнтів цієї категорії.

Цілі наукового дослідження: висвітлення особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів у геріатричній популяції у розрізі вікових, фізіологічних та патофізіологічних змін у осіб цієї групи та пов'язаних з ними підходів до мінімізації ризиків фармакотерапії на етапі фармацевтичного розроблення ліків.

Матеріалами та методами дослідження стали аналіз публікацій з бази даних PubMed зі застосуванням таких підходів як системний аналіз, узагальнення та системний підхід, а також бібліографічний метод, що ґрунтувався на опрацюванні джерел інформації щодо особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки ліків у геріатрії, а також застосування лікарських засобів у цій групі пацієнтів та розроблення геріатричних лікарських форм.

У статті розглянуто вплив на безпеку фармакотерапії у пацієнтів геріатричної популяції таких факторів як особливості фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів, супутні захворювання та поліпрагмазія, зниження комплаєнсу (прихильності до лікування). Також, з урахуванням наведених факторів, висвітлено підходи до фармацевтичного розроблення лікарських засобів у геріатрії та ведення пацієнтів цієї групи. Приділено увагу положенням проєкту настанови Європейського агентства з лікарських засобів щодо фармацевтичної розробки лікарських засобів для використання у геріатричній популяції, а саме, рекомендаціям щодо ділення таблеток, введення ліків через трубки для ентерального харчування та тимчасового зберігання ліків поза оригінальною упаковкою. Розкрито переваги застосування мультичастинкових лікарських форм, комбінованих препаратів та ородисперсних лікарських форм.

Фармакокінетика та фармакодинаміка ліків у пацієнтів геріатричної популяції мають особливості, зумовлені віковими, фізіологічними та патофізіологічними факторами цієї категорії пацієнтів. Це слід враховувати під час фармацевтичного розроблення лікарських засобів. Застосування комбінованих препаратів та мультичастинкових лікарських форм, а також дотримання належних практик фармакотерапії у геріатрії покликані забезпечити безпеку фармакотерапії та поліпшити комплаєнс пацієнтів похилого віку. Доцільним є подальше створення нормативно-правових установ та рекомендацій

у напрямі фармацевтичного розроблення геріатричних лікарських форм та проведення досліджень лікарських засобів для використання у цій популяції.

T. I. IERMOLENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7775-0147>),

P. V. SIMONOV ² (<https://orcid.org/0000-0002-0775-9541>),

O. A. SIMONOVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>),

O. S. SINITSYNA ³ (<https://orcid.org/0000-0002-3539-5685>)

¹ *Kharkiv National Medical University*

² *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

³ *National University of Pharmacy, Kharkiv*

SAFETY IN GERIATRIC PATIENTS AS A DETERMINING FACTOR IN THE PHARMACEUTICAL DRUG DEVELOPMENT

Key words: geriatric population, drug safety, pharmaceutical drug development, pharmacokinetics, pharmacodynamics, compliance, dosage forms

ABSTRACT

The elderly are seen as a distinct population in which medications should be used with extreme caution. Age-related physiological characteristics of the body affect the safety profile of drugs and may increase the risk of adverse reactions. Pharmaceutical drug development in geriatrics is designed to consider said characteristics of patients in this category.

Objectives of the study: to highlight the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the geriatric population in the context of age-related, physiological, and pathophysiological changes in individuals of this group and related approaches to minimizing the risks of pharmacotherapy at the stage of pharmaceutical drug development.

Materials and methods are analysis of publications from the PubMed database using such approaches as system analysis, generalization, and systemic approach, as well as a bibliographic method based on the processing of sources of information on the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in geriatrics, as well as the use of drugs in this group of patients and the development of geriatric dosage forms.

The article discusses an impact of such factors as the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, concomitant diseases and polypharmacy, and decrease in compliance (adherence to treatment) on the safety of pharmacotherapy in patients of the geriatric population. Also, considering the above factors, approaches to the pharmaceutical drug development in geriatrics and the management of patients of this group are highlighted. Attention is paid to the provisions of the draft reflection paper of the European Medicines Agency on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population, namely, recommendations on the tablet breaking, administration of drugs through enteral feeding tubes, and temporary storage of medicines outside the original packaging. The advantages of using multi-particulate dosage forms, fixed-dose combinations, and orodispersible dosage forms are summarized.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in geriatric patients have their peculiarities due to age-related, physiological, and pathophysiological factors in this category of patients. This should be considered in pharmaceutical drug development. The use of fixed-dose combinations and multi-particulate dosage forms, as well as adherence to good pharmacotherapy practices in geriatrics, are designed to ensure the safety of pharmacotherapy and improve compliance in elderly patients. It is expedient to further establish regulatory guidelines and recommendations in pharmaceutical geriatric drug development and conduct clinical research on drugs for use in this population.

