

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

## № 1-2

### ПОДІЇ, ФАКТИ

3 нагоди ювілею доктора фармацевтичних наук, професора Кабачної Алли Василівни..... 3

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

*Яковлева Л. В., Матяшова Н. О., Стальна О. В.* Аналіз асортименту та економічної доступності засобів, що впливають на структуру і мінералізацію кісток, представлених на фармацевтичному ринку України..... 5

*Яковлева Л. В., Бердник О. Г., Гуртякова А. О.* Аналіз асортименту, доступності й обсягів споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні..... 12

*Максимович Н. М., Мудрак І. Г., Заліська О. М.* Дослідження системи інформаційного забезпечення безпечної фармакотерапії при вагітності у світі..... 22

### ФАРМАКОЕКОНОМІКА

*Стасів Х.-О. Я., Заліська О. М.* Аналіз витрат та результатів допоміжних репродуктивних технологій у світі та Україні..... 32

### ОСВІТА

*Котвицька А. А., Живора Н. В., Овакімян О. С.* Мотивація отримання вищої фармацевтичної освіти студентів Національного фармацевтичного університету..... 41

### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

*Демченко С. А., Дудник А. Є., Бухтіарова Т. А., Бобкова Л. С., Демченко А. М.* Синтез та протипухлинні властивості похідних 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазадициклопента[cd]азулену..... 51

### ФАРМАКОЛОГІЯ

*Кава Т. В., Ядловський О. Є.* Особливості застосування методу Tail-flick у фармакологічних дослідженнях..... 61

*Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В., Сорокіна М. В., Алхалаф М. В.* Експериментальне обґрунтування вибору гіпоглікемічної дози сухого екстракту імбиру на нормоглікемічних щурах..... 68

## РЕЦЕНЗІЇ, КНИГИ

Концептуальні основи та принципи управління якістю лікарських засобів:  
забезпечення якості препаратів..... 78

УТОЧНЕННЯ..... 80

---

---

### *До відома авторів! Адреса редакції:*

**03057, м. Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кімната 205.  
Тел./факс (+38044) 536-13-37. E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua**

---

---

*Засновники журналу: Міністерство охорони здоров'я України, Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

**Журнал зареєстровано** 12 червня 2015 року, свідоцтво: КВ 21402-11202ПР.

**Мова видання:** українська.

Електронну версію журналу наведено на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання індексується Google Scholar. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 15. 03. 2018 р., протокол № 05; також Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті від 28. 02. 2018 р., протокол № 6.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1-2, січень-квітень, 2018. Науково-практичний рецензований журнал.

Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець

ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03040, м. Київ, вул. Васильківська, 14.

---

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

---

Здано до набору 02. 04. 2018 р. Підписано до друку 12. 03. 2018 р. Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0. Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 16019

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

---

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Ежена Потьє, 14, кім. 205. Тел./факс. (044) 536-13-37.

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <http://www.pharmjournal.info>

### З НАГОДИ ЮВІЛЕЮ ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА КАБАЧНОЇ АЛЛИ ВАСИЛІВНИ



Ім'я Алли Василівни Кабачної, доктора фармацевтичних наук, професора кафедри організації і економіки фармації НМАПО імені П. Л. Шупика широко відоме у фармації і медицині не тільки в Україні, а й далеко за її межами. Її тактовність та інтелігентність, сучасне мислення і постійне бажання наукового пошуку, скромність і неймовірна делікатність пригортають усіх, хто хоча б раз зустрівся з нею. Високий професіоналізм, цілеспрямованість, бажання завжди підставити своє плече допомоги здобули Аллі Василівні любов і пошану колег і друзів, лікарів, провізорів і фармацевтів.

Народилась Алла Василівна в м. Харкові в інтелігентній родині. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (нині Національний фармацевтичний університет). Потім були роки навчання у закладах вищої освіти за спеціальностями: «Маркетинг і менеджмент», «Практична психологія». Далі розпочалася професійна діяльність на різних посадах: заступника завідувача рецептурно-виробничого відділу центральної районної аптеки у м. Харкові (1971 р.); асистента кафедри (1975 р.); цільового аспіранта 1-го Московського медичного інституту (1977 р.); старшого викладача (1980 р.), доцента (1984 р.), завідувача кафедри економіки і організації фармації (1990 р.) Українського інституту удосконалення лікарів; завідувача кафедри економіки і управління промислової фармації й одночасно заступника директора ПКСФ Української фармацевтичної академії (1992–1995 рр.); керівника навчально-інформаційного центру ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»» (1996–2001 рр.); професора кафедри менеджменту та економіки в сімейній медицині ХМАПО (з 2001–2015 рр.); професора кафедри організації та економіки фармації НМАПО імені П. Л. Шупика (з 2015 р.).

Під керівництвом Алли Василівни захищено 6 кандидатських дисертацій. Наукова діяльність вміло поєднується з перспективним напрямом розвитку охорони здоров'я, а саме з впровадження формулярної системи у практику роботи закладів охорони здоров'я всіх рівнів надання медичної допомоги багатьох регіонів України в умовах впровадження Національного переліку основних лікарських засобів, а також розробки регіональних формулярів 16 областей України та м. Києва.

За ініціативи Алли Василівни проведена Перша (і готується друга) науково-практична конференція з міжнародною участю «Заклади охорони здоров'я і виробники лікарських засобів: Ефективне співробітництво у процесі медикаментозного забезпечення населення України».

Професор Кабачна Алла Василівна є автором більше 160 наукових праць, у тому числі у співавторстві 1 підручника «Менеджмент в охороні здоров'я» (2 видання), 4 навчально-методичних посібників, 5 інструктивно-методичних рекомендацій, 2 патентів на винахід, 4 свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір, щорічних довідників у формі «Регіонального формуляра лікарських засобів».

Алла Василівна бере активну участь у громадському житті фармацевтичної спільноти України, є багаторічним членом Спеціалізованих Вчених рад при

Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика і Національному фармацевтичному університеті, успішно працює у редакційних колегіях Міжнародного науково-практичного журналу «Рецепт» (Білорусь), «Фармацевтичного журналу», «Соціальної фармації».

Свій ювілей Алла Василівна Кабачна зустрічає у розквіті творчих сил, сповнена енергії, оптимізму, нових ідей та планів щодо реформування фармацевтичного сектора в охороні здоров'я України, удосконалення формулярної системи та оптимізації підготовки та перепідготовки медичних і фармацевтичних фахівців.

Алла Василівна користується великою повагою та авторитетом у співробітників кафедри, факультету, академії, науковців і практичних працівників фармацевтичної галузі України. Алла Василівна є прикладом для колег як творча, інтелігентна, доброзичлива, працездатна, віддана фармацевтичній справі людина високих професійних можливостей, широкого кола інтересів.

З нагоди ювілею бажаємо Аллі Василівні Кабачній ще багато років залишатися в авангарді наукових досліджень і педагогічної діяльності. Творчого довголіття Вам, хай життя приносить Вам радість, щастя і насолоду. Здоров'я Вам, життєвої енергії та нових звершень.

*Колектив Національної медичної академії післядипломної освіти  
імені П. Л. Шупика,  
редакція «Фармацевтичного журналу»*

## ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 615.1:615.281:614.27:615.036

Л. В. ЯКОВЛЄВА, д-р фарм. наук, проф., Н. О. МАТЯШОВА, канд. фарм. наук,  
О. В. СТАЛЬНА

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

### АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СТРУКТУРУ І МІНЕРАЛІЗАЦІЮ КІСТОК, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

**Ключові слова:** бісфосфонати, аналіз асортименту, соціально-економічна  
доступність, постменопауза, остеопороз, остеопенія

L. V. IAKOVLEVA, N. O. MATIASHOVA, O. V. STALNA

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

### ECONOMIC AVAILABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS, WHICH AFFECT ON STRUCTURE AND MINERALIZATION OF BONES ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

**Key words:** bisphosphonates, assortment analysis, socio-economic availability, postmenopausal,  
osteoporosis, osteopenia

«Безмовною епідемією» називають остеопороз: захворювання роками перебігає безсимптомно, кістки стають надмірно крихкими і ламаються навіть від звичайного незграбного руху. П'ятдесят відсотків жінок і двадцять відсотків чоловіків старше 50 років вже мають ознаки зниженої щільності кісткової тканини. Зі збільшенням кількості літніх людей відсоток хворих на остеопороз буде тільки рости [1].

Останні десятиліття проблема остеопорозу стала гострою для України в зв'язку з двома демографічними процесами: різким збільшенням у популяції людей похилого і старечого віку і, відповідно, кількості жінок в постменопаузальному періоді. На сьогодні частка населення України у віці 60 років і старше становить 23,1% (чоловіки – 18,1%, жінки – 27,3%).

Збільшується кількість хворих з остеопорозом і його ускладненнями [2, 3].

За даними Міжнародного Фонду остеопорозу (IOF) в Україні 7 млн. жінок в постменопаузі мають остеопороз або остеопенію, що становить 28% від загальної кількості жінок. Екстраполюючи дані досліджень, проведених у 2007–2008 рр. в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу, можна прогнозувати, що на остеопороз хребта страждають 2 млн., на остеопенію – 4,6 млн. жінок постменопаузального віку [3, 4].

Типовий для остеопорозу перелом, який зазвичай виникає у разі падіння з вертикального положення – перелом стегна. У цих випадках майже завжди потрібна госпіталізація і тривале хірургічне лікування. Сумна статистика – протягом перших 6 місяців після перелому шийки стегна помирає 20% хворих, інша частина хворих не може пересуватися без сторонньої допомоги і втрачає здатність до самообслуговування [5].

Рання діагностика і своєчасно вжиті лікувально-профілактичні заходи можуть знизити кількість виражених клінічних ознак, зменшити фінансові витрати держави на вирішення серйозних наслідків захворювання та підвищити якість життя хворих на остеопороз.

На підставі результатів клінічних досліджень по попередженню переломів у жінок із підвищеним ризиком остеопорозу бісфосфонати було затверджено як терапія першої лінії при веденні пацієнток з остеопорозом. Бісфосфонати гальмують кісткове ремоделювання, що зумовлює зниження ризику остеопорозу і пов'язаних з ним переломів впродовж 10 років використання [5, 6]. У зв'язку з вищезазначеним, метою цього дослідження є аналіз асортименту та економічної доступності на українському фармацевтичному ринку бісфосфонатів протягом 2014–2016 рр.

© Колектив авторів, 2018

## Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту лікарських засобів здійснювали протягом 2014–2016 рр. за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «PharmExplorer» компанії «Моріон» [7]. Для аналізу соціально-економічної доступності бісфосфонатів розраховували показник адекватності платоспроможності (Ca.s.), який показує частку заробітної плати, що витрачається на придбання однієї упаковки лікарського засобу (ЛЗ). Значення величини середньої заробітної плати в Україні за досліджувані роки знаходили на сайті [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua). Усі препарати за торговими найменуваннями (ТН) групи бісфосфонатів було розділено на три категорії: високодоступні, значення показника адекватності платоспроможності (Ca.s.) яких було менше 5%, середньодоступні (Ca.s. більше 5% і менше 15%) і малодоступні (Ca.s. більше 15%) [8].

## Результати дослідження та обговорення

За міжнародною класифікацією АТС засоби, що застосовують для лікування захворювань кісток, належать до групи M05. За хімічною структурою бісфосфонати поділяють на 2 групи – ті, що не містять азот (прості бісфосфонати) і азотовмісні (амінобісфосфонати). До простих бісфосфонатів відносять етідронат, клодронат і тілудронат. До групи амінобісфосфонатів відносять алендронат, ібандронат, ризедронат і золедронова кислота.

Під час аналізу фармацевтичного ринку України за період із 2014 р. по 2016 р. було встановлено 10 міжнародних непатентованих назв (МНН). У 2014 р. було нараховано 41 ТН, із яких 9 ТН вітчизняного виробництва та 32 ТН іноземного виробництва. В 2015 р. – 44 ТН, із яких 11 ТН вітчизняного виробництва та 33 ТН іноземного виробництва. В 2016 р. – 40 ТН, із яких 12 ТН вітчизняного виробництва та 28 ТН іноземного виробництва (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Аналіз асортименту лікарських засобів на фармацевтичному ринку України у 2014–2016 рр.

№ з/п	МНН	Кількість ТН			Співвідношення іноз./вітч.			Діапазон цін, грн. min/max		
		2014	2015	2016	2014	2015	2016	2014	2015	2016
1	M05BA02 Кислота клодронова	3	2	1	3/0	2/0	1/0	610,14–1732,37	1920–2522,08	2580,43
2	M05BA03 Кислота памідронова	7	8	8	7/0	7/1	6/2	621,87–1744,12	399,50–2162,47	425,13–1491,81
3	M05BA04 Кислота алендронова	4	3	3	3/1	2/1	2/1	73,15–149,83	98,74–169,70	100,22–182,80
4	M05B A06 Кислота ібандронова	5	5	5	5/0	5/0	5/0	402,30–2411,35	454,69–3461,38	467,39–3719,30
5	M05B A07 Кислота ризедронова	2	2	2	2/0	2/0	2/0	104,83–156,68	147,28–231,69	163,18–254,23
6	M05B A08 Кислота золедронова	10	12	12	7/3	8/4	8/4	1303,17–6652,78	688,56–7010,50	602,49–8222,25
7	M05B B05 Кислота алендронова, колекальци-ферол	1	1	0	1/0	1/0	0	242,98	194,41	0
8	M05B X03 Стронція ранелат	2	4	2	2/0	4/0	2/0	412,03–424,95	124,25–485,95	422,02–445,63
9	M05B X04 Денозумаб	4	4	4	0/4	0/4	0/4	2473,70–4163,55	3640,97–5797,80	4032,61–6497,91
10	M05B X10 Інші засоби	3	3	3	2/1	2/1	2/1	35,87–249,74	44,39–489,23	48,55–410,81
Всього		41	44	40	32/9	33/11	28/12			



Діапазон цін у 2016 р. коливався від 100,22 грн. до 8 222,25 грн. за упаковку. Найдешевшим препаратом у 2016 р. був Алендра®, Кусум Фарм ООО (Україна, Київ), табл. 70 мг, блістер, № 4, а найдорожчим – Акласта, Novartis Pharma (Швейцарія), р-н д/ інф., 5 мг/100 мл, фл. 100 мл, № 1.

Акласта – це лікарський засіб на основі золедронової кислоти, що належить до нового класу високоефективних бісфосфонатів із вибірковою дією на кісткову тканину. Препарат інгібує резорбцію кісткової тканини, яка опосередкована остеокластами. Селективна дія бісфосфонатів на кісткову тканину ґрунтується на високій спорідненості до мінералізованої кісткової тканини, але точний молекулярний механізм, що забезпечує інгібування активності остеокластів, досі залишається нез'ясованим [3, 9].

Препарат Алендра належить до групи алендронової кислоти. Рівень доказовості досліджень, в яких вивчали ефективність алендронату відносно переломів хребта і стегна у жінок в постменопаузі, належить до категорії А. У жінок в ранній менопаузі з ризиком розвитку остеопорозу алендронат збільшує або підтримує мінеральну щільність кістки в поперековому відділі хребта і шийці стегна. Клінічні вивчення засвідчили, що трирічне застосування алендронату призводило до збільшення кісткової маси в хребцях на 8%; дещо менше кісткова маса наростала в шийці стегнової кістки. Збільшення маси кісткової тканини поєднувалось із зниженням частоти переломів хребців на 50% [9, 10].

Препарати на основі стронцію ранелату представлені тільки одним імпорнтним виробником. Стронцію ранелат має подвійну дію на кістковий метаболізм – одночасно стимулює утворення і пригнічує резорбцію кістки.

Різностямована дія стронцію ранелата розузгоджує процеси ремоделювання кісткової тканини, що призводить до поліпшення кісткової структури, збільшення кісткової маси і міцності кістки.

Гістоморфометричні дослідження зразків кісткової тканини, отримані після 5 років лікування, підтвердили позитивний вплив стронцію ранелата на мікроархітектуру кісткової тканини у жінок з остеопорозом постменопаузи.

Проведені клінічні дослідження III фази SOTI і TROPOS показали ефективність і переваги стронцію ранелата в лікуванні остеопорозу постменопаузи. Застосування ранелата стронцію в дозі 2 г/день впродовж 5 років дало змогу вирішити головне завдання – зниження ризику як вертебральних, так і всіх не-вертебральних переломів. Стронцію ранелат до кінця 3 року лікування знижує ризик розвитку переломів хребців на 49% і на 36% – ризик розвитку переломів шийки стегна (у групі пацієток підвищеного ризику, старших за 74 роки); ефективність залишається достовірною впродовж усіх п'яти років спостереження [3, 11, 12].

Надалі з метою аналізу фінансової доступності бісфосфонатів були розраховані показники адекватності платоспроможності всіх ТН бісфосфонатів, представлених на фармацевтичному ринку протягом 2014–2016 рр. Для проведення аналізу для кожного препарату був порахований стандартний курс лікування бісфосфонатами з використанням добової дози препарату (залежно від діючої речовини) і місячного курсу лікування. Низький показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) до 5% забезпечує доступність препаратів і гарантує їх споживання в умовах низької платоспроможності населення (табл. 2).

**Підсумкові результати показників доступності  
препаратів групи бісфосфонатів**

МНН	% ТН за показником Ca.s			
		2014	2015	2016
M05BA04 Кислота алендроновна	Високодоступні	100	100	100
	Середньодоступні	–	–	–
	Малодоступні	–	–	–
M05B A06 Кислота ібандроновна	Високодоступні	–	–	–
	Середньодоступні	66,67	66,67	66,67
	Малодоступні	33,33	33,33	33,33
M05BA07 Кислота ризедронова	Високодоступні	100	50	50
	Середньодоступні	–	50	50
	Малодоступні	–	–	–
M05BA08 Кислота золедроновна	Високодоступні	–	–	–
	Середньодоступні	–	–	–
	Малодоступні	100	100	100
M05B B05 Кислота алендроновна, кальцій і колекальциферол	Високодоступні	100	100	–
	Середньодоступні	–	–	–
	Малодоступні	–	–	–
M05BX03 Стронцію ранелат	Високодоступні	–	–	–
	Середньодоступні	100	75	100
	Малодоступні	-	25	–
M05BX04 Денозумаб	Високодоступні	–	–	–
	Середньодоступні	–	–	–
	Малодоступні	100	100	100
M05BX10 Інші засоби	Високодоступні	–	–	–
	Середньодоступні	33,33	33,33	33,33
	Малодоступні	66,67	66,67	66,67

Встановлено, що у 2014 р. до високодоступних препаратів (для яких Ca.s. менше 5%) належали 100% препаратів кислоти алендронової, ризедронової та препарати кислоти алендронової, кальцій і колекальциферол. У 2015 р. до високодоступних препаратів належали всі препаратів на основі кислоти алендронової та комплексні препарати на основі кальцію і колекальциферолу та 50% препаратів кислоти ризедронової.

У 2016 р. до високодоступних препаратів належали 100% препаратів кислоти алендронової та 50% препаратів кислоти ризедронової. Отже, препарати кислоти алендронової були високодоступними за весь період дослідження. До середньодоступних з 2014 р. по 2016 р. було віднесено 66,67% препаратів кислоти ібандронової, у 2015 р. та 2016 р. – 50% препаратів кислоти ризедронової, у 2014 р. та 2016 р. – 100% та у 2015 р. – 75% препаратів стронцію ранелату. До низькодоступних було віднесено меншу кількість препаратів, в період з 2014 р. по 2016 р. цю групу на 100% склали препарати кислоти золедронової та денозумаб. Отже, зазначена динаміка показників адекватності платоспроможності показала, що препарати бісфосфонатів у своїй більшості є високодоступними для всіх категорій населення.



Препарати на основі кислоти ібандронової представлені як середньодоступними, так і малодоступними ЛЗ. Ібандронат – високоактивний азотовмісний бісфосфонат. Селективна дія ібандронової кислоти на кісткову тканину зумовлена її високою спорідненістю до гідроксіапатиту, що становить мінеральний матрикс кістки. Ефективність і безпека препарату доведені в тривалих подвійних сліпих плацебоконтрольованих дослідженнях (рівень доказовості А) [12, 13].

### **Висновки**

1. Отримані дані свідчать про те, що засоби, які впливають на структуру і мінералізацію кісток та використовуються для лікування постменопаузального остеопорозу, представлені на ринку в широкому асортименті. Протягом досліджуваного періоду (2014–2016 рр.) на ринку було 10 МНН ЛЗ, на основі яких було представлено 41, 44 та 40 ТН відповідно по рокам. Ціни на них коливалися від низьких до високих, що дає змогу індивідуально підбирати препарат з урахуванням діючих компонентів, форми випуску та його вартості. Український ринок насичений як вітчизняними, так й іноземними препаратами.