Вступ

Із фармакологічних, соціальних та логістичних міркувань людей похилого віку розглядають як окрему популяцію, у якій слід застосовувати ліки з особливою обережністю. Пацієнти геріатричної популяції не належать до категорії «стандартних пацієнтів», бо для цієї групи характерні відмінності у фармакокінетиці (ФК) та фармакодинаміці (ФД) лікарських засобів (ЛЗ), прийнятному складі лікарських форм (ЛФ) та способів їх застосування. Спричинені віком фізіологічні особливості організму впливають на профіль безпеки ліків та можуть зумовлювати підвищення ризику побічних реакцій (ПР).

Люди похилого віку часто мають два і більше хронічні захворювання і тому вживають більшу кількість ліків порівнюючи з іншими віковими групами. Як наслідок, вони є більш схильними до поліпрагмазії та пов'язаних з нею проблем, включаючи призначення потенційно недоцільних ЛЗ, відсутність ефективності препаратів, лікарську взаємодію та ПР ЛЗ. Із вищим ризиком ПР також пов'язують такі геріатричні синдроми, як падіння, деменція та депресія [1, 2].

У приблизно 35% людей похилого віку, які проживають у пансіонатах, реєстрували ПР, виявлені під час амбулаторного візиту; цей показник становив 40% в умовах стаціонару. У період з 2013 по 2014 рр., за оцінкою, 34,5% звернень до відділень невідкладної допомоги, пов'язаних із ПР, відбулися серед людей похилого віку, причому антикоагулянти, антибіотики та протидіабетичні препарати були відповідальні за приблизно 46,9% цих візитів [3–5].

Цілі наукового дослідження: висвітлення особливостей ФК та ФД ЛЗ у геріатричній популяції у розрізі вікових, фізіологічних та патофізіологічних змін у осіб цієї групи та пов'язаних з ними підходів до мінімізації ризиків фармакоterapiї на етапі фармацевтичного розроблення ліків.

Матеріали та методи дослідження

Це оглядове дослідження базується на аналізі публікацій з бази даних PubMed, відбір яких здійснювали із використанням таких загальнонаукових теоретичних методів, як системний аналіз, узагальнення та системний підхід, а також бібліографічний метод, що ґрунтувався на опрацюванні наукових джерел інформації щодо особливостей ФК та ФД ліків у геріатрії, а також застосування ЛЗ у цій групі пацієнтів та розроблення геріатричних ЛФ.

Результати дослідження та обговорення

Зміни у фармакокінетиці лікарських засобів. У представників геріатричної популяції фізіологічні відмінності зумовлені не лише віком, на ФК ЛЗ сильно впливають також наявні патології, поліпрагмазія та зумовлене старінням погіршення функціонування органів. Всмоктування препаратів, як правило, суттєво не змінюється у разі досягнення похилого віку, те саме стосується зв'язування препаратів із білками, тоді як зміни конституції, такі як зменшення вмісту води в організмі та м'язової маси тіла у поєднанні зі збільшенням жирової маси, можуть

відігравати більш важливу роль, спричинюючи зменшення об'єму розподілу та ниркового кліренсу гідрофільних препаратів, таких як гентаміцин, дигоксин та препарати літію. І навпаки, об'єм розподілу ліпофільних препаратів, наприклад бензодіазепінів, опіоїдів та аміодарону, збільшується з відповідним подовженням періоду напіввиведення та тривалими ефектами, включаючи потенціювання [6].

Також можуть виникати зміни у метаболізмі деяких ЛЗ. Зменшення маси печінки та зниження печінкового кровотоку, пов'язані зі старінням, можуть збільшити біодоступність таких препаратів, як опіоїди та метоклопрамід, і знизити біодоступність препаратів, які активуються у печінці, таких як еналаприл та периндоприл. Також слід зазначити, що у людей похилого віку спостерігається зниження метаболізму нестероїдних протизапальних препаратів та антикоагулянтів, що несе підвищений ризик шлунково-кишкової кровотечі. Нирковий кліренс може знижуватися, що важливо у випадку водорозчинних препаратів з вузьким терапевтичним індексом, таких як дигоксин, препарати літію, аміноглікозиди, які можуть кумулювати та призводити до ПР [3, 7].

Зміни у фармакодинаміці лікарських засобів. Припускають, що основними причинами змін у ФД ЛЗ у гериатричній популяції є варіювання концентрацій нейромедіаторів та кількості рецепторів, гормональні зміни, порушення метаболізму глюкози, а також порушення гомеостатичних механізмів, таких як рефлекторна тахікардія та регуляція температури тіла та рівнів електролітів [8].

Вікові зміни вегетативної нервової системи характеризуються зниженою реакцією на β -агоністи і β -антагоністи. З другого боку, у пацієнтів літнього віку спостерігається підвищена чутливість до блокаторів кальцієвих каналів, таких як верапаміл, дилтіазем та дигідропіридини, що може призводити до сильного початкового антигіпертензивного ефекту через послаблену реакцію барорецепторів на зниження артеріального тиску. У свою чергу, стандартні концентрації варфарину у осіб похилого віку призводять до більш вираженого інгібування вітамін-К-залежних факторів згортання крові порівнюючи з молодшими пацієнтами. Причини такої зміни чутливості рецепторів можуть включати зниження спорідненості рецепторів до вітаміну К, а також підвищення спорідненості до варфарину [9, 10].

Багато ліків, особливо для лікування захворювань центральної нервової системи, у людей похилого віку можуть спричинювати посилену відповідь. Це пояснюється змінами рівнів гормонів, нейромедіаторів і рецепторів, зниженням доступності глюкози і кисню, підвищеною проникністю гематоенцефалічного бар'єру та послабленням процесів виведення ЛЗ, спричиненим змінами активності р-глікопротеїну. Так, екстрапірамідні ефекти, аритмія та постуральна гіпотензія спостерігалися у пацієнтів літнього віку, які отримували блокатори дофамінових рецепторів для лікування шизофренії або біполярного розладу. Зміни розподілу препаратів у центральній нервовій системі у представників гериатричної популяції призводять до більш вираженої реакції на бензодіазепіни. Доведено, що посилений седативний ефект мідазоламу та алпразоламу підви-

щує ризик постуральної гіпотензії, падіння та перелому шийки стегна у людей літнього віку [8].

Старіння також призводить до значного ремоделювання та зниження функції імунної системи, що зумовлює більшу схильність до інфекцій, раку та аутоімунних захворювань. Спостерігається зменшення частки недиференційованих Т-лімфоцитів порівняно зі зрілими Т-лімфоцитами, що призводить до зниження здатності реагувати на інфекційні антигени. Вроджена імунна система зазнає сильної інволюції з віком, і одним із критичних механізмів цього процесу є збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, інтерлейкін-18 та фактор некрозу пухлин α . Препарати, що взаємодіють з цими білками, можуть спричинювати серйозні ПР, збільшуючи ризик імуногенної відповіді у людей похилого віку. Крім того, пов'язане з віком підвищення рівня цих цитокінів може потребувати збільшення дози певних ЛЗ, таких як протиревматичні препарати, для досягнення бажаного лікувального ефекту [6].

Пацієнти літнього віку дуже чутливі до ліків з антихолінергічними побічними ефектами, наприклад антигістамінних препаратів, холіноблокаторів, деяких комбінованих безрецептурних препаратів від застуди, що може виражатися у ПР з боку центральної нервової системи, таких як сплутаність свідомості та гострі психічні стани [3].

Супутні захворювання та поліпрагмазія. Дослідження показують, що 55% людей похилого віку приймають від 5 до 9 препаратів на день, а 14% із них вживають більше 10 препаратів на день. Ризик побічних реакцій зростає експоненційно, приблизно на 50% у разі прийому 5 препаратів, і досягає 95% у разі застосування 8 або більше ЛЗ. Поліпрагмазія підвищує ризик ПР через лікарську взаємодію та вплив захворювань на ФК і ФД ліків, і цей ризик зростає зі збільшенням кількості супутніх захворювань. Так, геріатричні пацієнти схильні до падінь, а препарати, що спричинюють гіпотензію, такі як діуретики, можуть збільшувати цей ризик. Серед ліків, які часто використовують люди похилого віку, деякі можуть погіршувати перебіг геріатричних станів, таких як делірій, падіння, синкопе, саркопенія, нетримання сечі та кахексія [3, 11, 12].