2. Аналіз економічної доступності бісфосфонатів свідчить, що переважна кількість із них на курс лікування протягом 1 місяця є доступною для всіх категорій населення. Тільки препарати на основі золедроновної кислоти та денозумабу є малодоступними для населення. У 2016 р. до високодоступних препаратів належали 100% препаратів кислоти алендроновної та 50% препаратів кислоти ризедронової. Отже, препарати кислоти алендроновної були високодоступними за весь період дослідження. До середньодоступних з 2014 р. по 2016 р. було віднесено 66,67% препаратів кислоти ібандронової, у 2015 р. та 2016 р. – 50% препаратів кислоти ризедронової, у 2014 і 2016 р. – 100% та у 2015 р. – 75% препаратів стронцію ранелату. До низькодоступних було віднесено меншу кількість препаратів, у період з 2014 р. по 2016 р. цю групу на 100% склали препарати кислоти золедроновної та денозумабу.

### **Список використаної літератури**

1. *Пасиешвили Л. М.* Остеопороз–безмолвний костный «вор» // Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 19–23.
2. *Алексеева Л. И.* Алендронат в лечении остеопороза // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 71–75.
3. *Беловол А. Н., Князькова И. И.* Бисфосфонаты в лечении остеопороза // Клини. фармакология и терапия. – 2014. – № 23 (5). – С. 75–79.
4. *Rizzoli R.* Atlas of postmenopausal osteoporosis. – Current Medicine Group, 2005. – P. 25–90.
5. *Зоткин Е. Г., Хурцилава О. Г., Сафонова Ю. А.* Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Остеопороз». – 2012. – С. 26–32.
6. *Шварц Г. Я.* Фармакотерапия остеопороза. – М.: МИА, 2002. – С. 57–72.
7. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: НТТ: //pharmbase.com.ua/poisk/
8. *Герасимова О. О., Красюк А. А.* Аналіз асортименту та доступності лікарських засобів, що використовуються в схемах антихелікобактерної терапії, на фармацевтичному ринку України // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтиці. – 2017. – № 2 (50). – С. 54–62.
9. *Shina Y., Engebretsen L., Iwasa J. et al.* Use of bisphosphonates for the treatment of stress fractures in athletes // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2011. – N 17 (5). — P. 542–550.

10. Povoroznyuk V. V., Dzerovich N. I., Karasevskaya T. A. Bone mineral density in Ukrainian women of different age // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – V. 1119. – P. 243–252.
11. Ярмолинская М. И. Постменопаузальный остеопороз. Клиника, диагностика, профилактика, лечение. Уч. пособие. – М.: Из-во «Серебряные нити», 2014. – 60 с.
12. Лесняк О. М., Закроева А. Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности // *Лечащий врач.* – 2012. – № 7. – С. 94–99.
13. Imaz I., Zegarra P., Gonzalez-Enriquez J. et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* – 2010. – V. 21. – P. 1943–1951.

Надійшла до редакції 20 лютого 2018 року.

Л. В. Яковлева, Н. А. Матяшова, Е. В. Стальная

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТРУКТУРУ И МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** бисфосфонаты, анализ ассортимента, социально-экономическая доступность, постменопауза, остеопороз, остеопения

#### А Н Н О Т А Ц И Я

В последние десятилетия проблема остеопороза стала острой для Украины, это связано с резким увеличением в популяции пожилых людей и, соответственно, количества женщин в постменопаузе. В настоящее время доля населения Украины в возрасте 60 лет и старше составляет 23,1% (мужчины – 18,1%, женщины – 27,3%). В связи с этим, увеличивается число больных с остеопорозом и его осложнениями. На основании проведенных статистических данных актуальным являлось проведение анализа ассортимента лекарственных средств, влияющих на структуру и минерализацию костей из группы бисфосфонатов.

Анализ проводили в течение 2014–2016 годов по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «PharmExplorer». Для анализа социально-экономической доступности бисфосфонатов рассчитывали показатель адекватности платежеспособности.

При анализе фармацевтического рынка Украины за период с 2014 по 2016 год было установлено 10 международных непатентованных названий. В 2014 году рынок Украины был представлен 41 торговым названием, из которых 9 – отечественного производства и 32 – иностранного производства. В 2015 году – 44 торговых названия, из которых 11 – отечественного производства и 33 – иностранного производства. В 2016 году – 40 торговых названий, из которых 12 – отечественного производства и 28 – иностранного производства.

Полученные данные свидетельствуют о том, что препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей, представлены на рынке в широком ассортименте. В течение исследуемого периода (2014–2016 годов) на рынке было 10 международных непатентованных названий лекарственных средств, на основе которых представлено 41, 44 и 40 торговых названий соответственно по годам. Анализ экономической доступности бисфосфонатов показал, что подавляющее количество из них на курс лечения в течение 1 месяца доступно для всех категорий населения. Только препараты на основе золедроновой кислоты и деносумаба являются малодоступными для населения. В 2016 г. к высокодоступным препаратам относились 100% препаратов кислоты алендроновой и 50% препаратов кислоты ризедоновой.

L. V. Iakovlieva, N. O. Matiashova, O. V. Stalna

National Pharmaceutical University, Kharkiv

## ECONOMIC AVAILABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS, WHICH AFFECT ON STRUCTURE AND MINERALIZATION OF BONES ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

**Key words:** bisphosphonates, assortment analysis, socio-economic availability, postmenopausal, osteoporosis, osteopenia

### ABSTRACT

In recent decades, the problem of osteoporosis has become acute for Ukraine in connection with two demographic processes: a sharp increase in the population of the elderly and senile age and, correspondingly, the number of women in postmenopausal women. At present, the share of the population of Ukraine at the age of 60 years and older is 23.1% (men – 18.1%, women – 27.3%). The number of patients with osteoporosis and its complications is increasing. In connection with this, an analysis of the assortment of medicines affecting the structure and mineralization of bones (bisphosphonates) was carried out.

The analysis was conducted during 2014–2016 according to the analytical system of research of the pharmaceutical market «RharmExplorer». For the analysis of socio-economic accessibility of bisphosphonates, an indicator of adequacy of solvency was calculated.

In the analysis of the pharmaceutical market in Ukraine the period from 2014 to 2016, 10 INN were installed. In 2014, the market of Ukraine was represented by 41 TN, of which 9 TN of domestic production and 32 TN of foreign production. In 2015, there are 44 TNs, of which 11 TN of domestic production and 33 TN of foreign production. In 2016, there are 40 TNs, of which 12 TN of domestic production and 28 TN of foreign production.

The obtained data testify that preparations influencing the structure and mineralization of bones are represented on the market in a wide range. During the study period 2014–2016, there were 10 INN drugs on the market, on the basis of which 41, 44 and 40 TNs were represented by years respectively. Analysis of economic accessibility of bisphosphonates showed that the vast majority of them for a course of treatment for 1 month is available for all categories of the population. Only preparations based on zoledronic acid and denzomab are not readily available to the public. In 2016, 100% of alendron acid preparations and 50% of risedron acid preparations were classified as highly available preparations.

*Електронна адреса для листування з авторами: [feknfau@ukr.net](mailto:feknfau@ukr.net)*

## **АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ДОСТУПНОСТІ Й ОБСЯГІВ СПОЖИВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** антигістамінні лікарські засоби, асортимент, доступність, обсяги споживання

---

L.V. IAKOVLIEVA, O. G. BERDNIK, A. O. GURTYAKOVA

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **ANALYSIS OF ASSORTMENT AND VOLUMES OF CONSUMPTION OF ANTIHISTAMIN PREPARATIONS IN UKRAINE**

**Key words:** antihistamines, assortment, pharmacoeconomic availability, consumption volume

---

Алергійні захворювання займають лідируючі позиції в структурі хвороб людини за соціально-економічним збитком, впливом на рівень здоров'я та якість життя пацієнтів. Як показали дослідження, за останні 30 років поширеність алергійних захворювань кожні 10 років подвоюється. Згідно з даними ВООЗ, в даний час близько 5% дорослого населення планети та 15% дитячого страждають на алергійні захворювання. Одним із найпоширеніших алергійних захворювань є алергічний риніт, за даними різних авторів його поширеність серед населення досягає 10–35% [1, 2].

В основі алергійних захворювань лежить IgE-опосередкована реакція запалення, що має загальну патогенетичну природу, а отже, і загальні принципи терапії. Численні медіатори запалення (гістамін, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни) сприяють розвитку хронічного алергічного запалення і підтримують його клінічні прояви. При цьому основним медіатором алергічного запалення залишається гістамін, з яким пов'язані такі біохімічні ефекти, як підвищення накопичення цГМФ, посилення хемотаксису нейтрофілів та еозинофілів, збільшення синтезу простагландинів, гальмування міграції еозинофілів. У свою чергу, це призводить до розвитку клінічних ефектів: скорочення гладкої мускулатури бронхів і кишечника, спазму судин малого кола кровообігу, підвищення секреції слизових залоз носа та решти дихальних шляхів, посилення секреції парієтальними клітинами шлунка соляної кислоти. Таким чином, клінічні прояви алергічної реакції безпосередньо зумовлені дією гістаміну на H1-гістамінові рецептори [3]. Для лікування алергійних захворювань використовують антигістамінні лікарські засоби (ЛЗ) – H1-гістаміноблокатори, дія яких опосередкована їх взаємодією з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин і органів. Ці засоби залежно від часу створення прийнято поділяти на три покоління.

До групи антигістамінних ЛЗ I покоління належать: дифенгідрамін (димедрол), хлорфенірамін (супрастин), прометазин (піпольфен), клемастин (тавегіл), ципрогептадин (перитол), мебгідролін (діазолін), диметиндену малеат (феністил), хіфенадин (фенкарол), яким притаманий седативний ефект, а деякі ЛЗ цієї групи (наприклад доксиламін) використовують як снодійні засоби. Лікарські засоби I покоління (хлорфенірамін, дифенгідрамін, прометазин) мають виражену антихолінергічну дію, внаслідок чого виникають психомоторні розлади. Усі ЛЗ I покоління потенціюють дію седативних і снодійних ЛЗ, наркотичних і ненаркотичних аналгетиків, інгібіторів MAO, а також алкоголю. За рахунок безлічі точок прикладення антигістамінні ЛЗ I покоління спричиняють виражену сухість слизових оболонок порожнини рота, носоглотки, бронхів, розлади сечовипускання, погіршення зору [3].

© Колектив авторів, 2018

Антигістамінні ЛЗ I покоління мають досить короткий період напіввиведення, що збільшує кратність їх прийому до 3–4 разів на добу. Також одним із їх недоліків є зниження терапевтичної активності при прийомі більш ніж 7–10 днів, що обмежує їх застосування у разі лікування хронічної алергійної реакції, а також використання з профілактичною метою. Однак антигістамінні ЛЗ I покоління є препаратами вибору у разі лікування гострих алергійних станів, оскільки за парентерального введення починають діяти значно швидше, ніж пероральні засоби інших поколінь [3].

Антигістамінні засоби II покоління (астемізол, лоратадин, ебастин, акривастин, цетиризин) мають високу специфічність і спорідненість до H1-гістамінових рецепторів за відсутності впливу на серотонінові й M-холінорецептори, швидкий початок клінічного ефекту (через 30–60 хв) і тривалий період дії (24–48 год). Вони клінічно ефективніші, не сприяють збільшенню маси тіла, мають менш виражений седативний ефект, а отже, не впливають на когнітивні функції у хворих, насамперед це стосується лоратадину. Антигістамінні ЛЗ II покоління значно рідше спричинюють небажані побічні дії з боку ЦНС [4]. Недоліком деяких із цих засобів (терфенадину і астемізолу) є можливість розвитку важких серцевих шлуночкових аритмій через подовження інтервалу QT, особливо у разі комбінації з макролідами і деякими протигрибковими засобами через потребу додаткового метаболізму в печінці системою цитохрому P450. Значною перевагою цієї групи ЛЗ порівняно з ЛЗ I покоління є відсутність тахіфілаксії, що дає змогу продовжити їх прийом на період до одного місяця [3].

До антигістамінних засобів III покоління належать фексофенадин (Телфаст) і дезлоратадин (Еріус), які дуже швидко блокують H1-гістамінові рецептори. Для них характерна відсутність кардіотоксичної дії, седативних і психомоторних реакцій, тахіфілаксії, біотрансформація лише незначної частини прийнятого ЛЗ, а в остаточному підсумку – виразна клінічна ефективність. Обидва ЛЗ приймають незалежно від прийому їжі, їх ефект розвивається вже протягом перших 24 год [3, 4].

Незважаючи на те, що алергійні захворювання давно відомі в медицині, у сучасному світі проблеми, пов'язані з питаннями діагностики, профілактики й особливо якісної терапії алергопатологій, залишаються досить актуальними.

**Мета** дослідження – аналіз асортименту антигістамінних ЛЗ на фармацевтичному ринку України, визначення доступності для споживачів за показником Ca.s. та їх обсягів споживання за АТС/DDD-методологією протягом 2014–2017 рр.

У статті проаналізовано асортимент антигістамінних ЛЗ на фармацевтичному ринку України, розраховані обсяги їх споживання і показники адекватності платоспроможності (Ca.s.) населення України відносно цієї групи препаратів за чотири роки (2014–2017 рр.), що дає змогу оцінити їх доступність для населення та відслідковувати динаміку досліджуваних показників.

### **Матеріали та методи дослідження**

Представлені на фармацевтичному ринку України антигістамінні лікарські засоби аналізували за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фарм-стандарт» компанії «МОРІОН» [5]. Як показник соціально-економічної доступності антигістамінних ЛЗ був розрахований показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) за формулою:

$$\text{Ca.s.} = P / \text{Wa.w.} \cdot 100\%, \quad (1)$$

де Ca.s. є показником платоспроможності населення, що фактично характеризує доступність ЛЗ;

P – середньозважена ціна однієї упаковки ЛЗ у рік;

Wa.w. – середня заробітна плата за рік.



У цій роботі показник доступності Ca.s. представлений як частка середньої заробітної плати у відсотках, необхідна для придбання однієї упаковки антигістамінного ЛЗ [6]. Значення величини середньої заробітної плати в Україні за досліджувані роки знаходили на сайті: [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua) [7].

За визначеними показниками доступності антигістамінних ЛЗ останні були розподілені на високодоступні, середньодоступні, малодоступні. Високодоступні ЛЗ – Ca.s. < 5%; середньодоступні – 5% < Ca.s. < 15%; малодоступні – Ca.s. > 15%.

Об'єми споживання антигістамінних ЛЗ досліджували за допомогою рекомендованої ВООЗ АТС/DDD-методології, яка застосовує класифікаційну систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) та одиницю виміру DDD (Defined Daily Dose), яка є визначеною добовою дозою в грамах [2, 8]. Метод застосовують для моніторингу споживання ЛЗ, які становлять особливий інтерес для суспільства з точки зору серйозних медико-соціальних та економічних наслідків їх нераціонального застосування. Для розрахунку обсягів споживання антигістамінних ЛЗ використано показник DDDs на 1 000 жителів на день (DDD/1 000 жителів/день). Відомості про величини DDD отримані на сайті ВООЗ: [www.who.int/countries/ukr](http://www.who.int/countries/ukr). DDDs – це кількість визначених середніх добових доз (DDD), які спожиті хворими на певній території (у конкретному регіоні, закладі охорони здоров'я) за певний період (місяць, квартал, рік). У цьому дослідженні розрахунки здійснювали за кожний рік протягом 4-х років.

### **Результати дослідження та обговорення**

Антигістамінні ЛЗ системного застосування (за міжнародною АТС-класифікацією належать до групи R 06) представлені на фармацевтичному ринку України в широкому асортименті – 17 МНН, на основі яких за досліджуваний період (2014–2017 рр.) представлено 150–172 ТН. У 2014 р. було нараховано 172 ТН, із яких 83 ТН вітчизняного виробництва та 89 ТН іноземного виробництва. У 2015 р. – 159 ТН, із яких 78 ТН вітчизняного виробництва та 81 ТН іноземного виробництва. У 2016 р. – 150 ТН, із яких 75 ТН вітчизняного виробництва та 75 ТН іноземного виробництва. В 2017 р. – 160 ТН, із яких 78 ТН вітчизняного виробництва та 82 ТН іноземного виробництва.

Серед представлених антигістамінних ЛЗ майже в однаковому співвідношенні препарати як вітчизняного, так і іноземного виробництва. Близько 47% наявних ТН виробляють в Україні. Серед найпоширеніших зарубіжних виробників на ринку України представлені ЛЗ виробництва: Індії (21 ТН), Швейцарії (17 ТН), Великої Британії (11 ТН), Угорщини (10 ТН), Польщі (8 ТН), Ізраїля (7 ТН), Турції (6 ТН), Латвії (4 ТН), Бельгії (3 ТН), Німеччини та США (по 2 ТН), Канади (1 ТН) та ін.

Перші рейтингові позиції за кількістю ТН займають такі групи МНН: лоратадин (протягом 4 років кількість ТН знизилася з 35 до 29); дезлоратадин (протягом 4 років кількість ТН зросла від 26 до 30); левоцетиризин (збільшилася кількість ТН від 24 до 29 ТН) (табл. 1).

Спостерігається збільшення на українському фармацевтичному ринку кількості ТН із групи III покоління антигістамінних засобів (протягом 4 років кількість ТН зросла від 44 до 69 ТН). Це свідчить про тенденції осучаснення антигістамінного лікування з уникненням більшості побічних ефектів ЛЗ I та II поколінь, споживання яких поступово зменшилося за 4 роки (із 49 до 43 ТН I покоління та з 57 до 47 ТН II покоління відповідно) (табл. 1).

Аналіз асортименту ЛЗ антигістамінної дії за формою випуску свідчить, що питома вага таблеток у 2017 р. є найбільшою та становить 51,55%, сиропів – 17,53%, розчини для ін'єкцій і порошки (по 7,22%) займають третю позицію.



Аналіз асортименту антигістамінних лікарських засобів ситемного застосування (R06)

№ з/п	МНН 2014	Кількість ТН					Співвідношення вітч.ТН/іноз.ТН					Діапазон цін мін/маж		
		2014	2015	2016	2017	2017	2016	2015	2014	2015	2016	2017		
<b>I покоління</b>														
1	R06A B03 Диметинден	1	1	1	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	82,27	139,57	129,89	135,54
2	R06A C03 Хлоропірамін	7	5	5	5	5/2	3/2	3/2	3/2	8,03-62,26	19,42-85,67	23,96-76,13	24,42-79,93	
3	R06A X15 Мебгидролін	9	10	10	12	9/0	10/0	10/0	12/0	2,48-12,09	4,51-16,33	5,48-21,46	5,81-17,39	
4	R06A X17 Кетопіфен	9	10	8	8	7/2	8/2	6/2	7/1	2,24-15,99	3,61-25,25	4,43-29,45	4,76-26,83	
5	R06A A02 Дифенгідрамін	13	7	6	6	13/0	7/0	6/0	6/0	1,65-11,09	3,52-15,82	7,80-16,53	8,56-19,60	
6	R06A A04 Клемастин	2	2	2	2	0/2	0/2	0/2	0/2	47,94-51,22	84,80-100,99	91,06-107,62	85,20-104,38	
7	R06A A09 Доксиламін	5	5	5	5	5/0	5/0	5/0	5/0	15,29-64,47	18,68-134,27	18,70-150,05	19,78-162,69	
8	R06A X31 Хіфенадин	2	3	3	3	0/2	0/3	0/3	0/3	41,34-60,26	77,37-223,12	84,03-232,13	84,68-233,07	
9	R06A X32 Секвифенадин	1	1	1	1	0/1	0/1	0/1	0/1	102,48	190,29	214,37	218,05	
<b>II покоління</b>														
10	R06A E07 Цетиризин	21	19	14	15	1/20	1/18	1/13	1/14	11,92-78,99	24,05-148,09	46,33-132,58	27,44-359,36	
11	R06A X29 Біластин	0	2	2	2	0	0/2	0/2	0/2	0	89,03-251,67	96,89-273,57	104,38-294,32	
12	R06A X02 Ципрогептадин	1	2	1	1	0/1	0/2	0/1	0/1	58,68	88,75	84,33	89,22	
13	R06A X13 Лоратадин	35	28	27	29	22/13	19/9	19/8	20/9	2,30-97,19	5,5-172,23	6,01-138,93	6,06-128,29	
<b>III покоління</b>														
14	R06A E09 Левоцетиризин	24	24	27	29	5/19	5/19	7/20	7/22	18,09-173,45	18,77-227,42	17,28-250,97	19,57-318,37	
15	R06A X26 Фексофенадин	14	8	9	10	0/14	0/8	0/9	0/10	23,00-165,10	63,29-320,80	43,96-325,11	43,96-383,29	
16	R06A X27 Дезлоратадин	26	30	28	30	15/11	19/11	18/10	17/13	19,57-212,42	23,36-321,60	20,56-282,57	19,28-567,63	
<b>Всього (за 3 поколіннями)</b>		<b>170</b>	<b>157</b>	<b>149</b>	<b>159</b>	<b>82/88</b>	<b>77/80</b>	<b>75/74</b>	<b>78/81</b>	<b>1,65-212,42</b>	<b>3,52-321,60</b>	<b>4,43-325,11</b>	<b>4,76-567,63</b>	
17	R06A X33 Ргені ЛЗ із антигіст. дією	2	2	1	1	1/1	1/1	0/1	0/1	54,78-81,14	50,99-144,71	151,67	168,04	
<b>Всього (по групі R06)</b>		<b>172</b>	<b>159</b>	<b>150</b>	<b>160</b>	<b>83/89</b>	<b>78/81</b>	<b>75/75</b>	<b>78/82</b>	<b>1,65-212,42</b>	<b>3,52-321,60</b>	<b>4,43-325,11</b>	<b>4,76-567,63</b>	

Залежно від виробника ціни варіювали від низьких до високих, а саме діапазон цін від 1,65 грн. (Димедрол, Луганський ХФЗ ВАТ, Луганськ, Україна, табл. 50 мг, блістер, № 10) до 212,43 грн. (Еріус®, Bayer Consumer Health, Швейцарія, табл. в/плівк. обол. 5 мг, блістер, № 30) у 2014 р. та від 4,76 грн. (Кетотифен, Лекхім ПАТ Київ, Україна, табл. 0,001 г, блістер, в пачці, № 10) до 567,63 грн (Еріус®, Bayer Consumer Health, Швейцарія, табл. в/плів. обол. 5 мг, блістер, № 30) у 2017 р., що давало можливість індивідуального вибору ЛЗ із урахуванням діючих компонентів, лікарської форми і ціни протягом всього періоду дослідження.

Оскільки витрати на лікування більшості алергійних захворювань в нашій країні пацієнт оплачує з власних коштів, цінова доступність якісного ЛЗ має велике значення. За розрахованими значеннями показника Ca.s встановлено, що антигістамінні ЛЗ для населення України протягом усіх чотирьох років представлені переважно високодоступними ТН. Тільки незначна частина ЛЗ є середньодоступними: 14,29% із препаратів фексофенадіна та 3,22% із препаратів дезлоратадіна. Низький показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) до 5% підтверджує доступність ЛЗ групи R06 і гарантує їх споживання в умовах низької платоспроможності населення.

На останньому етапі досліджували обсяги споживання антигістамінних ЛЗ, результати наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Обсяги споживання антигістамінних лікарських засобів  
(DDD<sub>s</sub>/1 000 жителів/день)**

АТС код/МНН	Роки			
	2014	2015	2016	2017
R06A B03 Діметинден	0,09	0,08	0,06	0,09
R06A C03 Хлоропірамін	0,22	0,19	0,23	0,15
R06A X15 Мебгідролін	1,38	1,28	1,25	1,23
R06A X17 Кетотифен	0,32	0,32	0,34	0,35
R06A A02 Дифенгідрамін	0,05	0,024	0,017	0,022
R06A A04 Клемастин	0,15	0,11	0,10	0,12
R06A A09 Доксиламін	0,027	0,025	0,025	0,029
R06A X31 Хіфенадин	0,0016	0,0012	0,0013	0,0015
R06A X32 Секвіфенадин	0,0007	0,0005	0,0006	0,0009
	<b>2,24</b>	<b>2,03</b>	<b>2,03</b>	<b>1,99 ↓</b>
R06A E07 Цетиризин	1,78	1,34	1,69	1,94
R06A X29 Біластин	–	0,0005	0,045	0,08
R06A X02 Ципрогептадин	0,0015	0,0013	0,0002	0,0002
R06A X13 Лоратадин	2,62	2,75	3,03	2,62
	<b>4,41</b>	<b>4,09</b>	<b>4,77</b>	<b>4,64 ↑</b>
R06A E09 Левоцетиризин	1,91	1,95	2,21	2,53
R06A X26 Фексофенадин	0,098	0,08	0,13	0,17
R06A X27 Дезлоратадин	0,98	0,72	1,09	1,27
	<b>2,99</b>	<b>2,75</b>	<b>3,43</b>	<b>3,97 ↑</b>
<b>Всього</b>	<b>9,64</b>	<b>8,87</b>	<b>10,23</b>	<b>10,60 ↑</b>

Отримані результати свідчать, що використання антигістамінних ЛЗ збільшилося протягом досліджуваного періоду (від 9,64 DDDs/1 000 жителів/день у 2014 р. до 10,60 DDDs/1 000 жителів/день у 2017 р.). Аналіз отриманих даних демонструє, що найбільша питома вага в загальній структурі споживання антигістамінних лікарських засобів I покоління характерна для препаратів на основі МНН мебгідролін (пік споживання в 2014 р. – 1,38 DDDs/1 000 жителів/день). Найімовірніше, це зумовлено тим, що препарат представлений на ринку лише вітчизняними виробниками, що значно знижує його вартість. Він наявний у вигляді 5 лікарських форм, серед яких є дитячі дозування, що сприяє безпечному застосуванню у педіатричній практиці. Крім того, мебгідролін, який належить до антигістамінних препаратів I покоління, застосовують у медичній практиці досить тривалий час, що надає йому певні переваги (наприклад прогнозованість побічних ефектів тощо). Але споживання ЛЗ мебгідроліна протягом 3 років знизилось майже на 10%.

Найбільша питома вага в загальній структурі споживання антигістамінних лікарських засобів II покоління характерна для ЛЗ із діючою речовиною лоратадин (пік споживання в 2016 р. – 3,03 DDDs/1 000 жителів/день). Це зумовлено низкою причин: широкий асортимент торгових найменувань (27 ТН), декілька видів лікарських форм, достатньо висока ефективність і відносно невисока вартість. Досить активно також споживався в цій групі Цетиризин, обсяг споживання якого збільшився за досліджуваний період від 1,78 до 1,94 DDDs/1 000 жителів/день.

Обсяг споживання антигістамінних препаратів III покоління на основі МНН дезлоратадин збільшився з 0,98 до 1,27 DDDs/1 000 жителів/день з 2014 по 2017 рр. відповідно, тобто майже на 23%. Об'єми споживання левоцетиризину також були значними і зросли з 2014 по 2017 рр. із 1,91 до 2,53 DDDs/1 000 жителів/день.

Таким чином, найспоживанішими протягом досліджуваних чотирьох років були ЛЗ п'яти МНН: мебгідролін, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин і дезлоратадин, що належать до усіх трьох поколінь антигістамінних засобів. Споживання цієї групи найбільш вживаних ЛЗ становило упродовж досліджуваного періоду 89,94%, 90,64%, 90,70% і 90,47% відповідно по рокам.

Виходячи з показників загальних об'ємів споживання антигістамінних ЛЗ та враховуючи, що кількість хворих на алергійні захворювання становить близько 20% населення України, встановлено, що у 2014 р. 0,96% населення країни отримувало антигістамінні ЛЗ кожний день протягом року, що за перерахунком відповідає лише 5,86% хворих, які 2 рази на рік курсом 1 місяць споживали антигістамінні ЛЗ; у 2015 р. 0,89% населення отримувало антигістамінні ЛЗ кожний день протягом року, що відповідає лише 5,39% хворих; у 2016 р. 0,92% населення отримувало антигістамінні ЛЗ кожний день протягом року, що відповідає лише 5,62% хворих; у 2017 р. 1,11% населення отримувало антигістамінні ЛЗ кожний день протягом року, що відповідає лише 6,87% хворих. Як було зазначено у вступі, 20% населення хворіє на алергійні захворювання. Тобто існує велика кількість хворих, які не отримують якісної адекватної антигістамінної терапії.

## **Висновки**

1. Упродовж 2014–2017 рр. спостерігається зменшення кількості ТН антигістамінних ЛЗ на тлі збільшення кількості МНН – від 172 ТН на основі 16 МНН у 2014 р. до 160 ТН на основі 17 МНН у 2017 р. Кількісне співвідношення вітчизняних та зарубіжних виробників істотно не змінилось. Асортимент антигістамінних ЛЗ на 2017 р. досить широкий. На фармацевтичному ринку України представлені ЛЗ всіх трьох поколінь. Залежно від виробника, ціни варіювали від низьких до високих, а саме діапазон цін був від 1,65 грн. до 212,43 грн. у 2014 р. та від 4,76 грн. до 567,63 грн.

у 2017 р., що давало можливість індивідуального вибору ЛЗ із урахуванням діючих компонентів, лікарської форми і ціни.

2. За отриманими результатами показників Ca.s встановлено, що антигістамінні ЛЗ для населення України протягом усіх чотирьох років представлені переважно високодоступними ТН. Тільки 14,29% із препаратів фексофенадина (у 2014 р.) та 3,22% із препаратів дезлоратадина (у 2015 р.) є середньодоступними. Низький показник адекватності платоспроможності (Ca.s.) до 5% підтверджує доступність ЛЗ групи R06 і гарантує їх споживання в умовах зниження економічного розвитку в Україні.

3. За результатами аналізу об'ємів споживання антигістамінних ЛЗ у DDDs/1 000 жителів/день відзначено зростання споживання цих препаратів із кожним роком від 9,64 у 2014 р. до 10,60 у 2017 р. При цьому збільшився обсяг споживання препаратів останнього покоління – МНН дезлоратадина (від 0,98 у 2014 р. до 1,27 у 2017 р.) та МНН левоцетиризина (від 1,91 у 2014 р. до 2,53 у 2017 р.), які мають вигідні фармакокінетичні особливості та оптимальне співвідношення ефективність/безпека. Стабільно великим залишається обсяг споживання препаратів II покоління: лоратадина (2,62 як у 2014 так і у 2017 рр.), цетиризина (від 1,78 у 2014 р. до 1,94 у 2017 р.). Поряд із досить високою фармакологічною активністю вони мають відносно невисоку вартість, тому що в основному представлені на фармацевтичному ринку у вигляді генеричних версій.

4. На тлі тенденції росту споживання антигістамінних ЛЗ в Україні протягом чотирьох останніх років (від 9,64 DDDs/1 000 жителів/день у 2014 р. до 10,60 DDDs/1 000 жителів/день у 2017 р.) встановлено, що в Україні існує велика кількість хворих (близько 13%), які отримують не в повному обсязі, або взагалі не отримують якісної адекватної антигістамінної терапії.

### **Список використаної літератури**

1. Недельская С. Н., Бессикало Т. Г. Аллергия и антигистаминные препараты // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 8 (212). – С. 3.
2. <http://www.who.int/countries/ukr>
3. Катилон О. В., Синчук М. І., Дмитрієв Д. В., Мазулов О. В. Антигістамінні препарати в педіатричній практиці // *Медицина світу [Електронний ресурс].* – Режим доступу: <http://msvitu.com/archive/2007/november/article-6.php?print=1>
4. Зупанець І. А., Черных В. П., Попов С. Б. и др. Фармацевтическая опека // *Лечение симптомов аллергии.* – 2003. – С. 299–319.
5. Система дослідження ринку лікарських засобів «Фармстандарт» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmstandart.com.ua> (Дата звернення: 10.12.2017 р.)
6. *Фармакоеконіміка: навчальний посібник для студентів вузів / За ред. Л. В. Яковлєвої.* – Вінниця: Нова Книга, 2009. – С. 175–176.
7. [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)
8. Морозов А. М., Яковлєва Л. В., Степаненко А. В. та ін. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD-методологія): Метод. Рекомендації. – К.: НФаУ, ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 32 с.

Надійшла до редакції 6 березня 2018 року.

Л. В. Яковлева, О. Г. Бердник, А. А. Гуртякова

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

## АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА, ДОСТУПНОСТИ И ОБЪЕМОВ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** антигистаминные лекарственные средства, ассортимент, доступность, объемы потребления

### А Н Н О Т А Ц И Я

За последние 30 лет распространенность аллергических заболеваний каждые 10 лет удваивается. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время около 5% взрослого населения планеты и 15% детского страдают аллергическими заболеваниями.

Цель исследования – анализ ассортимента антигистаминных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины, определение доступности для потребителей по показателю Ca.s. и объемов их потребления по АТС/DDD-методологии в течение 2014–2017 годов.

Представленные на фармацевтическом рынке Украины антигистаминные лекарственные средства анализировали по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Фармстандарт» компании «МОРИОН». В качестве показателя социально-экономической доступности антигистаминных лекарственных средств был рассчитан показатель адекватности платежеспособности Ca.s. Объемы потребления антигистаминных лекарственных средств исследовали с помощью рекомендованной ВОЗ АТС/DDD-методологии. Сведения о величинах DDD получены на сайте ВОЗ.

В течение исследуемого периода наблюдалось уменьшение количества торговых названий на фоне увеличения количества международных непатентованных наименований всех трех поколений. Количественное соотношение отечественных и зарубежных производителей существенно не изменилось.

По полученным результатам показателей Ca.s. установлено, что антигистаминные лекарственные средства для населения Украины в течение всех четырех лет представлены преимущественно высокодоступными лекарственными средствами. Только 14,29% из препаратов фексофенадина (в 2014 г.) и 3,22% из препаратов дезлоратадина (в 2015 г.) являются среднедоступными. Низкий показатель адекватности платежеспособности (Ca.s.) до 5% подтверждает доступность лекарственных средств группы R06 и гарантирует их потребление в условиях снижения экономического развития в Украине.

Наиболее употребляемыми в течение исследуемых четырех лет были лекарственные средства пяти международных непатентованных наименований: мебгидролин, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин и дезлоратадин, относящиеся ко всем трем поколениям антигистаминных лекарственных средств. Потребление этой группы лекарственных средств составляло в течение исследуемого периода 89,94%, 90,64%, 90,70% и 90,47% соответственно по годам от общего объема потребления антигистаминных лекарственных средств.

В течение 2014–2017 годов наблюдается уменьшение количества торговых названий антигистаминных лекарственных средств на фоне увеличения количества международных непатентованных наименований: от 172 торговых названий на основе 16 международных непатентованных наименований в 2014 году до 160 торговых названий на основе 17 международных непатентованных наименований в 2017 году. Количественное соотношение отечественных и зарубежных производителей существенно не изменилось. Ассортимент антигистаминных лекарственных средств по состоянию на 2017 год достаточно широк. На фармацевтическом рынке Украины представлены лекарственные средства всех трех поколений. В зависимости от про-

изготовителя, цены варьировали от низких до высоких, а именно диапазон цен от 1,65 грн. до 212,43 грн. в 2014 году и от 4,76 грн. до 567,63 грн. в 2017 году, что давало возможность индивидуального выбора лекарственных средств с учетом действующих компонентов, лекарственной формы и цены.

По результатам анализа объемов потребления антигистаминных лекарственных средств в DDDs/1 000 жителей/день, отмечен рост потребления этих препаратов с каждым годом от 9,64 в 2014 году до 10,60 в 2017 году. При этом увеличился объем потребления препаратов последнего поколения: международных непатентованных наименований дезлоратадина (от 0,98 в 2014 году до 1,27 в 2017 году) и левоцетиризина (от 1,91 в 2014 году до 2,53 в 2017 году), которые имеют выгодные фармакокинетические особенности и оптимальное соотношение эффективность/безопасность. Стабильно большим остается объем потребления препаратов II поколения: лоратадин (2,62 как в 2014, так и в 2017 году), цетиризин (от 1,78 в 2014 году до 1,94 в 2017 году). Наряду с достаточно высокой фармакологической активностью они имеют относительно невысокую стоимость, так как в основном представлены на фармацевтическом рынке в виде генерических версий.

На фоне тенденции роста потребления антигистаминных лекарственных средств в Украине в течение четырех последних лет (от 9,64 DDDs/1 000 жителей/день в 2014 году до 10,60 DDDs/1 000 жителей/день в 2017 году) установлено, что в Украине существует большое количество больных, которые получают не в полном объеме, либо вообще не получают качественную адекватную антигистаминную терапию.

L. V. Iakovlieva, O. G. Berdnik, A. O. Gurtyakova

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### ANALYSIS OF ASSORTMENT AND VOLUMES OF CONSUMPTION OF ANTIHISTAMIN PREPARATIONS IN UKRAINE

**Key words:** antihistamines, assortment, pharmacoeconomic availability, consumption volume

#### A B S T R A C T

Over the past 30 years, the prevalence of allergic diseases has doubled every 10 years. According to WHO, currently about 5% of the world's adult population and 15% of children suffer from allergic diseases.

The purpose of the study is to analyze the assortment of antihistamines in the pharmaceutical market of Ukraine, determine the availability for consumers by the indicator of Ca.s. and their volumes of consumption by ATC/DDD-methodology during 2014–2017.

Represented in the pharmaceutical market of Ukraine antihistamines were analyzed according to the analytical system of research of the pharmaceutical market «Pharmstandard» of the company «MORION». As an indicator of socio-economic accessibility of antihistamines, an indicator of the adequacy of the solvency of Ca.s. Volumes of consumption of antihistamines were examined using the WHO recommended ATC/DDD methodology. Information on the DDD values is available on the WHO website: [www.who.int/countries/ukr](http://www.who.int/countries/ukr).

During the period under study, there was a decrease in the number of TNs against the background of an increase in the number of INNs of all three generations. The quantitative ratio of domestic and foreign producers has not changed significantly.

Based on the results of the Ca.s. found that antihistamines for the population of Ukraine for all four years are mainly high-availability drugs. And only 14.29% of fexofenadine preparations (in 2014) and 3.22% of desloratadine preparations (in 2015) are medium-accessible. The low indicator of the adequacy of solvency (Ca.s.) to 5%, confirms the



availability of drugs group R06 and guarantees their consumption in the face of a decline in economic development in Ukraine.

The most consumed during the studied four years were LS of five INNs: Mefrogroline, Cetirizine, Loratadine, Levocetirizine and Desloratadine, related to all three generations of antihistamines. Consumption of this group of the most used drugs during the study period was 89.94%, 90.64%, 90.70% and 90.47%, respectively, over the years of total consumption of antihistamines.

During 2014–2017 there is a decrease in the number of TN drugs against the background of an increase in the number of INN: from 172 TN on the basis of 16 INN in 2014 to 160 TN on the basis of 17 INNs in 2017. The quantitative ratio of domestic and foreign producers has not changed significantly. The assortment of antihistamine drugs for 2017 is quite wide. On the pharmaceutical market of Ukraine are represented drugs of all three generations. Depending on the manufacturer, the prices varied from low to high, namely the spread of prices from 1.65 UAH to 212.43 UAH in 2014 and from 4.76 UAH to 567.63 UAH in 2017, which made it possible to select individual drugs taking into account the active ingredients, dosage form and price.

According to the results of the Ca.s indices, it is established that antihistamines for the population of Ukraine for the entire four years are represented mainly by high-availability TN. And only 14.29% of fexofenadine preparations (in 2014) and 3.22% of desloratadine preparations (in 2015) are medium-accessible. The low indicator of the adequacy of solvency (Ca.s.) to 5%, confirms the availability of drugs group R06 and guarantees their consumption in the face of a decline in economic development in Ukraine.

According to the analysis of the consumption of antihistamines in DDDs/1000 inhabitants/day, the increase in the consumption of these drugs was observed every year from 9.64 in 2014 to 10.60 in 2017. At the same time, the consumption of the latest generation drugs increased: INN desloratadine (from 0.98 in 2014 to 1.27 in 2017) and INN levocetirizine (from 1.91 in 2014 to 2.53 in 2017), which have profitable pharmacokinetic characteristics and the optimal efficiency / safety ratio. The consumption of second-generation drugs remains stably large: loratadine (2.62 in both 2014 and 2017), cetirizine (from 1.78 in 2014 to 1.94 in 2017). Along with sufficiently high pharmacological activity, they have a relatively low cost, since they are mainly presented in the pharmaceutical market in the form of generic versions.

Against the background of the trend of increasing consumption of antihistamines in Ukraine over the last four years (from 9.64 DDDs/1000 inhabitants/day in 2014 to 10.60 DDDs/1000 inhabitants/day in 2017), it is established that in Ukraine there is a large number patients who do not receive in full, or do not receive quality adequate antihistamine therapy at all.