Комплаєнс (прихильність до лікування). За даними [13], 33–69% усіх пов'язаних із медикаментозним лікуванням госпіталізацій у США спричинені тим, що пацієнти не приймають ліки як призначено; це призводить до витрат у приблизно 100 мільярдів доларів США на рік. У пацієнтів віком 66 років і старше дворічний показник комплаєнсу серед тих, хто приймав статини після гострого коронарного синдрому, становив 40,1%, у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця – 36,1%, а коли статини призначали для первинної профілактики – 25,4% [14]. Перехресне дослідження, проведене за участю пацієнтів віком 75 років у Данії, показало, що 71% пацієнтів відхилялися від призначеної дози (приймаючи нижчу або вищу дозу), тоді як 66% приймали препарати з частотою, відмінною від призначеної [15].

Фармацевтичне розроблення лікарських засобів та підходи до ведення пацієнтів у геріатрії. Особливості ФК і ФД ЛЗ у геріатричній популяції та відповідні ризики щодо безпеки ліків зумовлюють необхідність фармацевтичної розробки препаратів для застосування у людей похилого віку, а також спеціальних підходів до ведення таких пацієнтів та адаптації існуючих схем фармакотерапії.

У 2017 р. Європейське агентство з лікарських засобів опублікувало проект настанови щодо фармацевтичної розробки ЛЗ для використання у геріатричній популяції. Особливу увагу було приділено трьом аспектам дизайну ЛЗ – діленню таблеток, введенню ліків через трубки для ентерального харчування та зберіганню ліків поза оригінальною упаковкою (у органайзерах для ліків). Згадані аспекти напряму пов'язані з безпекою та ефективністю ліків та є типовими проблемами, з якими стикаються як самі пацієнти, так і піклувальники та медичні працівники [16].

Ділення таблеток є добре відомою стратегією зниження дози у ситуаціях, коли ЛЗ не є комерційно доступним у нижчій дозі або коли використання альтернативних ЛФ не є можливим. Цей підхід також часто використовують для полегшення ковтання таблеток. Таблетки також можна подрібнювати та змішувати з їжею або напоями для полегшення ковтання та маскування смаку. Однак ділення таблеток може призвести до неточного дозування, коли таблетка не розпадається на рівні частини або коли активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) не розподілений рівномірно. Стабільність розділених таблеток може знижуватися під час зберігання, внаслідок чого можливе зниження дози та поява потенційно шкідливих домішок. Також недоліком є порушення маскування смаку, коли неприємний смак АФІ стає більш очевидним при ковтанні. Коли частини таблеток змішують з їжею або напоями, може виникнути хімічна чи фізична взаємодія, що може вплинути на стабільність або біодоступність речовин у таблетці. У вищезгаданому проекті настанови Європейського агентства з лікарських засобів йдеться, що компаніям-розробникам варто забезпечувати, щоб ділення таблетки по контрольній рисці призводило до поділу на рівні половини, і ця властивість має контролюватися на рівні виробництва ЛЗ. У документі зазначається, що люди похилого віку, які проживають вдома, мусять мати можливість ділити таблетки вручну без будь-якого дискомфорту [16, 17].

Трубки для ентерального харчування зазвичай використовують у пацієнтів, які не можуть безпечно ковтати їжу або напої або зазнають труднощів з прийомом необхідної добової норми калорій. Зазвичай це стосується людей, які важко хворі або страждають від порушень ковтання. У випадку, коли дані щодо стабільності ЛЗ, його біодоступності, адгезії до стінки трубки та наслідки попереднього змішування з їжею або напоями невідомі, пацієнти можуть наражатися на ризик небажаних наслідків фармакотерапії. 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 [18, 19].

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. 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 відкриття, здатність захищати вміст від вологи, кисню та світла, можуть істотно різнитися [16].