*Електронна адреса для листування з авторами: [feknfau@ukr.net](mailto:feknfau@ukr.net)*

УДК 615.2/3:618.2:004.652:001.53

Н. М. МАКСИМОВИЧ<sup>1</sup>, канд. фарм. наук,

І. Г. МУДРАК<sup>2</sup>, канд. фарм. наук, доцент,

О. М. ЗАЛІСЬКА<sup>1</sup>, д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## **ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМИ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ ВАГІТНОСТІ У СВІТІ**

**Ключові слова:** безпека ліків, вагітність, інформаційне забезпечення вагітних жінок, бази даних

N. M. MAKSYMOVYCH<sup>1</sup>, I. G. MUDRAK<sup>2</sup>, O. M. ZALISKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya

## **RESEARCH OF THE SYSTEM OF INFORMATION PROVIDING FOR SAFE PHARMACOTHERAPY PREGNANCY IN THE WORLD**

**Key words:** drug safety, pregnancy, information support for pregnant women, databases

Безпечна фармакотерапія є найбільш актуальною медико-соціальною темою систем охорони здоров'я провідних країн світу. Показано, що за один рік моніторингу (2014 р.) було виявлено більше 1,6 млн. випадків, які погіршували якість життя людей при лікуванні: це помилка у визначенні діагнозу, неправильно призначена доза та термін прийому препаратів, виникнення ускладнень [1, 2]. За даними міжнародних досліджень встановлено, що особлива група пацієнтів, а саме вагітні жінки, за останні 40 років значно збільшили прийом лікарських засобів (ЛЗ). Так, у 90-х роках лише 30–35% вагітних приймали більше 4 препаратів, на початку XXI століття уже більше 50% вагітних вживають більше 4 ЛЗ [3]. Опубліковані дані у США (2015 р.) свідчать, що протягом усієї вагітності 90% приймають не менше одного ЛЗ, що підтверджує тенденцію до зростання споживання ЛЗ вагітними [4]. Оскільки у вагітних не зменшується можливість розвитку хвороб, можуть бути хронічні захворювання (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), тому актуальним завданням є належна інформація про безпечне дозування препаратів, щоб зменшити побічні реакції, особливо у I триместрі. Тому доцільним є дослідження систем інформаційного забезпечення, які діють у світі, для вибору безпечної схеми фармакотерапії для вагітної та розвитку плоду [5, 6].

**Мета** роботи – провести огляд та систематизувати інформаційні джерела, бази, установи, які діють на міжнародному, державному, професійному рівнях у провідних країнах світу для безпечного застосування ЛЗ, особливо при вагітності.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження були рекомендації, директиви ВООЗ, міжнародні та національні бази даних, які містять інформацію про безпечний прийом ЛЗ, особливо для вагітних жінок. Використано методи системного, історичного, інформаційного, контент-аналізу.

### **Результати дослідження та обговорення**

Безпека пацієнтів є одним із пріоритетних завдань ВООЗ, у 2002 р. була прийнята спеціальна Резолюція 55.18 «Якість медичної допомоги: безпека пацієнтів» (World Health Assembly Resolution). Із 2004 р. створений Всесвітній Альянс з безпеки пацієнтів. У 2016 р. у м.Лондон, Великобританія, був проведений Перший світовий саміт

© Колектив авторів, 2018

(Patient Safety Global Action Summit), що присвячений цій тематиці [7]. У 2017 р. у м. Бонн, Німеччина, учасники ВООЗ із 45 країн світу, представники Європейського союзу, Світового банку, Організації економічного співробітництва та інші експерти провели Другий світовий саміт (Global Ministerial Summit on Patient Safety). У результаті було встановлено 17 вересня як «Всесвітній день безпеки пацієнтів» [8]. У 2017 р. опублікована Третя програма ВООЗ «Безпека для пацієнтів: лікарські засоби без шкоди» (Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge), в якій вказано, що у світі витрати, пов'язані з помилками при прийомі ліків, оцінюються у 42 мільярди доларів США щорічно. Ця програма визначає стратегічний напрям на зниження рівня виникнення важкої шкоди для пацієнтів на 50% протягом наступних 5 років [9]. Отже, ВООЗ приділяє значну увагу питанням безпеки ЛЗ, про що свідчать спеціальні програми, рекомендації, резолюції, інформаційні бюлетені, які опубліковані за останні роки.

Для країн Єврозони провідним є Європейське агентство з лікарських засобів (European medicines agency), яке забезпечує допуск препарату на фармацевтичний ринок з урахуванням даних про безпеку [10].

На рівні провідних країн діють регуляторні органи, зокрема у Великобританії [11]:

- Державна служба охорони здоров'я (National Health Service – NHS);
- Національний інститут досліджень у сфері охорони здоров'я (National Institute for Health Research – NIHR);
- Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE);
- Національне агентство з безпеки пацієнтів (National Patient Safety Agency – NPSA).

У Німеччині [12]:

- Федеральний інститут лікарських засобів та виробів медичного призначення (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM);
- Німецький інститут медичної документації та інформації (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information – DIMDI);
- Інститут якості й ефективності в охороні здоров'я (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG).

Отже, провідні країни мають систему збору інформації про безпеку ЛЗ для прийняття відповідних регуляторних заходів із метою раціональної фармакотерапії пацієнтів.

На сучасному етапі для систематизації даних про безпеку ЛЗ активно розвивається збір інформації серед пацієнтів. Найбільш вагома пацієнтська організація – це Європейська академія пацієнтів (EURATI), яка представляє їхні інтереси при розробці інноваційних ЛЗ та ініціює забезпечення об'єктивної інформації та проведення належної освіти пацієнтів про дію і безпеку препаратів, щоб покращити результати лікування [13].

Об'єктом нашого детального вивчення були інформаційні бази про безпечний вибір ЛЗ при вагітності. Наслідки талідомідової трагедії, у результаті якої народилися майже 10 тис. дітей із фокомелією (вродженими вадами розвитку кінцівок), показали доцільність обов'язкового моніторингу за дією ЛЗ, особливо у вагітних [14]. Тому лише лікар може призначати ЛЗ, який буде найбільш безпечним для плоду та вагітної жінки.

Опубліковані дані ВООЗ 2015 р. показали, що на 130 млн. пологів у 303 тис. жінок виникають летальні наслідки через розвиток ускладнень під час вагітності та полог і 2,6 млн. мертвонароджень. Міжнародні дані свідчать, що більшість цих ви-

падків можна було попередити шляхом удосконалення медичної допомоги [15]. Були опубліковані ВООЗ рекомендації «Поліпшення якості медичної допомоги матерям і новонародженим в лікувально-профілактичних установах», які містять «Контрольний перелік технологій для безпечних пологів» (WHO Safe Childbirth Checklist), який включає саме доказові технології (схеми) для зменшення або профілактики материнської та неонатальної смертності. Представлено чіткі рекомендації щодо вибору ЛЗ, а саме наведено перелік антибіотиків, препарату магнію сульфату, антигіпертензивних засобів залежно від 4 етапів перебування жінки: при поступленні, на початку пологів (чи перед кесарським розтинном), після пологів (протягом 1 год), перед випискою [16].

У 2017 р. опубліковані рекомендації ВООЗ, що присвячені проблемам охорони здоров'я матерів (WHO Recommendations on Maternal Health). Слід відзначити, що ці рекомендації включають критерії правильного вибору ЛЗ при вагітності, під час та у перший період після пологів, а також рекомендації для самої жінки після вагітності та для немовлят [17].

Нами узагальнено, які найбільш ґрунтовні інформаційні ресурси про безпечне застосування ліків при вагітності функціонують у світі:

1. Рекомендації спеціалізованих провідних установ у Європі та США, наприклад Європейська рада Коледжу з Акушерства та Гінекології (European Board and College of Obstetrics and Gynaecology – EBCOG) [18], Американська школа акушерів та гінекологів (The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [19].

2. Інформаційні тератологічні системи, які акумулюють дані про виникнення вроджених вад:

– Європейська мережа нагляду за вродженими аномаліями (European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT), яка містить 43 реєстри у 23 країнах. Метою є систематизувати епідеміологічну інформацію про вроджені вади в Європі, вивчити ефективні методи для профілактики тератогенної дії ЛЗ. Діє як інформаційний ресурс для медичних працівників та населення. Починаючи з 1989 р. публікуються звіти про результати, які можна отримати у вільному доступі у мережі Інтернет [20];

– Європейська мережа тератологічного інформаційного обслуговування (European Network of Teratology Information Services (ENTIS). Головним завданням є координація та співпраця тератологічних інформаційних служб (Teratology Information Services) різних країн, збір даних про методи первинної профілактики вроджених дефектів чи інших розладів розвитку дітей. Результати цієї мережі показують, що існує до 4% ризик народження дитини з вродженими вадами, а при застосуванні ЛЗ зростає до 10% [21];

– Організація спеціалістів із тератологічної інформації (The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Здійснює систематизацію тератологічної інформації з американських та канадських баз даних. Допомогає вагітним жінкам отримати доступну інформацію про ЛЗ за допомогою сервісу он-лайн, тобто зателефонувавши чи написавши на електронну пошту до центру MotherToBaby, причому інформація подається на англійській та іспанській мовах [22];

– Центр контролю і профілактики захворювань у США (Center for Disease Control and Prevention (CDC), має спеціальний підрозділ Вагітність (Pregnancy). Принцип цієї організації: «Лікування для двох: найбільш безпечне застосування ЛЗ під час вагітності», тобто попередження вроджених вад та обрання найбільш оптимальної та альтернативної схеми при лікуванні вагітної, забезпечує вільний доступ до інформації про результати впливу препаратів на плід [4];

– Інформаційна тератологічна система (Teratogen Information System (TERIS). База даних призначена для медичних працівників, які мають на меті покращення рів-

ня знань щодо репродуктивного впливу на розвиток ембріону і плоду. За допомогою узагальнених даних, а саме резюме про діючі речовини (agent summaries), подана актуальна інформація, що висвітлює тему клінічної тератології. Кожне резюме включає оцінку ризику, отриману консенсусом Консультативної ради (Advisory Board) національно визнаних органів у клінічній тератології [23];

– Центр репродуктивної токсикології (Reproductive Toxicology Center (REPRO-TOX)). Містить інформацію про вплив ЛЗ, інфекцій та фізичних чинників під час вагітності, а також на розвиток дитини. Ці дані можуть бути використані лікарями, науковцями [24].

Слід відзначити, що у США FDA для збору інформації про безпеку ліків при вагітності створені спеціальні Реєстри (Pregnancy Registries). Кожен Реєстр базується на реальних даних від пацієнток про побічні дії ліків, які вони застосовують під час вагітності, а також про стан новонароджених дітей. Інформація побудована таким чином, що на сайті є наведені усі діючі Реєстри, де наявні номери телефонів та посилання, за якими можна з ними зв'язатись та вказано, при якій хворобі чи стані у вагітних ведуться дослідження. Найбільшу увагу приділено вивченню впливу препаратів при епілепсії, депресії, остеопорозі, ВІЛ/СНІДі, цукровому діабеті, мігрені, аутоімунних захворюваннях, бронхіальній астмі, гепатиті С, раку молочної залози (таблиця) [25].

Т а б л и ц я

**Реєстри вагітних щодо інформації про безпеку лікарських засобів**

Захворювання	Лікарський засіб, МНН	Назва реєстру та посилання
Депресія	Vortioxetine Amoxapine Clomipramine Citalopram Trazodone Venlafaxine, Amitriptyline Evomilnacipran Fluoxetine Hydrochloride Escitalopram	National Pregnancy Registry for Antidepressants <a href="https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/">https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/</a>
Епілепсія	Eslicarbazepine Pregabalin	Antiepileptic Drug Pregnancy Registry <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>
Цукровий діабет	Sitagliptin Phosphate Plus Metformin Hydrochloride Sitagliptin Phosphate	Merck Pregnancy Registry Program <a href="http://merckpregnancyregistries.com/januvia.html">http://merckpregnancyregistries.com/januvia.html</a>
Остеопороз	Denosumab	Amgen's Pregnancy Surveillance Program <a href="http://www.amgenpregnancy.com/en-us/patient/home.aspx">http://www.amgenpregnancy.com/en-us/patient/home.aspx</a>
ВІЛ/СНІД	Multiple Drugs	Antiretroviral Pregnancy Registry <a href="http://www.apregistry.com/">http://www.apregistry.com/</a>
Мігрень	Rizatriptan	Merck Pregnancy Registry Program <a href="http://www.merckpregnancyregistries.com/maxalt.html">http://www.merckpregnancyregistries.com/maxalt.html</a>
Аутоімунні захворювання	Tocilizumab Teriflunomide Adalimumab Tofacitinib	OTIS AutoImmune Diseases Study <a href="http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/">http://mothertobaby.org/pregnancy-studies/</a>
Бронхіальна астма	Multiple Drugs	OTIS Pregnancy Outcomes and Asthma Medications in Pregnancy Study <a href="http://mothertobaby.org/pregnancy-studies">http://mothertobaby.org/pregnancy-studies</a>
Гепатит С	Ribavirin	Ribavirin Pregnancy Registry <a href="http://www.ribavirinpregnancyregistry.com">www.ribavirinpregnancyregistry.com</a>
Рак молочної залози	Multiple Drugs	Mother Pregnancy Registry <a href="http://theMotherpregnancyregistry.com/">http://theMotherpregnancyregistry.com/</a>



Слід відзначити, що дані з Національного реєстру вагітних, які приймають антидепресанти (National Pregnancy Registry for Antidepressants (NPRAD)) мають певну структуру інформації. Бути учасником цього Реєстру можуть вагітні жінки віком від 18 до 45 років, які в анамнезі мали психічні розлади. Збір інформації проводиться за допомогою телефонного опитування чи шляхом заповнення анкети для пацієнтів (Patient Interest Form). Так, станом на кінець 2014 р. у Реєстрі було 487 жінок, з яких 353 застосовували нейролептики другого покоління (I група), та інші пацієнтки, які мали в історії психічні розлади, проте під час вагітності не виникла потреба застосовувати ЛЗ (II група). У результаті з I групи було проаналізовано дані від 303 учасниць. Найчастіше застосовували жінки кветіапін, арипипразол і оланзапін. Серед 214 живонароджених, матері яких застосовували препарати у I триместрі, у трьох виникли вроджені вади серця, це 1,4%. У контрольній II групі ця патологія відбулась у одного новонародженого з 89, тобто ризик 1,1%. Результати показують, що ця фармакотерапевтична група не має надто виражених тератогенних властивостей порівняно з вальпроєвою кислотою. Проте потрібні ще дослідження, щоб отримати більше інформації про репродуктивну безпеку цих ЛЗ [26].

Щодо застосування антидепресантів при вагітності, то дискусійним щодо безпеки для плоду залишається доцільність призначення пароксетину. Найбільш безпечним є флуоксетин, оскільки при застосуванні не було показано збільшення шансів розвитку вроджених вад серця немовлят, матері яких застосовували цей ЛЗ. При аналізі цих дітей до 7 років також не виявлено відмінностей у поведінці, темпераменті, інтелекті порівняно з іншими дітьми. Тому цей препарат можна рекомендувати як такий, що не має тератогенних властивостей [26].

Нами систематизовані ресурси, інформаційні джерела з проблематики безпеки ЛЗ, які застосовуються під час вагітності, у світі залежно від мети та рівня застосування, що подано на рисунку.

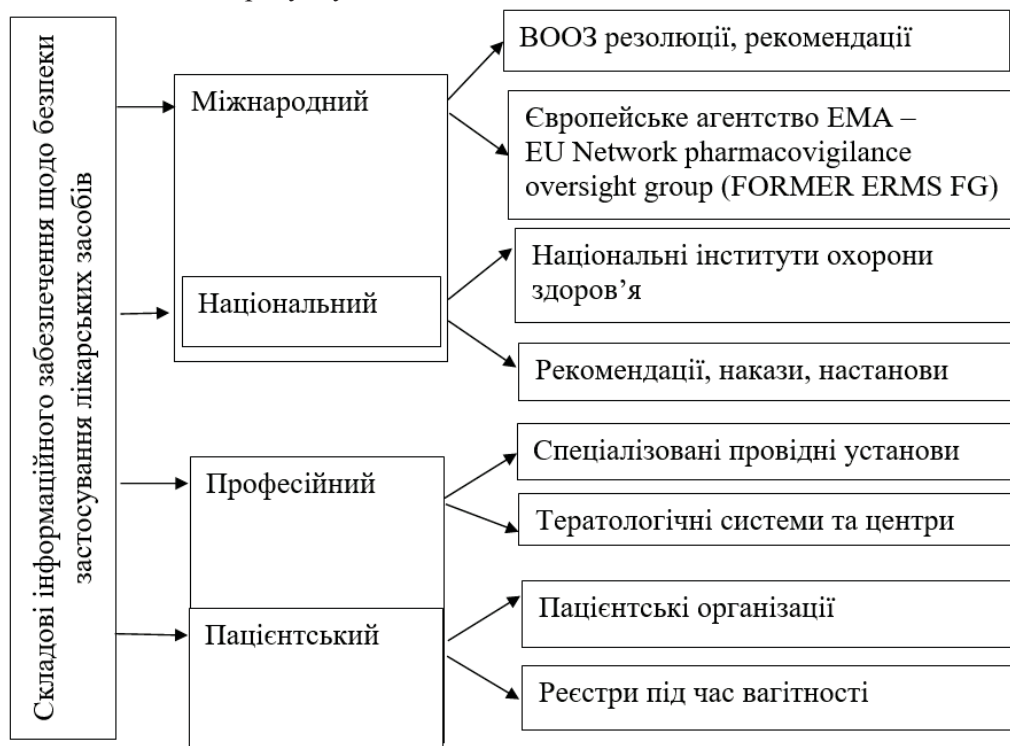


Рис. Блок-схема системи інформаційного забезпечення про безпечне застосування лікарських засобів, у тому числі у вагітних жінок



Пошук інформації у вищевказаних джерелах, базах даних є доцільним для отримання достовірної інформації про безпеку прийому ЛЗ.

Нами досліджено, що для поліпшення інформації для пацієнтів активно впроваджуються нові підходи. Так, у США Управління за контролем та якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration FDA) проведено оновлення інформації, яка подається в інструкції на ЛЗ [27]. Із червня 2015 р. показано, що ця класифікація ЛЗ за категоріями А-Х ризику для плоду є недостатньо інформативною [27, 28]. Виявлено, що призначені ЛЗ у 60% випадків знаходяться у групі С (це такі препарати, які показали тератогенні чи ембріотоксичні властивості під час експерименту, однак не було встановлено чітких клінічних досліджень) [27], тому потрібно обґрунтовано врахувати усі ризики. Для більш повного інформаційного забезпечення та вибору правильної схеми фармакотерапії затверджені нові Правила маркування ліків щодо їх прийому під час вагітності і лактації (The Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)), які містять уточнення щодо ступеня ризику ЛЗ з однієї категорії [27, 28]. Ці Правила мають бути застосовані для всіх рецептурних препаратів та вимагають подання інформації за 3 розділами: 1) «Вагітність» («Pregnancy») – об'єднання підрозділів із попередньої класифікації, а саме «Вагітність» (8.1 «Pregnancy») та «Пологи» (8.2 «Labor and Delivery»); 2) «Лактація» («Lactation») – «Жінки під час годування груддю» (8.3 «Nursing Mothers»); 3) «Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу» («Females and Males of Reproductive Potential») – новий підрозділ, що має на меті звернути увагу на питання необхідності проведення тестів на вагітність, рекомендації щодо контрацепції та включає інформацію про безпліддя, яке пов'язане з прийомом ЛЗ [27, 28].

У нашій країні Департамент післяреєстраційного нагляду ДЕЦ МОЗ України спільно з регіональними відділеннями забезпечує на державному рівні систему фармаконагляду, проводить збір інформації про побічну дію ЛЗ та публікує звіти. Також одним із провідних інформаційних джерел в Україні є Державний формуляр лікарських засобів, 9 випуск (2017 р.), який містить інформацію про побічні дії ЛЗ. Зокрема додаток 3 включає дані про особливості застосування ЛЗ для вагітних жінок, в період лактації. Ця інформація подається таким чином: ЛЗ протипоказано; застосування можливе тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода; не рекомендується; можна застосовувати після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик; відсутні дані прийому, тому доцільним є уточнення щодо призначення препаратів залежно від терміну вагітності [29].

Слід відзначити, що створено першу Українську тератологічну інформаційну систему як проект Міжнародного благодійного фонду «ОМНІ-мережа для дітей» (<http://utis.in.ua>) для вивчення впливу ЛЗ під час вагітності, зокрема на розвиток дітей. Ця база постійно поповнюється монографіями про вплив препаратів на плід, новонародженого; про тератогенні чинники середовища; про небажані дії ЛЗ під час вагітності, що можуть призвести до вроджених вад розвитку. Станом на грудень 2016 р. було 627 монографій про ЛЗ, а в 2017 р. – 776, такі дані доцільно використовувати для інформаційного забезпечення лікарів і провізорів [30].

Систематизовані інформаційні джерела, бази даних щодо безпечного застосування ЛЗ, особливо під час вагітності, які діють у провідних країнах світу, підтверджують необхідність формування в Україні доступних спеціалізованих баз, відповідних організацій на різних рівнях для поліпшення інформаційного забезпечення фахівців з безпечного призначення препаратів, особливо при вагітності. Перспективним є створення реєстрів вагітних для моніторингу за безпекою прийнятих ліків із можливістю їх систематизації і публікації даних для удосконалення належної фармацевтичної допомоги населенню.