У вищезгаданому проєкті настанови Європейського агентства з лікарських засобів компанії-розробники заохочують вивчати стабільність ЛЗ, які будуть використовувати люди похилого віку впродовж коротких періодів часу поза оригінальною упаковкою. Це 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 часу [16].

Для того, щоб поліпшити комплаєнс пацієнтів похилого віку, під час фармацевтичного розроблення ліків слід враховувати особливості ЛФ і упаковки для цієї вікової групи. Це видається логічним з огляду на те, що 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 [20–22].

Пацієнти літнього віку віддають перевагу меншим пероральним ЛФ, які легко проковтнути. У цьому плані перспективними є мультичастинкові ЛФ. Так, міні-таблетки (таблетки з діаметром та висотою менше 3 мм), що містять чітко визначену обмежену кількість АФІ, дають змогу уникнути необхідності ділити таблетки для коригування дозування або подрібнювати їх для полегшення перорального прийому. Недоліком такої форми є те, що для досягнення необхідної дози препарату може знадобитися прийняти більше однієї міні-таблетки, що збільшує кількість таблеток, які треба прийняти за день, і таким чином ускладнює терапію. Однак використання багатодозових систем (англ. «multi-dose dispensing systems»), що автоматично видають кількість міні-таблеток, яку потрібно прийняти в певний час доби, може допомогти мінімізувати цю незручність, а також знизити ризик помилок у прийомі ліків через пропуск дози або передозування, коли пацієнт забуває, що вже прийняв таблетку, і приймає її

знову. У дослідженнях продемонстровано, що у пацієнтів похилого віку зростає комплаєнс у разі використання багатодозових систем [6].

Ще одним із підходів до безпечної фармакотерапії пацієнтів геріатричної популяції є розроблення комбінацій із фіксованою дозою або комбінованих препаратів. Це спосіб поєднання кількох АФІ в одній ЛФ. Основна перевага таких препаратів полягає у спрощенні терапії та поліпшенні комплаєнсу шляхом зменшення кількості таблеток на прийом у пацієнтів зі супутніми захворюваннями. Крім того, комбінування препаратів із різними механізмами дії дає змогу досягти більшої ефективності (синергічного ефекту) при зменшеному ризику ПР порівняно з підходом збільшення доз за монотерапії [23, 24].

Однак комбіновані препарати також мають і деякі потенційні обмеження. Так, вони лімітують можливість індивідуального титрування дози кожного АФІ, що перешкоджає коригуванню доз відповідно до потреб конкретного пацієнта. Крім того, ЛФ у разі вміщення комбінації речовин може стати значно більшою за розмірами, що перешкоджатиме пероральному застосуванню. Це має особливе значення, якщо людині важко ковтати таблетки [25, 26].

Деякі зі зазначених проблем можна подолати шляхом використання мультичастинкових ЛФ або швидкорозчинних пероральних ЛФ. Мультичастинкові ЛФ гарно підходять для розроблення комбінованих препаратів, оскільки окремі дозовані одиниці різних АФІ можуть бути об'єднані у фінальній ЛФ, наприклад вміщені в капсулу. Цей підхід представляє менше обмежень з погляду фармацевтичної розробки, ніж комбінування АФІ в одній таблетці, особливо у випадку фізично або хімічно несумісних речовин [25].

Перспективним у геріатрії є ородисперсні ЛФ, які швидко розпадаються або розчиняються в ротовій порожнині, утворюючи суспензію або розчин без необхідності використання додаткової води. Ородисперсні таблетки домінують на ринку пероральних швидкорозчинних ЛФ. Схожі за зовнішнім виглядом на звичайні таблетки, ці тверді ЛФ швидко розпадаються в ротовій порожнині завдяки раціональному підбору допоміжних речовин або застосуванню виробничого процесу, який забезпечує підвищену пористість таблеток. Ородисперсні плівки – 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. Серед сучасних лікарських препаратів як приклади можна навести ородисперсні таблетки дансопразолу, фексофенадину, преднізолону, леводопи/карбідопи, золмітриптану, оральні ліофілізати ондансетрону, лопераміду, оланзапіну, лоратадину, селегіліну, ризатриптану, ородисперсні плівки ондансетрону, респеридону, донепезилу. З погляду використання у геріатричній популяції, основною перевагою таких ЛФ є можливість прийому особами з труднощами ковтанням. До недолі-

ків можна віднести обмеження у максимальній дозі, яку можна вмістити в одиницю ЛФ, та необхідність маскуванню смаку [26–28].