## В и с н о в к и

1. Проведено аналіз діючих програм ВООЗ про безпеку пацієнтів та національних інститутів охорони здоров'я провідних країн, показано системність директив міжнародних та національних настанов, рекомендацій для підвищення безпеки прийому ліків на рівні держави.

2. Проаналізовано систему інформаційного забезпечення про безпечне застосування ЛЗ при вагітності у Європі та США, показано функції провідних установ, професійних організацій та спеціалізованих баз даних, які узагальнюють інформацію про безпеку прийому ЛЗ у вагітних жінок, враховуючи тенденцію росту їх прийому. Представлено основні джерела інформації на державному рівні про безпеку ЛЗ в Україні та обґрунтовано доцільність розширення шляхом створення спеціалізованих баз даних про безпеку ЛЗ при вагітності.

3. Узагальнено сучасні напрями створення відповідних реєстрів пацієнтів, особливо для вагітних, які акумулюють реальні дані про побічні реакції на ЛЗ, що дає змогу оптимізувати схеми прийому при вагітності та вплив на плід.

4. Показано, що у США FDA здійснено доповнення до діючої А-Х класифікації щодо впливу ЛЗ при вагітності в інструкції на ЛЗ для оптимізації схем лікування вагітних жінок, що актуально враховувати і для удосконалення вітчизняної системи інформації про ЛЗ.

## С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. WHO Patient Safety [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://www.who.int/patientsafety/about/en/>

2. Шляхи викорінення медичних помилок, або безпека пацієнтів як контрапункт охорони здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/402281>

3. Mitchell A. A., Gilboa S. M., Werler M. M. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 205, N 1. – P. 51.

4. CDC Medications and Pregnancy [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.cdc.gov/pregnancy/meds/treatingfortwo/facts.html>

5. Kersten I., Haas J. P., Fusch C. et al. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study // BMC Pregnancy Childbirth. – 2014 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943445/>

6. Pinto I. C., Machado A. P. The Impact of Chronic Diseases during Pregnancy on the Fetus and Mother Health: A Literature Review // Women's Health Science J. [Electronic resource]. – Access mode: <https://medwinpublishers.com/WHSJ/WHSJ16000101.pdf>

7. Patient Safety Global Action Summit [Electronic resource]. – Access to the resource: [http://www.who.int/patientsafety/ministerial\\_summit\\_16/en/](http://www.who.int/patientsafety/ministerial_summit_16/en/)

8. Second Global Ministerial Summit on Patient Safety (2017) [Electronic resource]. – Access to the resource: [http://www.who.int/patientsafety/policies/ministerial\\_summit\\_17/en/](http://www.who.int/patientsafety/policies/ministerial_summit_17/en/)

9. Medication Without Harm: WHO's Third Global Patient Safety Challenge [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>

10. European medicines agency [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://www.hma.eu/ermsfg.html>

11. Public Health England [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>

12. Health care in Germany: The German health care system [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0078019/>
13. EUPATI [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.eupati.eu/reliable-information/>
14. Цинкун А. Г. Репродуктивна безпечність та фетальний ризик лікарських засобів // Репродуктивна ендокринологія. – № 5 (19). – С. 15–21.
15. World Health Organization [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/checklists/childbirth/en/>
16. WHO safe childbirth checklist implementation guide: improving the quality of facility-based delivery for mothers and newborns [Electronic resource]. – Access to the resource: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199177/1/9789241549455\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199177/1/9789241549455_eng.pdf)
17. WHO recommendations on maternal health [Electronic resource]. – Access to the resource: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/maternal-health-recommendations/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/maternal-health-recommendations/en/)
18. European Board and College of Obstetrics and Gynaecology [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.ebcog.org/>
19. The American College of Obstetricians and Gynecologists [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.acog.org/>
20. European Surveillance of Congenital Anomalies [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://www.eurocat-network.eu/>
21. European Network of Teratology Information Services [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.entis-org.eu/>
22. The Organization of Teratology Information Specialists [Electronic resource]. – Access to the resource: [www.mothertobaby.org](http://www.mothertobaby.org)
23. Teratogen Information System [Electronic resource]. – Access to the resource: <http://depts.washington.edu/terisdb/>
24. Reproductive Toxicology Center [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://reprotox.org/>
25. List of Pregnancy Exposure Registries [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm>
26. National Pregnancy Registry for Antidepressants [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/>
27. Food and Drug Administration The Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>
28. Perni S., DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule // P T. – 2016. – V. 41, N 11. – P. 713–715.
29. Про затвердження дев'ятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності. Наказ МОЗ України від 03. 04. 2017 № 363. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>
30. Українська тератологічна інформаційна система [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://utis.in.ua/>

Надійшла до редакції 26 лютого 2018 року.

Н. М. Максимович<sup>1</sup>, И. Г. Мудрак<sup>2</sup>, О. Н. Залиская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

## ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ В МИРЕ

**Ключевые слова:** безопасность лекарств, беременность, информационное обеспечение беременных женщин, базы данных

### А Н Н О Т А Ц И Я

Улучшение информационного обеспечения по безопасному и рациональному использованию лекарств при беременности является приоритетной задачей всех систем здравоохранения в мире.

Цель работы – проанализировать и провести системный анализ информационных источников, баз, регистров, действующих на международном, государственном, профессиональном уровнях по безопасному применению лекарственных средств, в том числе во время беременности.

Проведен обзор рекомендаций, директив Всемирной организации здравоохранения о безопасности фармакотерапии, особенно при беременности, показана необходимость усовершенствования информационного обеспечения назначения лекарственных средств во время беременности, так как 50% и больше беременных применяют более 4-х препаратов.

Систематизированы основные источники информации, базы данных по вопросам безопасного приема лекарств при беременности, действующие в Европе и США на государственном и профессиональном уровнях, а также специально для пациентов.

Показано направления сбора реальной информации от пациентов и создания регистров беременных женщин, принимающих лекарственные средства, что позволяет осуществлять мониторинг побочных реакций при беременности.

Представлены современные тенденции для совершенствования информационного обеспечения инструкций и маркировки лекарств, внедренные американским агентством Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA), в зависимости от категории риска при беременности. Использование современных информационных источников, баз данных, реестров пациентов является актуальным для обеспечения рационального назначения лекарств, особенно для беременных женщин в Украине.

N. M. Maksymovych<sup>1</sup>, I. G. Mudrak<sup>2</sup>, O. M. Zaliska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

<sup>2</sup> *National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya*

## RESEARCH OF THE INFORMATION SYSTEM FOR SAFE PHARMACOTHERAPY PREGNANCY IN THE WORLD

**Key words:** drug safety, pregnancy, information support for pregnant women , databases  
**A B S T R A C T**

Improvement of information provision for safe and rational use of medicines at pregnancy is a priority task for all system of healthcare in the world.

The purpose of this study was to analyze and carry out a systematic analysis of information sources, databases, registries operating on the international, state, professional levels on the safe use of medicines, including duration pregnancy in the countries of the world.

Summarized recommendations, directives of the World Health Organization about safety of pharmacotherapy, especially during pregnancy, and the need for improvement information provision for the appointment of drugs during pregnancy, since 50% and more pregnant women use more than 4 drugs.

Systematized the main sources of information, a database of safe use of medicines during pregnancy in Europe and the United States on professional levels, as well as specially for patients.

The directions of the real word data collection were shown and made the establishment of registries of pregnant women taking medications that allow monitoring of adverse reactions during pregnancy.

The modern trends on improving information provision by Food and Drug Administration (FDA) also for instructions and labeling of drugs depending on the risk category of pregnancy were presented. The use of modern information sources, databases, patient registries is relevant to provision of rational use of medicines, especially for pregnant women in Ukraine.

*Електронна адреса для листування з авторами: [taximovi43@ukr.net](mailto:taximovi43@ukr.net)*

**АНАЛІЗ ВИТРАТ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У СВІТІ ТА УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, фармакоекономічний аналіз, безпліддя, доступність

Kh.-O. J. STASIV, O. M. ZALISKA

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**ANALYSIS OF COSTS AND RESULTS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE WORLD AND UKRAINE**

**Key words:** assisted reproductive technologies, pharmacoeconomic analysis, infertility, cost

Безпліддя є важливою медичною і соціальною проблемою, яка потребує вирішення для людини, суспільства і системи охорони здоров'я шляхом використання нових методів лікування. За сучасними оцінками фахівців, близько 20% хворих на безпліддя потребують застосування методів допоміжних репродуктивних технологій. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ, англ. Assisted Reproductive Technology) – це методики лікування безпліддя, за яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до перенесення їх у матку пацієнтки здійснюються в умовах *in vitro*, відповідно до наказу МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». У нашій державі проводиться безкоштовне фінансування ДРТ для певних категорій населення [1, 2]. Відповідно до цього наказу основними методиками ДРТ є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ, англ. IVF) – процес, у ході якого яйцеклітини запліднюються спермою поза межами організму, та інтрацитоплазматична ін'єкція спермія (ІЩІС або ІКСІ, англ. ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) проводиться в цитоплазму ооцита за допомогою інвертованого мікроскопа, обладнаного мікроманіпуляторами, з використанням спеціальних мікроінструментів та живильних середовищ.

В Україні своєчасне виявлення причин неплідності збільшується. За даними державних статистичних звітів в Україні у 2016 р. у структурі безпліддя 77,7% припадає на жіночі та 22,3% – чоловічі причини. Із 2006 р. спостерігається зростання частоти реєстрації випадків чоловічого безпліддя майже у 2 рази. Захворюваність на безпліддя у жінок у 3,4 рази вища, ніж у чоловіків [3].

**Мета** роботи – проаналізувати стан забезпечення ДРТ у деяких провідних країнах світу та в Україні, витрати та результати залежно від видів циклів, визначити середні витрати на цикли ДРТ за даними приватних клінік у нашій країні.

**Матеріали та методи дослідження**

Системний аналіз даних міжнародних звітів, публікацій про стан державного і приватного фінансування ДРТ у провідних країнах, їх кількість та потребу. Основними об'єктами контент-аналізу були публікації про витрати та результати ДРТ у базі Medline, також статистичні дані Європейського товариства репродуктології та ембріології – ESHRE, яке узагальнює інформацію про ДРТ із багатьох країн світу. На час нашого дослідження у цій міжнародній базі наявні статистичні дані про кількість циклів за 2013 р., які подані у публікації 2017 р. Методом узагальнення були проаналізовані статистичні дані, які подані на сайті Української асоціації репродуктивної

© Х.-О. Я. Стасів, О. М. Заліська, 2018



медицини. Для оцінки забезпеченості ДРТ у провідних країнах світу нами обчислено показник кількості циклів ДРТ (ЕКЗ + ІКСІ) на 1 млн. населення. Для оцінки доступності ДРТ в Україні нами обчислено коефіцієнт адекватності платоспроможності Cas для ДРТ залежно від виду циклу [4].

### Результати дослідження та обговорення

У багатьох країнах проводиться державне фінансування ДРТ та прийняті нормативні акти, що регулюють доступ та критерії застосування ДРТ для населення (табл. 1) [5]. Нами узагальнено дані про медичні, правові вимоги до проведення ДРТ у деяких країнах Європи, що подано у табл. 1.

Таблиця 1

#### Медичні та правові вимоги до проведення допоміжних репродуктивних технологій у деяких країнах Європи

Країна	Фінансування	Кількість циклів	Жінки (вік), роки	Чоловіки (вік), роки	Тільки медичні показання
Австрія	Частково	4	Менше 40	Менше 50	+
Бельгія	Повністю	6	Менше 40	Менше 40	+
Данія	Частково	3	Менше 40	Менше 40	–
Фінляндія	Частково	Варіює	–	–	–
Франція	Повністю	4	Менше 43	Менше 43	+
Німеччина	Частково	3	Менше 40	Менше 50	+
Греція	Частково	Варіює	Менше 50	Менше 50	+
Італія	Частково	Варіює	Дітородний вік	Дітородний вік	+
Нідерланди	Повністю	3	Менше 45	Менше 45	+
Португалія	Частково	Варіює	–	–	+
Іспанія	Частково	3	Дітородний вік	Дітородний вік	+
Швеція	Повністю	Варіює	–	–	+
Велика Британія	Частково	Варіює	Менше 40	Менше 40	+

Як свідчать дані табл. 1, лише у чотирьох із шести країн, які не мають вікового обмеження на доступ до штучного запліднення, встановлюють обмеження віку лише для ДРТ, що фінансуються з державного бюджету. У двох країнах у зв'язку з віковими обмеженнями є зменшений доступ до лікування. У цілому виявлено, що більше половини країн (сім) встановлюють суворі вікові обмеження для забезпечення ДРТ, в тому числі дві (Австрія та Німеччина) встановлюють вікові обмеження для жінок (40 років) та чоловіків (50 років). В інших країнах із строгими віковими обмеженнями для жінок вік становить менше 40 років у Великобританії, до 50 років – у Греції. У країнах, які не мають фіксованого вікового обмеження, критерії віку можуть відрізнятися залежно від регіону, також списку, черги на ДРТ або встановлених центром окремих вимог.

Політика фінансування та кількість циклів значно відрізняються за країнами. У Бельгії, Франції, Нідерландах та Швеції проводиться повне покриття для прийнятних пар або окремих осіб відповідно до законодавства. «Повне охоплення» визначається як 100% покриття щонайменше одного циклу на національному рівні. У Швеції повне покриття є доступним лише в державних клініках [5].

Європейські країни є світовим лідером у фінансуванні ДРТ, однак аналіз показав значні відмінності у доступі та результатах серед країн, які затвердили законодавчо різні підходи до регулювання та державного фінансування. Ірландія та Люксембург – це країни, у яких не має законодавчих вимог щодо ДРТ. Крім того, штучне запліднен-

ня не фінансується національною системою охорони здоров'я, відповідно ці країни не надають статистичних даних про ЕКЗ до міжнародної бази.

У Франції, Нідерландах, Португалії та Швеції законодавчо дозволено використовувати ЕКЗ, щоб уникнути передачі серйозних захворювань, таких як вірус імунодефіциту людини або генетичні розлади. У країнах Бельгія, Данія, Фінляндія, Греція, Іспанія та Велика Британія не вимагається медичної діагностики безпліддя для доступу до лікування ЕКЗ.

Бельгія, Франція, Нідерланди та Швеція повністю покривають один цикл ЕКЗ на національному рівні. У Швеції повне покриття доступне лише в державних клініках. Країни, які надають часткове державне фінансування ДРТ – це Данія, Фінляндія та Португалія.

У таких країнах як Австрія, Німеччина та Італія встановлені обмеження лікування парам, які перебувають у шлюбі, і проводиться часткове покриття витрат. В Австрії діє спеціальний фонд, який є поза системою охорони здоров'я, та забезпечує покриття 70% витрат на ЕКЗ [6].

Т а б л и ц я 2

**Статистичні дані про забезпечення допоміжних репродуктивних технологій у країнах Європи**

Країна	Кількість циклів ІКСІ / ЕКЗ на 2013 р.	Загальна кількість клінік / Кількість клінік на 1 млн. населення	Кількість проведених циклів на 1 млн. населення
Албанія	91 / –	9 / 2,5	25,2
Австрія	4905 / 916	28 / 3,3	692,9
Білорусія	874 / 1371	4 / 0,38	217,9
Бельгія	13742 / 3587	18 / 1,6	1547,2
Болгарія	3712 / 474	32 / 4,2	558,1
Хорватія	2431 / 1878	15 / 3,4	1043,3
Кіпр	949 / 202	7 / 1,0	1456,9
Чехія	10745 / 1877	41 / 3,9	1202,0
Данія	5080 / 6504	21 / 3,6	2032,2
Естонія	1179 / 645	5 / 3,7	1361,1
Фінляндія	2081 / 2480	19 / 3,5	844,6
Франція	39136 / 21205	101 / 1,5	903,3
Німеччина	43435 / 2531	131 / 1,6	569,5
Греція	9812 / 2395	44 / 3,8	1080,2
Угорщина	4233 / 1267	12 / 1,2	561,2
Ісландія	173 / 222	1 / 1,0	395,2
Ірландія	517 / 687	7 / 1,4	256,1
Італія	47182 / 7867	203 / 3,3	899,3
Казахстан	1712 / 1576	20 / 1,1	185,7
Латвія	332 / 109	4 / 2,0	1644,0
Литва	148 / 195	5 / 1,7	122,5
Македонія	1241 / 305	5 / 2,5	773,0
Мальта	100 / –	2 / 4,4	222,2
Молдова	459 / 407	4 / 1,0	221,5
Чорногорія	453 / –	4 / 4,0	724,8
Норвегія	2801 / 3048	10 / 2,0	1169,8
Польща	12525 / 884	34 / 0,89	351,9
Португалія	3505 / 2090	26 / 2,5	543,2

Країна	Кількість циклів ІКСІ / ЕКЗ на 2013 р.	Загальна кількість клінік / Кількість клінік на 1 млн. населення	Кількість проведених циклів на 1 млн. населення
Румунія	863 / 976	19 / 0,95	91,9
Росія	26 560 / 24 450	148 / 1,04	351,2
Сербія	2 170 / 550	15 / 1,6	302,2
Словенія	2 549 / 1 122	3 / 1,45	1 782,0
Іспанія	34 069 / 4 522	198 / 4,4	857,5
Швеція	5 950 / 5 661	17 / 1,8	1 248,4
Швейцарія	4 568 / 852	28 / 3,3	653,0
Нідерланди	8 034 / 7 131	13 / 0,79	924,6
Україна	7 978 / 2 993	38 / 0,89	258,7
Велика Британія	24 073 / 21 329	78 / 1,23	719,5
Японія	89 950 / 22 862	607 / 4,78	888,9
США	182 154	510 / 1,58	565,7

Таким чином, лідерами за кількістю приватних медичних центрів (табл. 2) серед країн, у яких здійснюється лікування безпліддя, є Японія, США, Італія, Іспанія, Німеччина, Росія та Франція. А за кількістю проведених циклів ІКСІ та ЕКЗ лідерами є: Японія, Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Росія та Велика Британія. За даними звітів встановлено, що Албанія, Мальта та Чорногорія не проводять циклів ЕКЗ [7].

Для визначення рівня забезпечення ДРТ нами запропоновано визначати коефіцієнт забезпечення циклами ДРТ (*K<sub>дрт</sub>*) як суми циклів ЕКЗ та ІКСІ у співвідношенні на 1 млн. населення за формулою:

$$K_{дрт} = \frac{\text{Кількість циклів (ІКСІ + ЕКЗ)}}{\text{кількість населення(млн)}}$$

На основі обчисленого *K<sub>дрт</sub>* нами ранжовано країни на 3 групи залежно від кількості проведених циклів із ДРТ на 1 млн. населення та визначено:

- 1) менше 500 циклів – Албанія, Білорусія, Ісландія, Іспанія, Ірландія, Казахстан, Литва, Мальта, Молдова, Польща, Румунія, Росія, Сербія та Україна;
- 2) 500–1 000 циклів – Австрія, Болгарія, Велика Британія, Італія, Македонія, Нідерланди, Німеччина, Португалія, США, Словенія, Угорщина, Фінляндія, Франція, Чорногорія, Швейцарія, Японія, США;
- 3) більше 1 000 циклів – Бельгія, Греція, Данія, Естонія, Кіпр, Латвія, Норвегія, Хорватія, Чехія, та Швеція.

Таким чином, Україна за обчисленим показником *K<sub>дрт</sub>* належить до країн із низьким коефіцієнтом менше 500 циклів на 1 млн. населення. Слід відзначити, що країни, які мають державне фінансування на ДРТ, належать до 2 та 3 групи за показником *K<sub>дрт</sub>*. Тому актуальним є збільшення державного фінансування ДРТ в Україні.

Для пацієнтів більшості європейських держав основним орієнтиром, якому з центрів можна довіряти є факт їх участі в Національному Реєстрі. Відмова від подання даних до Національного реєстру у європейських країнах автоматично призводить до закриття цих центрів, оскільки причиною відмови можуть бути низькі результати циклів ДРТ [7].

В Україні діє Національний Реєстр ДРТ, у якому узагальнено дані статистичних звітів медичних закладів Міністерства охорони здоров'я України та приватних установ. Щорічно видається «Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні ре-

продуктивні технології в Україні». Із 2011 р. доступні та систематизовані усі дані з кількості клінічних вагітностей, кількості розпочатих лікувальних циклів, кількості завершених циклів.

Станом на 2015 р. в Україні зареєстровано 33 приватних клініки з ДРТ та 5 державних закладів, а у 2017 р. уже 39 приватних клінік, що свідчить про потребу в ДРТ та ріст кількості медичних закладів на 18% за останні три роки. В Україні державою фінансується близько 600 циклів ДРТ на рік, що становить менше 1% від загальної потреби в ДРТ у країні. Існуюча ситуація фактично знижує доступність для сімейних пар реалізувати право на батьківство [3].