У разі розроблення ліків для використання у пацієнтів похилого віку не останню роль слід відводити і ретельному підбору допоміжних речовин. Так, високий вміст натрію у ЛФ порушує електролітний баланс, спричинюючи затримку води та збільшуючи ризик серцево-судинних захворювань, включаючи інсульт, гіпертензію та серцеву недостатність, що є особливо небезпечним для літніх пацієнтів, які схильні до таких патологій або вже мають відповідні хвороби. Особливий токсикологічний ризик становлять допоміжні речовини для рідких ЛФ, такі як пропіленгліколь, який може долати порушений гематоенцефалічний бар'єр та спричиняти неврологічні симптоми [8, 26].

Висновок

Фармакокінетика та фармакодинаміка ліків у пацієнтів геріатричної популяції мають особливості, зумовлені віковими, фізіологічними та патофізіологічними факторами у цій категорії пацієнтів. Це слід враховувати під час фармацевтичного розроблення ЛЗ. Застосування комбінованих препаратів та мультичастинкових ЛФ, а також дотримання належних практик із ділення таблеток, введення ліків через трубки для ентерального харчування та тимчасового зберігання ліків поза оригінальною упаковкою покликані забезпечити безпеку фармакотерапії та поліпшити комплаєнс пацієнтів похилого віку. Доцільним є подальше створення нормативно-правових установ та рекомендацій у цьому напрямі та проведення досліджень ЛЗ для використання у геріатрії.

Список використаної літератури

1. *Beuscart J. B., Pelayo S., Robert L. et al.* Medication review and reconciliation in older adults // *Eur. Geriatr. Med.* – 2021. – V. 12, N 3. – P. 499–507. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00449-9>
2. *Lopes L. C., Benko R., Oliveira M. G. et al.* Editorial: Evidence for assessing drug safety and drug use in older people // *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – P. 941813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.941813>
3. *Kim J., Parish A. L.* Polypharmacy and medication management in older adults // *Nurs. Clin. North Am.* – 2017. – V. 52, N 3. – P. 457–468. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>
4. *Hohl C. M., Dankoff J., Colacone A. et al.* Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department // *Ann. Emerg. Med.* – 2001. – V. 38, N 6. – P. 666–671. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.119456>
5. *Shehab N., Lovegrove M. C., Geller A. I. et al.* US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014 // *JAMA.* – 2016. – V. 316, N 20. – P. 2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>
6. *Furlan G., Caduff-Janosa P., Sottosanti L. et al.* Drug safety in geriatric patients: Current status and proposed way forward // *Drug Saf.* – 2020. – V. 43, N 9. – P. 853–866. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00949-w>
7. *Zeesh J., Platt D.* The aging liver: Structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age // *Gerontology.* – 2002. – V. 48, N 3. – P. 121–127. <https://doi.org/10.1159/000052829>
8. *De Spiegeleer B., Wynendaele E., Bracke N. et al.* Regulatory development of geriatric medicines: To GIP or not to GIP? // *Ageing Res. Rev.* – 2016. – V. 27. – P. 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.02.004>
9. *Bowie M. W., Slatum P. W.* Pharmacodynamics in older adults: a review // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2007. – V. 5, N 3. – P. 263–303. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.10.001>