Важливим аспектом є ефективність застосування ДРТ, яка визначається як частота настання вагітності та кількість живонароджених дітей. За даними Української асоціації репродуктивної медицини у нашій державі порівняно з країнами Європи достатньо висока результативність застосування ДРТ і за останні роки має тенденцію до зростання. Частота настання клінічної вагітності від розпочатих лікувальних циклів ДРТ в Україні у 2015 р. становила 36,56% порівняно з 33,53% у 2006 р., у Європі цей показник у 2014 р. становив 33,2/31,6% IVF/ICSI [9]. Показник успішної народжуваності в Україні у 2015 р. – 29,57%, у Європі – 25% за даними Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE). Таким чином, у нашій державі досягнуті значні успіхи у результатах ДРТ та європейські показники ефективності ДРТ [8].

Аналіз міжнародних звітів, публікацій показав, що витрати на ДРТ мають суттєві відмінності у провідних країнах. Вартість стандартного циклу ЕКЗ становила від 12 513 доларів у США до 3 956 доларів у Японії. Витрати на живонароджених дітей були найвищими в Сполучених Штатах та у Великобританії (41 132 та 40 364 доларів відповідно) та найнижчими – в Скандинавії та Японії (24 485 доларів та 24 329 доларів відповідно). Витрати на ДРТ не перевищують 0,25% загальних витрат на охорону здоров'я в будь-якій країні. Австралія та Скандинавія є єдиними країнами/регіонами, які досягли рівня споживання відповідно до попиту, а у Північній Америці забезпечується лише 24% від попиту [5, 7].

В Австралії визначено, що витрати на цикл штучного запліднення мають коливатися від 50 до 75 доларів, щоб бути включеними у страховий пакет. Оскільки у країнах із низьким доходом висока вартість ДРТ може призвести до величезних витрат на охорону здоров'я, тому визначають економічно вигідний цикл ЕКЗ, який має бути доступним та дешевим для всіх верств населення країни [8].

У Нідерландах середні затрати на лікування для не-донора ДРТ становили 32 903 долари (коливання від 24 809 доларів для жінок менше 30 років до 97 884 доларів для жінок, старших 40 років). Вартість народження дитини для жінки старшої 42 років становила 182 794 долари. Це підтверджує, що цикл ДРТ є менш фінансово ефективним серед старших жінок [9].

Деякі вартісні аспекти ДРТ у медичних центрах вивчалися в Україні, було показано, що поряд із витратами на медичні послуги, важливою є оцінка загальних витрат з урахуванням вартості лікарських засобів диференційовано до різних схем ДРТ [11].

Нами проведено пошук інформації про витрати на ДРТ в Україні за даними офіційних сайтів приватних клінік. Використовуючи ключові слова «допоміжні репродуктивні технології», «витрати на ДРТ», «ціна на ЕКЗ» у системі Google було виявлено наявність 29 офіційних сайтів приватних центрів, клінік, які діють в Україні.

Встановлено, що інформація про ДРТ та витрати на різні типи ДРТ не є уніфікованою і подається в різний спосіб: витрати на один цикл із використанням препаратів, один цикл без препаратів, за процедуру тощо. Зареєстровано 29 приватних клінік, які мають офіційні сайти. Встановлено, що приватні клініки з ДРТ найбільше

представлені у містах Київ (15 клінік), Львів (3), Дніпро (2), Івано-Франківськ (3), Одеса (5), Харків (5), проте у таких містах як Хмельницький, Чернівці, Тернопіль, Луцьк та Запоріжжя є лише по 1 клініці.

Нами проведено аналіз коливань витрат на ДРТ за даними приватних медичних центрів/клінік в Україні, які мають офіційні сайти в Інтернеті.

Ми обчислили середні витрати на цикли ЕКЗ та ІКСІ за даними 6 приватних центрів, які подають ці фінансові показники (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Результати аналізу витрат на 1 цикл ЕКЗ та ІКСІ у деяких приватних медичних центрах України**

Найменування медичного центру	Місто	Загальні витрати на перший цикл ЕКЗ, тис. грн.	Витрати на процедуру ІКСІ, тис. грн.	Наявність цін на ДРТ
Центр репродуктивної медицини «Боголюби»	Луцьк	49 500	4 000	+
Клініка репродукції людини «Альтернатива»	Львів	41 450	5 300	+
ТзОВ центр репродукції «Паренс-Україна»	Львів	47 500	7 000	+
Клініка «ISIDA-IVF»	Київ	59 205	9 647	+
ТОВ «Неомед 2007» медцентр «Мать и дитя»	Київ	59 950	7 220	+
Клініка «Лада»	Одеса	57 900	7 000	+
Середні витрати на цикл		52 584	6 694	

Аналіз даних табл. 3 свідчить, що витрати на 1 цикл ЕКЗ становлять від 41 450 тис. грн. до 59 950 тис. грн., а для циклу ІКСІ – від 4 000 тис. грн. до 9 647 тис. грн. Нами визначено, що середні витрати за даними представлених сайтів центрів становлять 52 84 тис. грн. на цикл ЕКЗ та 6 694 тис. грн. на цикл ІКСІ.

Відповідно до проведеного пошуку у мережі Інтернет, нами встановлено, що 7 клінік не мають інтернет-сторінок, 7 клінік мають офіційний сайт, але не подають інформацію про ціни на послуги, та 12 клінік мають інтернет-сторінку, наявний прайс-лист, але ціни вказані без урахування витрат на лікарські засоби.

На наступному етапі нами обчислено коефіцієнт адекватності платоспроможності населення для циклу ДРТ, який може бути представлений як витрати на 1 цикл у співвідношенні до середньої зарплати (станом на кінець 2017 р. становила 7 479 грн).

Розрахований коефіцієнт адекватності платоспроможності для циклу ЕКЗ становить 703 і свідчить про низьку доступність ЕКЗ для населення, а для ІКСІ цей коефіцієнт у 7,9 раза нижчий і становить 89, що свідчить про його вищу доступність для сімей.

Збільшення державного фінансування та регулювання вартості на цикли ДРТ суттєво б покращило використання ДРТ та результати для демографічної ситуації. Для поліпшення доступу до ДРТ доцільним є проведення фармакоекономічних досліджень для оцінки економічно ефективних схем лікування, щоб збільшити забезпечення подружніх пар циклами ДРТ в Україні.

**В и с н о в к и**

1. Проведений аналіз статистичних даних про забезпечення ДРТ у країнах Європи та діючі законодавчі вимоги до проведення ДРТ у деяких країнах Європи, які характеризуються наявністю бюджетного фінансування на певну кількість циклів,

медичні обмеження та вимоги до віку батьків. Виявлено, що найбільш високі витрати на ДРТ діють у США, найнижчі – у Японії та Скандинавії.

2. Нами проведено обчислення коефіцієнта забезпечення циклами ДРТ на 1 млн. населення (*K<sub>дрт</sub>*) та ранжовано країни на 3 групи залежно від кількості проведених циклів із ДРТ населення та визначено, що Україна належить до країн із низьким показником менше 500 циклів. Провідні країни Європи, які мають державне фінансування ДРТ (Франція, Німеччина, Швеція), мають високий *K<sub>дрт</sub>*, більше 1 000 циклів на 1 млн, що свідчить про необхідність збільшення бюджетного фінансування на ДРТ у нашій країні.

3. Показано, що спостерігається ріст кількості медичних закладів ДРТ на 18% за останні три роки. Проведено аналіз витрат на ДРТ в Україні за даними офіційних сайтів приватних клінік. Встановлено, що середні витрати на 1 цикл ЕКЗ становлять 52 584 тис. грн., на 1 цикл ІКСІ – 6 694 тис. грн.; обчислений коефіцієнт адекватності платоспроможності становить 703, який свідчить про низький доступ населення до ЕКЗ, а для ІКСІ він становить 89, що свідчить про його вищу доступність.

4. Враховуючи різні підходи до інформаційного забезпечення веб-сайтів центрів із ДРТ, доцільним є уніфікація інформації, яка подана на сайтах приватних клінік про наявність циклів та загальні витрати на них для поліпшення доступу для пацієнтів.

### Список використаної літератури

1. *Конков В. С.* Допоміжні репродуктивні технології у вирішенні демографічних проблем. Правові аспекти // Мед. аспекти здоров'я жінки. – 2013. – № 4. – С. 55–57.

2. Наказ МОЗ України від 09. 09. 2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>

3. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.uarm.org.ua/materiali/natsionalnij-reestr-drt.html>

4. Коефіцієнт адекватності платоспроможності [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8076/koefficient-adekvatnosti-platospromozhnosti>

5. *Berg K., Cadier B., Chevreur K.* The diversity of regulation and public financing of IVF in Europe and its impact on utilization // Human reproduction. – 2013. – V. 28, N 3. – P. 666–675.

6. *Prag P., Mills M.* Assisted Reproductive Technology in Europe: Usage and Regulation in the Context of Cross-Border Reproductive Care / Childlessness in Europe: Contexts, Causes, and Consequences. – P. 155–158 [Electronic resource]. – Access mode: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-44667-7\\_14](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-44667-7_14)

7. *Calhaz-Jorge C.* Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. – 2017. – V. 32, N 10. – P. 1957–1973.

8. *Лесовська С. Г.* Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні // Актуально. – 2017. – № 8 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ozdorovie.com.ua/stan-vprovadzheniya-dopomizhnih-reproduktivnih-tehnologiy-v-ukrayini/#acceptLicense>

9. *Chambers G., Sullivan E., Ho M.* Assisted reproductive technology treatment costs of a live birth: an age-stratified cost–outcome study of treatment in Australia // Pubmed. – 2006. – V. 184, N 4. – P. 155–158 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489897>



10. *Dik J., Habbema F.* Is affordable and cost-effective assisted reproductive technology in low-income countries possible? What should we know to answer the question? // ES-HRE Monograph. – 2008. – N 1. – P. 1–24.

11. *Заліська О. М., Горбачевська Х.-О. Я., Гуз В. С.* Фармакоекономічні підходи до оцінки допоміжних репродуктивних технологій // Фармац. часопис. – 2012. – № 2. – С. 142–144.

Надійшла до редакції 2 березня 2018 року.

Х.-О. Я. Стасив, О. Н. Залиская

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого*

## АНАЛИЗ ЗАТРАТ И РЕЗУЛЬТАТОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В МИРЕ И УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, фармакоэкономический анализ, бесплодие, расходы на циклы

### А Н Н О Т А Ц И Я

Учитывая демографическую ситуацию в Украине, использование вспомогательных репродуктивных технологий является актуальной задачей для увеличения доступа к современным дорогостоящим методикам лечения бесплодия.

Целью исследования было обобщение законодательных требований к проведению вспомогательных репродуктивных технологий, количества циклов в зависимости от типа, оценка затрат и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий в ведущих странах мира и в Украине. Показано, что большинство стран в Европе имеют бюджетное финансирование на определенное количество циклов, а также медицинские ограничения и требования к возрасту родителей. Выявлено, что наиболее высокие затраты на вспомогательные репродуктивные технологии в США, самые низкие – в Японии и Скандинавии.

Нами проведен расчет коэффициента обеспечения циклами ЭКО и ИКСИ на 1 млн. населения (*Кдрт*) и соответственно страны были ранжированы на 3 группы. Показано, что Украина относится к странам с низким показателем – менее 500 циклов. Ведущие страны Европы, имеющие государственное финансирование вспомогательных репродуктивных технологий (Франция, Германия, Швеция), характеризуются и высоким *Кврт*, более 1 000 циклов. Показана необходимость увеличения бюджетного финансирования на вспомогательные репродуктивные технологии в Украине.

Проведен анализ затрат на вспомогательные репродуктивные технологии в Украине по данным официальных сайтов частных клиник. Установлено, что средние затраты на 1 цикл ЭКО составляют 52 584 тыс. грн., на 1 цикл ИКСИ – 6 694 тыс. грн. Рассчитанный коэффициент адекватности платежеспособности составил для ЭКО 703, что свидетельствует о низкой доступности для населения, а для ИКСИ – 89, что в 7,9 раз более доступно для семей.

Установлено, что у 7 клиник отсутствует интернет-страница, а на сайтах 12 клиник приведена информация о стоимости услуг без учета использования лекарственных средств в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. Учитывая различные подходы к информационному обеспечению веб-сайтов клиник по вспомогательным репродуктивным технологиям, показана целесообразность унификации информации, предоставляемой на сайтах о наличии циклов и общих затратах на них для улучшения обеспечения и доступа для пациентов. Также важно увеличить государственное финансирование на программы по репродуктологии.

Kh.-O. J. Stasiv, O. M. Zaliska

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

## ANALYSIS OF COSTS AND RESULTS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE WORLD AND UKRAINE

**Key words:** assisted reproductive technologies, pharmacoeconomic analysis, infertility, cost

### ABSTRACT

Taking into account the demographic situation in Ukraine, the use of assisted reproductive technologies (ART) is an urgent task for increasing access to modern, expensive methods of infertility treatment.

The aim of this study was to summarize the legislative requirements for the implementation of ART, the number of cycles, depending on the type, and the costs for ART in the leading countries of the world and in Ukraine. We showed, that most countries in Europe have budgetary financing for a certain number of cycles, while the medical restrictions and age requirements for parents are included. It was revealed that the highest costs for ART are in the USA, the lowest in Japan and Scandinavian countries.

We calculated the rate of provision for IVF and ICSI cycles per 1 million population (*Kart*) and the countries were ranked into 3 groups. It was shown that Ukraine belongs to countries with a low indicator – less than 500 cycles. Leading countries of Europe, which have government funding for ART (France, Germany, Sweden), are characterized by a high *Kart*. The need to increase budgetary financing for ART in Ukraine is shown.

The cost analysis for ART according to official websites of private clinics was conducted in Ukraine. We established that the average cost per 1 cycle of IVF was 52 584 UAH, for 1 cycle of ICSI was 6 694 UAH. The calculated solvency adequacy ratio for IVF was 703, it indicates a low availability for the population, and for ICSI is 89, which is 7.9 more affordable for families.

It was found that in 7 clinics there are no Internet pages, and on the websites of 12 clinics information on the cost of services is shown, without taking into account the use of drugs in the protocols of ART. According to the different approaches to informing on websites of the ART clinics, it is advisable to unify the information providing on the sites about the availability of cycles and the total costs for them to improve provision and access for patients. Therefore, it is important to increase the state funding for ART programs.

*Електронна адреса для листування з авторами: olzaliska@ukr.net*

## ОСВІТА

УДК 37.012:378.6:615.1]-057.875

А. А. КОТВИЦЬКА, д-р фарм. наук, проф.,

Н. В. ЖИВОРА, канд. фарм. наук, доцент,

О. С. ОВАКІМЯН, канд. соціологічних наук, доцент

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

### **МОТИВАЦІЯ ОТРИМАННЯ ВИЩОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОСВІТИ СТУДЕНТІВ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

**Ключові слова:** студент-першокурсник, мотивація, вибір спеціальності, канали інформації, вища освіта

A. A. KOTVITSKA, N. V. ZHYVORA, O. S. OVAKIMYAN

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

### **MOTIVATION OF OBTAINING HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION OF STUDENTS OF THE NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY**

**Key words:** first-year students, motivation, choice of specialty, channels of information, higher education

Вибір майбутньої професії завжди індивідуальний, оскільки він являє собою частину особистісного самовизначення, пошук свого покликання. З іншого боку, завдання вищої освіти в умовах реформування полягає в тому, щоб не просто надати майбутньому фахівцю певний комплекс необхідних теоретичних знань та практичних навичок, але й сприяти розвитку його особистісних якостей, закласти основи для подальшого професійного самовдосконалення.

Країни-члени Ради Європи дотримуються думки, що цілями вищої освіти необхідно вважати виховання активної громадської позиції (to prepare for active citizenship), підготовку до ринку праці (employability), особистий/світоглядний розвиток (personal development) та розвиток нових знань (research for knowledge base expansion).

Не викликає сумнівів, що досягнення вказаних установок має бути спрямовано на організацію якісної підготовки майбутніх професіоналів. Тому, на нашу думку, вкрай необхідним є вивчення особливостей студента.

Першокурсники 2017 р. – це представники покоління центеніалів (у Концепції чотирьох поколінь американських дослідників William Strauss и Neil Howe їх ще називають поколінням Z) [1]. По даним різних досліджень це молодь, яка народилась після 1996 р. (чи після 2000 р.). На відміну від іншої молоді, вони дуже відрізняються від покоління своїх батьків.

Безперечно, що визначення портрету першокурсника на старті дасть змогу скорегувати процес навчання з урахуванням характеристик здобувачів вищої фармацевтичної освіти та зменшити відсоток тих, хто за різними причинами може бути незадоволений отриманою професією.

Аналіз останніх наукових досліджень та публікацій дає змогу констатувати, що певний інтерес науковців зосереджений на дослідженні соціальних та психологічних особливостей студентів.

Значний внесок у педагогіку та психологію вищої школи зроблений Анан'євим Б. Г., який ґрунтовано досліджував особистість студента, а також Лісовським В. Т., яким було розроблено соціальну типологію студентів та виділено основні типи студентів: «академік», «ерудит», «професіонал», «раціоналіст», «старанний», «середняк», «ледачий» тощо [2, 3].

Серед інших дослідників, що вивчали процес становлення особистості під час навчання у вищій школі, можна виділити роботи А. В. Дмітрієва, І. С. Кона,

© Колектив авторів, 2018

З. Ф. Єсаревої. Необхідно зазначити, що соціально-демографічний портрет студентства складено завдяки роботам таких авторів як В. І. Астахова, Н. А. Паніна, Л. Г. Сокурянська [4, 5].

Достатньо успішні спроби виділити сутнісні характеристики студентства через аналіз форм його діяльності були зроблені М. Б. Євтухом, О. Д. Куценко, К. Г. Михайловою та ін. Різні сторони проблеми мотивації вступу до закладу вищої освіти висвітлено у працях вітчизняних і зарубіжних учених, зокрема В. Л. Арбеніної, О. Г. Городецької, Л. М. Хижняк, С. А. Щудло та ін. [6, 7].

Протягом багатьох років феномен адаптації до навчальної діяльності у вищій школі цікавить науковців, а саме Я. В. Абсалямову, С. М. Куліка, Н. Г. Ничкало, О. А. Шияна [8, 9].

Однак, у дослідженнях названих науковців недостатньо уваги приділено вивченню особливостей саме такої категорії як «студент-першокурсник». Як правило, висновки, що зроблені, розповсюджуються на всю сукупність студентства без виокремлення мотивації отримання професії «провізор». Саме тому виникла потреба представити портрет першокурсника фармацевтичного закладу освіти.

Соціологічним сектором відділу управління якістю Національного фармацевтичного університету (НФаУ) у жовтні проведено опитування вступників 2017 р. з метою дослідження їх установок на навчання та отримання вражень від перших місяців перебування у НФаУ. Завданнями дослідження стало визначення каналів отримання інформації про університет та спеціальність, спрямованість бажання до залучення у позанавчальну роботу, установки на розвиток якостей (вмінь, навичок), які, перш за все, першокурсники хотіли би розвинути під час навчання в університеті. Для визначення портрету першокурсника була отримана інформація щодо мотивів здобуття вищої освіти, причин вибору навчального закладу та спеціальності; проаналізовані творчі навички, якими володіють вступники 2017 р.

### **Матеріали та методи дослідження**

Опитування проводили за допомогою методу on-line анкетування. Кількість учасників дослідження – 263 особи: 84% – жіночої статі, 16% – чоловічої статі. Опитування організовано з використанням цілеспрямованої вибірки «метод основного масиву», що цілком відповідає вимогам до структури респондентів і дає змогу отримати достовірну інформацію в рамках проблематики дослідження. Серед опитаних були студенти фармацевтичних факультетів № 1, № 2, № 3 Національного фармацевтичного університету. Середній вік респондентів 18 років.

### **Результати дослідження та обговорення**

Як свідчать результати дослідження, основним мотивом отримання вищої освіти для вступників НФаУ є соціальна орієнтація – бажання мати можливість у майбутньому отримати хорошу роботу (84,1%). На другому місці професійний мотив – здобуття професійних знань та навичок (61,8%). На третьому – особистісний, який передбачає особистісний та інтелектуальний розвиток (47,6%).

Викликає занепокоєння той факт, що кожен четвертий серед опитаних мріє використати можливість отримання вищої освіти для переїзду в іншу країну (24%). Також турбує тенденція щодо сприйняття освіти як звички або життєвої необхідності 17,6% першокурсників. Мотивація продовження навчання після закінчення школи сформована під впливом батьків або родичів визначена у 8,6% опитаних (рис. 1).