10. *Shendre A., Parmar G. M., Dillon C. et al.* Influence of age on warfarin dose, anticoagulation control, and risk of hemorrhage // *Pharmacotherapy*. – 2018. – V. 38, N 6. – P. 588–596. <https://doi.org/10.1002/phar.2089>
11. *Pereira K. G., Peres M. A., Iop D. et al.* Polypharmacy among the elderly: A population-based study // *Rev. Bras. Epidemiol.* – 2017. – V. 20, N 2. – P. 335–344. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020013>
12. *Wastesson J. W., Morin L., Tan E. C. K. et al.* An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2018. – V. 17, N 12. – P. 1185–1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
13. *Osterberg L., Blaschke T.* Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 353, N 5. – P. 487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
14. *Jackevicius C. A., Mamdani M., Tu J. V.* Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes // *JAMA*. – 2002. – V. 288, N 4. – P. 462–467. <https://doi.org/10.1001/jama.288.4.462>
15. *Barat I., Andreasen F., Damsgaard E. M.* Drug therapy in the elderly: What doctors believe and patients actually do // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – V. 51, N 6. – P. 615–622. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01401.x>
16. *Van Riet-Nales D. A., Sundberg K., de Boer A. et al.* Developing patient-centric medicines for older people: Reflections from the draft EMA paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2020. – V. 86, N 10. – P. 2008–2013. <https://doi.org/10.1111/bcp.14530>
17. *Freeman M. K., White W., Iranikhah M.* Tablet splitting: A review of weight and content uniformity // *Consult. Pharm.* – 2012. – V. 27, N 5. – P. 341–352. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2012.341>
18. *Jukic P. N., Gagliardi C., Fagnani D. et al.* Home enteral nutrition therapy: Difficulties, satisfactions and support needs of caregivers assisting older patients // *Clin. Nutr.* – 2017. – V. 36, N 4. – P. 1062–1067. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.021>
19. *Kozeniecki M., Fritzhall R.* Enteral nutrition for adults in the hospital setting // *Nutr. Clin. Pract.* – 2015. – V. 30, N 5. – P. 634–651. <https://doi.org/10.1177/0884533615594012>
20. *Charlesworth C. J., Smit E., Lee D. S. et al.* Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010 // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – V. 70, N 8. – P. 989–995. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv013>
21. *Page S., Coupe A., Barrett A.* An industrial perspective on the design and development of medicines for older patients // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 512, N 2. – P. 352–354. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.008>
22. *Власенко І. О.* Вивчення прихильності до лікування пацієнтів із цукровим діабетом в Україні // *Фармац. журн.* – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 38–45. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.04>
23. *Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al.* Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis // *Am. J. Med.* – 2007. – V. 120, N 8. – P. 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>
24. *Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis // *Gastroenterology*. – 2014. – V. 146, N 2. – P. 392–400.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>
25. *Desai D., Wang J., Wen H. et al.* Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms // *Pharm. Dev. Technol.* – 2013. – V. 18, N 6. – P. 1265–1276. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.660699>
26. *Hanning S. M., Lopez F. L., Wong I. C. et al.* Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 512, N 2. – P. 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.017>
27. *Демчук М. Б., Мельник Ю. Я., Маланчук Н. В. та ін.* Вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості швидкокорозинних плівок каптоприлу // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 61–72. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.06>
28. *Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Маланчук Н. В.* Порівняльні дослідження асортименту лікарських плівок, що представлені на фармацевтичних ринках України, США та Польщі // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.02>