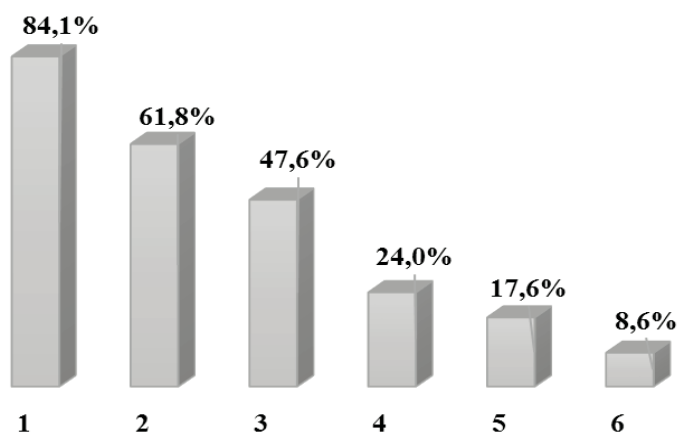


Рис. 1. Розподіл відповідей на питання  
«Чому Ви вирішили здобути вищу освіту?»:

1 – щоб мати можливість у майбутньому отримати хорошу роботу; 2 – щоб здобути професійні знання та навички; 3 – задля особистого та інтелектуального розвитку; 4 – щоб мати можливість переїхати в інше місце; 5 – щоб отримати диплом; 6 – на цьому наполягли батьки та родина

Разом із тим позитивною тенденцією є те, що більшість опитаних першокурсників вважає, що здобуття вищої освіти, перш за все, необхідно для отримання затребуваної професії (54,9%), реалізації своїх життєвих планів (51,1%) та підвищення матеріального достатку родини в майбутньому (50,6%). Близько 40% вступників пов'язують отримання вищої освіти та створення власного бізнесу. Кожен четвертий вважає, що без освіти не можливо реалізувати себе як людину та громадянина й просунути по кар'єрних сходах (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

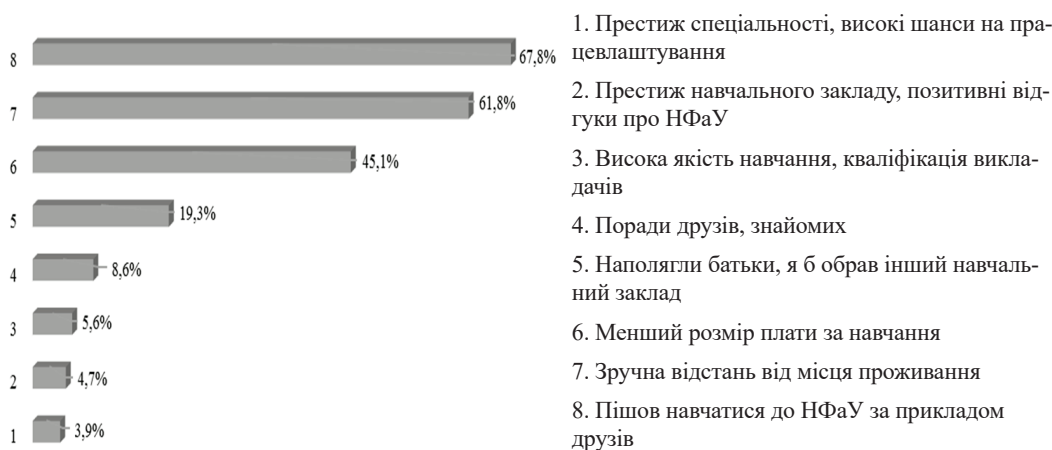
Розподіл відповідей на питання «Для досягнення яких життєвих цілей має значення здобуття вищої освіти?»

№ з/п	Перелік життєвих цілей	Стверджувальна відповідь, %
1	Отримання затребуваної професії	54,9
2	Реалізація своїх життєвих планів	51,1
3	Високий матеріальний достаток	50,6
4	Створення власного бізнесу	39,1
5	Реалізація себе як людини і громадянина	28,3
6	Просування по кар'єрних сходах	25,3
7	Підтримання власного здоров'я і здоров'я близьких	18,5
8	Підвищення соціального статусу, можливість увійти в еліту суспільства	14,6
9	Високе становище в суспільстві	12,4
10	Створення сім'ї та виховання дітей	10,7
11	Широке коло спілкування, наявність вірних друзів	10,7

Менше всього отримання професійної освіти у першокурсників корелює з розширенням кола спілкування та створенням сім'ї, займанням високого положення в суспільстві чи підвищенням соціального статусу.

Домінуючими мотивами вибору НФаУ як навчального закладу для отримання професії стали такі: престиж спеціальності (67,8%), престиж навчального закладу

(61,8%), якість навчання та кваліфікація викладачів (45,1%). Таким чином, звертаючи увагу на те, що навчання у провідному закладі вищої освіти України та отримання професії фармацевтичного профілю вважається складнішим, ніж, наприклад, гуманітарного, надає можливість стверджувати про усвідомлений вибір професійного шляху з боку першокурсників (рис. 2).



**Рис. 2. Розподіл відповідей на питання «Що було головною причиною вибору Вами НФаУ?»**

Професійне самовизначення є доволі складним завданням. Оскільки кожна професія – це сукупність професійних вмінь та навичок, успішне засвоєння яких передбачає орієнтацію в професії та розуміння того, які знання необхідно отримати для працевлаштування. Переважна більшість опитаних (71,2%) вибір професії пов’язують виключно з власним інтересом до неї. Друга група включає мотиви соціальної спрямованості – для 54,9% респондентів вибір професії «провізор» пов’язаний з престижем та повагою з боку суспільства, можливістю швидкого працевлаштування в подальшому (37,3%) та підвищенням матеріального рівня (26,2%) (табл. 2).

**Т а б л и ц я 2**

**Розподіл відповідей на питання «Що було головною причиною вибору Вами спеціальності?»**

№ з/п	Перелік причин вибору спеціальності	Стверджувальна відповідь, %
1	Обирав(ла) за власним бажанням тому, що мені це цікаво	71,2
2	Престиж майбутньої професії, повага до неї	54,9
3	Можливість швидкого працевлаштування в подальшому	37,3
4	Спеціальність, яка дозволить підвищити матеріальний рівень родини	26,2
5	Наполягли батьки, я би обрав іншу спеціальність	6,9
6	Бажання успадкувати професію батьків	6,4
7	Спеціальність, де менший розмір плати за навчання	2,6

Відповідно до завдань дослідження було проаналізовано канали, які використовували першокурсники для пошуку необхідної інформації про університет та спеці-



альність. Як свідчать результати, основним каналом визначено офіційний сайт НФаУ (табл. 3), що виявилось достатньо очікуваним із урахуванням того, що учасники дослідження – молодь, яка народилась в епоху Internet та не уявляє життя без гаджетів. Безумовно, з боку НФаУ докладається максимум зусиль для відображення актуальної та змістовної інформації на офіційному сайті. Але ж за підсумками аудиту, що проведений відділом зв'язків із громадськістю та пресою, визначено певні проблемні моменти та запропоновано коригуючі дії щодо підвищення ефективності роботи сайту та його змістовної наповненості.

Т а б л и ц я 3

**Розподіл відповідей на питання «Звідки Ви отримували інформацію про університет і спеціальність?»**

№ з/п	Перелік джерел отримання інформації	Стверджувальна відповідь, %
1	З сайту університету	59,2
2	Від знайомих, які навчаються в університеті	38,2
3	Від працівників університету під час відкритих дверей, ярмарок спеціальностей та ін.	31,8
4	Від вчителів у школі/викладачів у коледжі	15,0
5	З обговорень на форумах, у соціальних мережах	12,4

Кожному четвертому вступнику в цілому вистачило інформації про університет під час прийняття рішення про заклад навчання. Разом із тим, кожному п'ятому бракувало інформації такого характеру: зміст навчальної програми, наявність навчальних курсів та їх тривалість, система оцінювання (33%); перспективи працевлаштування (27%); види практики під час навчання (25,3%); матеріальний стан аудиторій та гуртожитків (24%); можливості міжнародного обміну (21,9%) та кількість бюджетних місць (21,5%). Таким чином, можна стверджувати, що існує необхідність більш ретельного висвітлення зазначеної інформації на сайті університету.

Окрім каналів отримання інформації про університет і спеціальність, що зазначені, вагомий вплив мають заходи НФаУ, що спрямовані на популяризацію університету, зокрема «Дні відкритих дверей», участь у «Ярмарку вакансій». Також суттєвий вплив чинять знайомі студенти, що навчаються на старших курсах. На жаль, такий канал розповсюдження інформації, як надання інформації вчителями шкіл/викладачами коледжів, не виявився значущим в отриманні інформації про НФаУ та спеціальності серед першокурсників, але ж, на думку представників приймальної комісії, є потенційно достатньо важливим й ефективним.

Звертає увагу й такий канал інформації, як соціальні мережі, форуми, що представляють собою платформу для обговорення питань, які хвилюють сучасних вступників. Однак, за думкою респондентів, не завжди такі канали інформації є вирішальними у прийнятті рішення щодо обрання закладу вищої освіти та спеціальності «Фармація».

Достатньо цікавими виявляються результати дослідження щодо творчих здібностей та якостей студентів-першокурсників, які гіпотетично забезпечують можливості формування професійної креативності у майбутніх фахівців сфери фармації. Поряд із тим, що кожен шостий учасник опитування, на жаль, не має творчих навичок, в середньому кожен четвертий вміє танцювати, організовувати тематичні вечори, свята, має акторські навички, вміє малювати та має високі спортивні досягнення (рис. 3).



**Рис. 3. Розподіл відповідей на питання «Якими творчими та іншими навичками Ви володієте?»**

Саме тому бажання першокурсників під час навчання в університеті брати участь у роботі творчих колективів (вокального, танцювального та ін.), у роботі Студентського парламенту, у проведенні культмасових заходів та у роботі спортивних секцій є цілком зрозумілим. Але ж додаткових зусиль з боку викладачів потребує формування мотивації щодо заходів наукової спрямованості – участь в олімпіадах із навчальних дисциплін, у роботі студентської профспілки та наукових товариств, проведенні наукових досліджень (рис. 4).



**Рис. 4. Розподіл відповідей на питання «В яких формах позанавчальної роботи Ви хотіли би брати участь?»**

Щодо якостей студентів-першокурсників, які є характеристиками їх портрету, необхідно зазначити, що представники покоління центеніалів, які навчаються

у НФаУ, впевнені, що вони відповідальні, дисципліновані та ініціативні, мають аналітичні здібності та високий рівень культури. Але ж під час навчання майбутні фармацевти сподіваються розвинути вміння досягати поставленої мети, цілеспрямованість, працездатність, комунікабельність, підприємницькі навички та навички самоменеджменту (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

**Розподіл відповідей на питання «Які якості (вміння, навички), перш за все, Ви хотіли б розвинути під час навчання в НФаУ?»**

№ з/п	Перелік якостей (вмінь, навичок)	Стверджувальна відповідь, %
1	Ініціативність	21,5
2	Комунікабельність	<b>38,6</b>
3	Дисциплінованість і старанність	19,7
4	Працездатність	<b>40,3</b>
5	Високий рівень культури	19,7
6	Цілеспрямованість	<b>41,6</b>
7	Уміння організувати себе	30,0
8	Самостійність	36,5
9	Уміння творчо мислити	26,2
10	Відповідальність	18,5
11	Аналітичні здібності	19,3
12	Володіння інноваційними технологіями	23,6
13	Здатність до ділової співпраці	35,6
14	Уміння досягати поставленої мети	<b>43,8</b>
15	Підприємницькі навички та навички самоменеджменту	<b>38,6</b>

Не викликає сумніву, що в перспективі такі дослідження мають стати моніторинговими, спрямованими на порівняння образу студентів-фармацевтів різних поколінь. Крім того, достатньо цікавими стануть й лонгітюдні дослідницькі проекти (дослідження учасників протягом декількох років), що спрямовані на аналіз досягнень студентів НФаУ 2017 р. Адже феномен потенціалу здобувачів вищої освіти, на нашу думку, варто розглядати в системі, елементи якої перебувають у складній ієрархії і повною мірою залежать від соціально-економічних, морально-етичних та соціокультурних умов сьогодення та розвитку вищої освіти.

### **В и с н о в к и**

1. Визначено домінуючі мотиви отримання освіти, вибору навчального закладу та майбутньої професії, основні канали отримання інформації про НФаУ і спеціальність, щодо визначення установок на розвиток інноваційності в професії.

2. Встановлено, що вища освіта в цілому, фармацевтична зокрема, для більшості першокурсників є засобом досягнення високої професійної кваліфікації, підвищення соціального статусу, здійснення ефективної соціальної та індивідуальної самореалізації.

3. Визначено портрет студента-першокурсника НФаУ, що їм притаманне прагнення до підтримки соціальних ініціатив поряд із саморозвитком, відповідальність за вибір подальшого професійного шляху поряд із бажанням брати участь у різних заходах поза навчанням. Позитивною тенденцією можна вважати той факт, що 86% вступників 2017 р. позитивно описують свої перші враження від навчання.

4. Результати, що отримані, можуть виступати основою при організації особисто-орієнтованого підходу в навчанні майбутніх фармацевтів, напрямами підвищення мотивації навчання за обраною спеціальністю та соціальної самореалізації в суспільстві.

### Список використаної літератури

1. *Strauss W., Howe N.* Generations: The History of America's Future, 1584 to 2069. – New York: William Morrow, 1991. – 544 p.

2. *Ананьев Б. Г.* К психологии студенческого возраста // Совр. психолого-педагогические проблемы высшей школы. – Л., 1969. – Вып. 2. – С. 34–35.

3. *Лисовский В. Т., Дмитриев А. В.* Личность студента / Ленинградский государственный университет им. А. А. Жданова. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1974. – 184 с.

4. *Астахова В. И.* Студент XXI века: социальный портрет на фоне общественных трансформаций. – Харьков: НУА, 2010. – 408 с.

5. *Сокурская Л. Г.* Новое поколение: надежды, цели, идеалы (двадцать лет спустя) / Методологія, теорія та практика соціологічного аналізу сучасного суспільства: Зб. наукових праць. – Харків: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2013. – С. 448–459.

6. *Городецька О. Г.* Особливості мотивації абітурієнтів при виборі вищого навчального закладу // Youth in Central and Eastern Europe. Sociological Studies. – 2014. – № 1. – Р. 51–57.

7. *Городецька О. Г.* Вибір вищого навчального закладу очима студентів-першокурсників (соціологічний аналіз) / Зб. центру наукових публікацій «Велес» за матеріалами міжнар. науково-практичної конференції: «Досягнення науки в 2015 році», м. Київ: зб. статей (рівень стандарту, академічний рівень). – К.: Центр наукових публікацій, 2015. – С. 108–113.

8. *Абсалямова Я. В.* Професійна адаптація молодих викладачів іноземної мови до роботи у вищих технічних навчальних закладах: Автореф. дис. ... канд. пед. наук: 13.00.04. Ін-т вищ. освіти АПН України. – К., 2005. – 20 с.

9. *Блажівський С. М.* Поняття адаптації у сучасній науковій літературі // Наук. вісник. – 2014. – № 1. – С. 233–242.

Надійшла до редакції 16 березня 2018 року.

А. А. Котвицкая, Н. В. Живора, О. С. Овакимян

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

### МОТИВАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСШЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ СТУДЕНТОВ НАЦИОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

**Ключевые слова:** студент-первокурсник, мотивация, выбор специальности, каналы информации, высшее образование

### АННОТАЦИЯ

Выбор профессии является главным фактором дальнейшей жизни человека, его отношение к себе и миру.

При выборе той или иной профессии человек руководствуется целым рядом мотивов. В современном обществе мотивы старшеклассников подвергаются влиянию многих социально-психологических факторов: материальные условия жизни, новые реформы среднего и высшего образования, индивидуально-психологические особен-

ности старшеклассника, его способности, коммуникативные навыки, семьи и социализации. Все это обуславливает изменения в мотивационной системе личности, в свою очередь влияет на процесс выбора будущей профессии.

Все вышесказанное доказывает важность и актуальность изучения мотивов выбора абитуриентами специальности и ВУЗа.

Тема исследования – мотивы выбора вуза и специальности и их роль в становлении будущих профессионалов.

Целью исследования является определение каналов получения информации об университете и специальности, выявление мотивов выбора ВУЗа и первых впечатлений от пребывания в университете.

Объектом исследования являются студенты Национального фармацевтического университета 1 курса фармацевтических факультетов № 1, № 2, № 3. Предмет исследования – мотивы выбора вуза и специальности, осведомленность о профессии, устойчивость профессионального выбора, удовлетворенность выбранным вузом и специальностью. Методы исследования – on-line анкетирование, изучение и анализ полученных в ходе анкетирования данных.

Результаты опроса показали, что социальные и профессиональные мотивы получения образования, наряду с ориентацией на саморазвитие, стали для будущих фармацевтов наиболее значимыми. Выяснено, что первокурсникам присущи характеристики креативной уверенности и по отношению к будущей профессии, и по отношению к учебе в университете. Выявлено, что интернет-сайт занимает первое место среди основных каналов получения информации о НФаУ и специальности, но значительный потенциал определяется в предоставлении информации преподавателями колледжа, хотя этот канал недостаточно активно использовался первокурсниками. Можно утверждать, что научно-педагогические работники университета имеют дело со студентами, положительно воспринимающими современность и новации. На основе анализа данных составлен портрет первокурсника НФаУ.

A. A. Kotvitska, N. V. Zhyvora, O. S. Ovakimyan

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

MOTIVATION OF OBTAINING HIGHER PHARMACEUTICAL EDUCATION OF STUDENTS OF THE NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

**Key words:** first-year students, motivation, choice of specialty, channels of information, higher education

ABSTRACT

Choice of profession is the main factor in the further life of man, his attitude to himself and the world.

When choosing a profession, a person is guided by a number of motives. In modern society, the motives of high school students are influenced by many socio-psychological factors: material living conditions, new reforms in secondary and higher education, individual-psychological characteristics of a senior pupil, his abilities, communication skills, families and socialization. All this causes changes in the motivational system of the individual, which in turn influences the process of choosing the future profession.

All of the above proves the importance and urgency of studying the motives for the choice of the specialty and university by applicants.

The research topic is the motives for choosing a university and specialty and their role in the formation of future professionals.

The purpose of the study is to determine the channels for obtaining information about the university and the specialty, identifying the motives for choosing a university and the first impressions of being at the university.

The subject of the study is students of the National Pharmaceutical University 1 course of pharmaceutical faculties N 1, N 2, N 3.

The subject of the research is the motives for choosing a university and specialty, awareness of the profession, the sustainability of professional choice, satisfaction with the chosen institution and specialty.

Methods of research – on-line questioning, study and analysis of data received during the survey.

The results of the survey showed that social and professional motives for obtaining education, along with an orientation toward self-development, became the most significant for future pharmacists. It is found out that freshmen have inherent characteristics of creative confidence both in relation to the future profession and in relation to studying at the university. It was revealed that the Internet site takes the first place among the main channels for obtaining information about the NUPh and a specialty, but a significant potential is determined in the provision of information by college teachers, although this channel was not actively used by first-year students. It can be argued that the scientific and pedagogical staff of the university are dealing with students who positively perceive modernity and innovation. On the basis of data analysis, a portrait of a freshman from the NUPh was compiled.

*Електронна адреса для листування з авторами: [n.v.zhivora@gmail.com](mailto:n.v.zhivora@gmail.com)*



## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.277.3:547.327

С. А. ДЕМЧЕНКО, канд. фарм. наук, А. Є. ДУДНИК,  
Т. А. БУХТІАРОВА, д-р мед. наук, чл.-кор. НАМН України,  
Л. С. БОБКОВА, д-р фарм. наук, А. М. ДЕМЧЕНКО, д-р фарм. наук, проф.  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

### СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-(2-ІЗОПРОПІЛ-5-МЕТИЛФЕНОКСИМЕТИЛ)-3R-4-АРИЛ-5,6,7,8- ТЕТРАГІДРО-2,2a,8a-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[cd]АЗУЛЕНУ

**Ключові слова:** 2,2a,8a-триазаціклопента[cd]азулені, конденсація, гідразид  
(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)оцтової кислоти, протипухлинна активність

S. A. DEMCHENKO, A. E. DUDNIK, T. A. BUKHTIAROVA, L. S. BOBKOVA,  
A. M. DEMCHENKO

SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of  
Ukraine», Kyiv

### SYNTHESIS AND ANTICANCER PROPERTIES OF 1-(2-ISOPROPYL-5- METHYLPHENOXYMETHYL)-3R-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a- TRIAZACYCLOPENTA[cd]AZULENE DERIVATIVES

**Key words:** 2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulenes, condensation, (2-isopropyl-5-methylphenoxy)  
acetic acid hydrazide, anticancer activity

На сьогодні для лікування пухлинної хвороби та досягнення паліативного ефекту, що призводить до зменшення пухлини і, відповідно, до клінічної ремісії, застосовують понад 50 протипухлинних препаратів, активних за різних форм злоякісних утворень. Відомі протипухлинні препарати з різними механізмами дії застосовують у схемах лікування. При цьому виражений клінічний ефект становить від 20% до 80%, в окремих випадках ремісія спостерігається протягом до 2 років, понад 10% хворих мають ремісію понад 3 років. Широке застосування набули циклофосфан, метотрексат, вінкристин, адриабластин [1]. Метотрексат у зв'язку з антифонлеатним ефектом пригнічує клітинний мітоз, гальмує ріст злоякісних новоутворень та є більше активним відносно клітин, що швидко ростуть. Адриаміцин на сьогодні є єдиним цитостатиком, що виявляє деяку активність відносно печінково-клітинної карциноми (лікувальний ефект становить 3–70%, найчастіше – 36,5%). Застосуванню цитостатичних препаратів перешкоджає механізм лікарської мультирезистентності.