References

1. *Beuscart J. B., Pelayo S., Robert L. et al.* Medication review and reconciliation in older adults // *Eur. Geriatr. Med.* – 2021. – V. 12, N 3. – P. 499–507. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00449-9>
2. *Lopes L. C., Benko R., Oliveira M. G. et al.* Editorial: Evidence for assessing drug safety and drug use in older people // *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – P. 941813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.941813>
3. *Kim J., Parish A. L.* Polypharmacy and medication management in older adults // *Nurs. Clin. North Am.* – 2017. – V. 52, N 3. – P. 457–468. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>
4. *Hohl C. M., Dankoff J., Colacone A. et al.* Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department // *Ann. Emerg. Med.* – 2001. – V. 38, N 6. – P. 666–671. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.119456>
5. *Shehab N., Lovegrove M. C., Geller A. I. et al.* US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013–2014 // *JAMA.* – 2016. – V. 316, N 20. – P. 2115–2125. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16201>
6. *Furlan G., Caduff-Janosa P., Sottosanti L. et al.* Drug safety in geriatric patients: Current status and proposed way forward // *Drug Saf.* – 2020. – V. 43, N 9. – P. 853–866. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00949-w>
7. *Zeeh J., Platt D.* The aging liver: Structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age // *Gerontology.* – 2002. – V. 48, N 3. – P. 121–127. <https://doi.org/10.1159/000052829>
8. *De Spiegeleer B., Wynendaele E., Bracke N. et al.* Regulatory development of geriatric medicines: To GIP or not to GIP? // *Ageing Res. Rev.* – 2016. – V. 27. – P. 23–36. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.02.004>
9. *Bowie M. W., Slatum P. W.* Pharmacodynamics in older adults: a review // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2007. – V. 5, N 3. – P. 263–303. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.10.001>
10. *Shendre A., Parmar G. M., Dillon C. et al.* Influence of age on warfarin dose, anticoagulation control, and risk of hemorrhage // *Pharmacotherapy.* – 2018. – V. 38, N 6. – P. 588–596. <https://doi.org/10.1002/phar.2089>
11. *Pereira K. G., Peres M. A., Iop D. et al.* Polypharmacy among the elderly: A population-based study // *Rev. Bras. Epidemiol.* – 2017. – V. 20, N 2. – P. 335–344. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020013>
12. *Wastesson J. W., Morin L., Tan E. C. K. et al.* An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: A narrative review // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2018. – V. 17, N 12. – P. 1185–1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
13. *Osterberg L., Blaschke T.* Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 353, N 5. – P. 487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
14. *Jackevicius C. A., Mamdani M., Tu J. V.* Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes // *JAMA.* – 2002. – V. 288, N 4. – P. 462–467. <https://doi.org/10.1001/jama.288.4.462>
15. *Barat I., Andreasen F., Damsgaard E. M.* Drug therapy in the elderly: What doctors believe and patients actually do // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – V. 51, N 6. – P. 615–622. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01401.x>
16. *Van Riet-Nales D. A., Sundberg K., de Boer A. et al.* Developing patient-centric medicines for older people: Reflections from the draft EMA paper on the pharmaceutical development of medicines for use in the older population // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2020. – V. 86, N 10. – P. 2008–2013. <https://doi.org/10.1111/bcp.14530>
17. *Freeman M. K., White W., Iranikhah M.* Tablet splitting: A review of weight and content uniformity // *Consult. Pharm.* – 2012. – V. 27, N 5. – P. 341–352. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2012.341>
18. *Jukic P. N., Gagliardi C., Fagnani D. et al.* Home enteral nutrition therapy: Difficulties, satisfactions and support needs of caregivers assisting older patients // *Clin. Nutr.* – 2017. – V. 36, N 4. – P. 1062–1067. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.021>
19. *Kozeniecki M., Fritzhall R.* Enteral nutrition for adults in the hospital setting // *Nutr. Clin. Pract.* – 2015. – V. 30, N 5. – P. 634–651. <https://doi.org/10.1177/0884533615594012>
20. *Charlesworth C. J., Smit E., Lee D. S. et al.* Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010 // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2015. – V. 70, N 8. – P. 989–995. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv013>

21. Page S., Coupe A., Barrett A. An industrial perspective on the design and development of medicines for older patients // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 512, N 2. – P. 352–354. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.008>
22. Vlasenko I. O. Vychennia prykhylnosti do likuvannia patsiientiv iz tsukrovym diabetom v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2023. – T. 78, № 4. – S. 38–45. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.04>
23. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis // *Am. J. Med.* – 2007. – V. 120, N 8. – P. 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>
24. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 2014. – V. 146, N 2. – P. 392–400.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.052>
25. Desai D., Wang J., Wen H. et al. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms // *Pharm. Dev. Technol.* – 2013. – V. 18, N 6. – P. 1265–1276. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.660699>
26. Hanning S. M., Lopez F. L., Wong I. C. et al. Patient centric formulations for paediatrics and geriatrics: Similarities and differences // *Int. J. Pharm.* – 2016. – V. 512, N 2. – P. 355–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.03.017>
27. Demchuk M. B., Melnyk Yu. Ya., Malanchuk N. V. ta in. Vychennia vplyvu dopomizhnykh rechovyn na tekhnolohichni vlastyvoli shvydkorozchynnykh plivok kaptoprylu // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 2. – S. 61–72. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.22.06>
28. Demchuk M. B., Hroshovi T. A., Malanchuk N. V. Porivnialni doslidzhennia asortymentu likarskykh plivok, shcho predstavleni na farmatsevtichnykh rynkakh Ukrainy, SShA ta Polshchi // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 1. – S. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.02>

Надійшла до редакції 4 вересня 2024 р.

Прийнято до друку 14 жовтня 2024 р.

Електронна адреса для листування з авторами: ti.yermolenko@kpmi.edu.ua
(Єрмоленко Т. І.)