Зазначені лікарські засоби мають необхідні лікувальні властивості, але виявляють значні побічні ефекти з боку системи кровотворення (лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія), ЦНС (почуття втоми, головокружіння, головний біль, афазія, сонливість, судоми), репродуктивної системи (порушення остогенезу та сперматогенезу, олігоспермія, порушення менструального циклу, зниження лібідо, імпотенція), сечовидільної системи (гематурія, цистит, виражені порушення функції нирок), алергійні та дерматологічні реакції тощо.

Протипухлинну дію виявляють також деякі похідні триазолу. Так, відомий лікарський засіб Летрозол (Фемара) 4,4'-(1H-1,2,4-триазол-1-іл-метил)добензонітрил [2] використовують як протипухлинний гормональний засіб та антагоніст гормонів за злоякісних новоутворень молочної залози.

Актуальною проблемою є розширення арсеналу протипухлинних препаратів широкого спектру дії. Тому цей напрям є перспективним.

**Метою** цієї роботи було здійснення синтезу речовин із потенційно протипухлинними властивостями в ряду 2,2a,8a-триазаціклопента[cd]азуленів та вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук.

© Колектив авторів, 2018

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктами нашого дослідження обрано похідні 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену (**8**, *a-d*), що синтезовані нами кип'ятінням 3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) із відповідними  $\alpha$ -галогенкетонами (**6**, *a-d*) в середовищі етилацетату та подальшої циклізації в лужному середовищі (рисунок).

Усі розчинники й реагенти (від Aldrich та Acros) використовували без додаткової очистки. Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, F\_254, 1x10 см, елюенти – суміші хлороформ–метанол і етилацетат–гексан (9:1 та 1:1 v/v відповідно) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Спектри  $^1\text{H-NMR}$  знімали на спектрометрі Varian Gemini 400 MHz (внутрішній стандарт – TMS, розчинник – ДМСO-d6).

Протиопухлинну активність досліджено у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) у рамках Development Therapeutic Program.

Фармакологічний скринінг полягав у вивченні протиопухлинної активності сполук *in vitro* на лініях ракових клітин. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку порівняно з контролем.

## Результати дослідження та обговорення

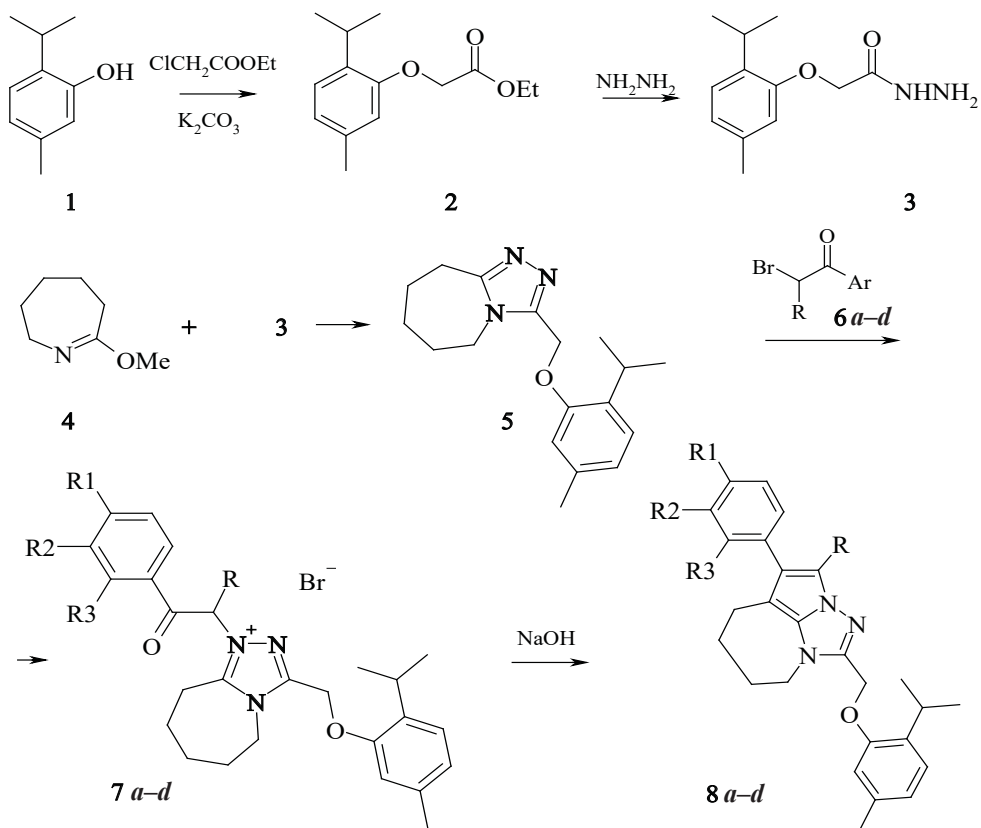


Рис. Схема синтезу похідних 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену (**8 a-d**):

**7, 8 a** – R = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl; **b** – R = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl; **c** – R = R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = F; **d** – R = R<sub>3</sub> = H, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

Гідразид (2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)оцтової кислоти (**3**) було одержано за методом [3] взаємодією тимоли з хлороцтовим естером із подальшою обробкою гідразин-гідратом у спиртовому розчині. 2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін (**4**) одержано алкілюванням капролактаму диметилсульфатом за методом [4].

*Синтез 3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4-триазоло[4,3-а]азепіну (5).* Суміш 7,00 г (0,055 моль) 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (**4**) та 11,12 г (0,05 моль) гідразиду (2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)оцтової кислоти (**3**) у 200 мл етанолу кип'ятили впродовж 1 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтрували та висушили. Без додаткового очищення одержаний осад розчиняли у 100 мл крижаної оцтової кислоти та кип'ятили впродовж 1 год. Після охолодження реакційну суміш виливали в 500 мл води з льодом. Осад, що утворився, відфільтрували та кристалізували з пропанолу-2. Вихід – 10,17 г (68%).  $T_{\text{пл}} = 152\text{--}153\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Знайдено, %: N – 14,2,  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ . Розраховано, %: N – 14,0. ЯМР- $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. ч.,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,09 (д, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,60–1,68 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,80 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,92 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,14 (м, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 4,06 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,20 (с, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}$ ); 6,76 та 7,01 та 7,08 (д+с+д, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

*Загальна методика синтезу бромідів 1-[2-арил-2-оксоетил]-3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінію (7, a–d).* До розчину 1,497 г (0,005 моль) 3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) у 60 мл етилацетату за перемішування додавали розчин (0,005 моль) відповідного заміщеного фенацилброміду (**6, a–d**) у 30 мл етилацетату та кип'ятили реакційну суміш 1 год. Осад, що утворився, після охолодження відфільтрували, кристалізували з етанолу.

*Синтез 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3-метил-4-(4'-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазациклопента[cd]азулен (8, b).* До розчину 1,497 г (0,005 моль) 3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**5**) у 60 мл етилацетату за перемішування додавали 1,238 г (0,005 моль)  $\alpha$ -бром-4-хлорпропіофенону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 1 год, випарювали до сухого залишку, приливали 40 мл 5%-го розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш 3 год. Після охолодження осад, що утворився, відфільтрували, промили водою та висушили. Кристалізували з бензену. Вихід – 0,851 г (38%).  $T_{\text{пл}} = 190\text{--}191\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Знайдено, %: N – 9,19, Cl – 7,80.  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ . Розраховано, %: N – 9,38, Cl – 7,92.

*Загальна методика синтезу 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-4-(4'-хлорфеніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазациклопента[cd]азуленів (8, a–d).* До (0,003 моля) відповідної солі (**7, a–d**) приливали 40 мл 5%-го розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш 3 год. Після охолодження осад, що утворився, відфільтрували, промили водою та висушили. Кристалізували з бензену.

Температури плавлення та спектральні дані отриманих речовин наведено в табл. 1 та 2.

Синтезовані нові сполуки (**5–8, a–d**, табл. 1) – незабарвлені (**5; 7, a–d**), сіруваті (**8, a, c, d**) або світлокремові (**8, b**) кристалічні речовини, розчинні у спиртах, ДМФА. Склад і структуру всіх синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу (табл. 1) та методом ЯМР- $^1\text{H}$  спектроскопії (табл. 2).

Структурні та фізико-хімічні особливості речовин похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінію (7, *a-d*) та 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азуленів (8, *a-d*)

Сполука	R, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	T <sub>пл</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Розраховано, %	
					N	Cl	N	Cl
7 <i>a</i>	H, Cl, H, H,	227–229	77	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> BrClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	7,72	–	7,88	–
7 <i>c</i>	H, OCH <sub>3</sub> , H, F	178–179	69	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> BrFN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	7,82	–	7,69	–
7 <i>d</i>	H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-, H	193–194	65	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	7,38	–	7,55	–
8 <i>a</i>	H, Cl, H, H,	193–194	59	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O	9,82	8,29	9,68	8,18
8 <i>b</i>	CH <sub>3</sub> , Cl, H, H	190–191	38	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O	9,19	7,80	9,38	7,92
8 <i>c</i>	H, OCH <sub>3</sub> , H, F	148–149	53	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	9,17	–	9,38	–
8 <i>d</i>	H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-, H	191–193	51	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	9,31	–	9,18	–

## Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м. д. (DMCO-d)
7 <i>a</i>	1.13 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.74 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.90 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.20 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 3.31 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.50 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.44 (с, 2H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CO), 6.83 та 7.00 та 7.14 (д+с+д, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.74 та 8.11 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
7 <i>c</i>	1.14 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.74 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.90 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.19 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 3.32 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.89 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.51 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.49 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.13 (с, 2H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CO), 6.81 - 8.00 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
7 <i>d</i>	1.13 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.74 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.90 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.20 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 3.30 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.33 - 4.39 (м, 4H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 4.48 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.49 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.35 (с, 2H, N <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> CO), 6.82–7.65 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
8 <i>a</i>	1.11 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.96–2.04 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.77 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.19 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 4.05 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.23 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.78 та 7.01 та 7.10 (д+с+д, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.32 (с, 1H, 3-H), 7.39 та 7.49 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
8 <i>b</i>	1.12 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.91–2.00 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.37 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.61 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.19 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 4.03 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.24 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.78 та 7.03 та 7.10 (д+с+д, 3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.32 та 7.43 (д-д, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
8 <i>c</i>	1.12 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.92 - 2.03 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.29 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.60 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.20 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 3.79 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.04 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 5.24 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.76–7.38 (м, 7H, 3-H+C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )
8 <i>d</i>	1.11 (д, 6H, CH(CH <sub>3</sub> )), 1.93–2.02 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.73 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.19 (м, 1H, CH(CH <sub>3</sub> )), 4.03 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.24 (м, 4H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 5.22 (с, 2H, OCH <sub>2</sub> C), 6.76–7.12 (м, 6H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.18 (с, 1H, 3-H)

Протипухлинну активність похідних 1-(2-ізопропіл-5-метилфеніксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулену (8, *a-d*) вивчали у Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Перший етап фармакологічного скринінгу полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на лініях ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легень, товстого кишечника, ЦНС, яєчників, нирок, простати, молочної залози) за дії

речовини в концентрації  $10^{-5}$  моль/л за стандартною процедурою [5] оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук методом флуоресцентного зафарбування (барвник – сульфородамін Б). Результат досліджень виражали у відсотках росту клітин раку порівняно з контролем – 5-флуорурацилом. Наведені у табл. 3 значення показують на скільки досліджувані сполуки є більш ефективними у пригніченні росту ракових клітин порівняно з контролем.

Т а б л и ц я 3

**Протипухлинна активність сполук 8, *a-d in vitro* на лініях клітин раку за дії речовин у концентрації  $10^{-5}$  моль/л**

Лінії ракових клітин		8 a	8 b	8 c	8 d
Лейкемія	CCRF-CEM	79,71	52,66	15,63	7,92
	HL-60(TB)	102,0	10,92	49,19	54,77
	K-562	92,53	31,52	36,93	14,22
	MOLT-4	83,89	18,16	22,39	18,37
	RPMI-8226	97,66	39,96	55,3	52,8
	SR	95,45	30,7	77,18	63,13
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	107,2	60,24	85,53	80,91
	HOP-62	103,9	80,76	101,4	101,9
	HOP-92	95,26	65,33	64,61	55,5
	NCI-H226	97,79	67,75	64,21	65,61
	NCI-H23	106,8	49,5	63,35	77,88
	NCI-H460	103,2	60,96	–	89,27
Рак товстого кишечника	NCI-H522	102,1	61,06	72,57	66,45
	COLO 205	113,9	67,27	103,5	61,01
	HCC2998	109,8	75,81	110,9	92,17
	HCT-116	99,41	33,42	46,46	38,87
	HCT-15	105,7	54,98	89,85	88,29
	HT-29	105,2	70,58	99,56	27,81
	KM12	95,11	65,14	85,18	71,64
Рак головного мозку	SW-620	103	85,38	–	80,27
	SF-268	100,8	67,47	84,13	92,81
	SF-539	113,8	86,33	96,34	101,6
	SNB-75	92,8	75,52	88,91	78,58
Меланома	U251	106,8	73,43	63,65	69,33
	LOX IMVI	100,4	66,63	74,71	56,22
	M14	107,5	58,77	68,94	68,4
	MDA-MB-435	96,94	72,71	85,02	71,79
	SK-MEL-28	106,1	78,67	85,46	71,09
	SK-MEL-5	99,96	19,72	48,19	14,6
	UACC-257	112,1	74,37	85,64	83,26
	UACC-62	102,2	66,95	90,09	75,87
	OVCAR-3	109,9	63,9	65,98	71,5
	OVCAR-4	99,53	65,56	79,03	51,44
	OVCAR-5	101,8	68,01	84,41	73,44
	Рак яєчників	OVCAR-8	105,1	78,43	84,0
NCI/ADR-RES		109,1	59,18	105,2	98,49
SK-OV-3		102,8	73,29	95,18	102,2

Лінії ракових клітин		8 a	8 b	8 c	8 d
Рак нирок	ACHN	105,3	66,17	80,25	87,01
	CAKI-1	99,64	63,46	87,84	91,9
	RXF 393	110,1	77,57	81,45	7,7
	SN12C	98,74	68,71	83,79	76,93
	TK-10	105	77,86	100,9	64,37
	UO-31	–	47,48	72,83	67,29
Рак простати	PC-3	92,63	30,25	28,18	50,98
	DU-145	116,6	94,67	98,21	96,27
Рак молочної залози	MCF7	96,01	37,5	72,39	30,0
	MDA-MB-231/ATCC	103,6	79,07	83,41	79,88
	HS 578T	95,15	83,36	87,98	–
	T47D	98,5	40,58	67,64	61,75
	MDA-MB-468	103,3	52,15	73,97	-8,8

Показано, що всі сполуки в концентрації  $10^{-5}$  моль/л виявили здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (табл. 3).

На другому етапі досліджень, або поглибленому *in vitro* скринінгу, сполуки **8, b, d** тестували у п'яти концентраціях за 10-кратного розведення (100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M та 0,01  $\mu$ M) на зазначених лініях ракових клітин (табл. 4). У результаті експерименту розраховано три дозозалежні параметри, а саме:  $GI_{50}$  – концентрація сполуки, яка спричинює пригнічення росту 50% клітин лінії; TGI – концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин;  $LC_{50}$  – концентрація, яка спричинює загибель 50% пухлинних клітин.  $GI_{50}$  інтерпретовано як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а  $LC_{50}$  – летальна концентрація, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів ( $\lg GI_{50}$ ,  $\lg TGI$  та  $\lg LC_{50}$ ) є меншими, ніж -4,00, то сполуку вважають активною [6–8].

Т а б л и ц я 4

**Результати поглибленого дослідження протипухлинної активності сполук 8, b, d *in vitro* на лініях клітин раку за дії речовин у градієнті концентрацій  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  моль/л**

Лінії ракових клітин		8 b			8 d		
		$\lg GI_{50}$	$\lg TGI$	$\lg LC_{50}$	$\lg GI_{50}$	$\lg TGI$	$\lg LC_{50}$
Лейкемія	CCRF-CEM	-5,47	-4,76	> -4,00	-6,05	> -4,00	> -4,00
	HL-60(TB)	-5,65	-5,30	> -4,00			
	K-562	-5,47	4,68	> -4,00	-5,52	> -4,00	> -4,00
	MOLT-4	-5,63	-5,17	> -4,00	-5,51	> -4,00	> -4,00
	RPMI-8226	-5,67	-5,26	> -4,00	-5,35	> -4,00	> -4,00
	SR	-5,57	-5,09	> -4,00	-5,47	-4,84	> -4,00
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	-5,35	-4,75	-4,25	-5,15	> -4,00	> -4,00
	HOP-62	-4,96	-4,63	-4,30	-4,69	> -4,00	> -4,00
	HOP-92	-5,71	-5,22	-4,58	-5,55	-4,94	> -4,00
	NCI-H226	-5,29	-4,69	-4,21	-5,68	-5,10	-4,26
	NCI-H23	-5,46	-4,83	-4,22	-5,43	> -4,00	> -4,00
	NCI-H460	-5,35	-4,77	-4,28	-5,38	-4,72	> -4,00
NCI-H522	-5,55	-4,95	-4,39	-5,56	-4,86	> -4,00	



Лінії ракових клітин		8 b			8 d		
		lgGI <sub>50</sub>	lgTGI	lgLC <sub>50</sub>	lgGI <sub>50</sub>	lgTGI	lgLC <sub>50</sub>
Рак товстого кишечника	COLO 205	-5,32	-4,80	-4,38	-5,58	-5,25	-4,77
	HCC2998	-5,23	-4,73	-4,34	-5,45	-4,80	-4,17
	HCT-116	-5,42	-4,87	4,34	-5,44	-4,85	> -4,00
	HCT-15	-5,29	-4,69	-4,20	-5,37	> -4,00	> -4,00
	HT-29	-5,33	-4,76	-4,28	-5,53	-4,96	> -4,00
	KM12	-5,39	-4,74	-4,11	-5,47	-4,92	> -4,00
	SW-620	-5,19	-4,65	-4,21	-5,38	> -4,00	> -4,00
Рак головного мозку	SF-268	-5,14	-4,61	-4,15	-5,18	> -4,00	> -4,00
	SF-539	-5,09	-4,68	-4,32	-5,40	-4,80	-4,18
	SNB-75	-4,97	-4,62	-4,26	-5,52	> -4,00	> -4,00
	U251	-5,38	-4,80	-4,38	-5,47	-4,91	-4,02
Меланома	LOX IMVI	-5,33	-4,77	-4,36	-5,47	-4,84	-4,28
	M14	-5,25	-4,67	-4,19	-5,31	> -4,00	> -4,00
	MDA-MB-435	-5,36	-4,77	-4,35	-5,49	-4,59	> -4,00
	SK-MEL-28	-4,99	-4,64	-4,29	-5,40	-4,69	> -4,00
	SK-MEL-5	-5,66	-5,23	-4,29	-5,86	-5,57	-5,28
	UACC-257	-5,38	-4,83	-4,37	-5,24	-4,32	> -4,00
	UACC-62	-5,46	-4,82	-4,38	-5,41	-4,83	-4,25
	OVCAR-3	-5,26	-4,74	-4,33	-5,54	-5,10	-4,34
	OVCAR-4	-5,46	-4,83	-4,35	-5,46	-4,74	> -4,00
	OVCAR-5	-5,07	-4,64	-4,25	-5,25	> -4,00	> -4,00
	OVCAR-8	-5,32	-4,69	-4,13	-5,21	> -4,00	> -4,00
	NCI/ADR-RES	-5,32	-4,63	> -4,00	-4,77	> -4,00	> -4,00
	SK-OV-3	-4,98	-4,65	-4,31	-4,48	> -4,00	> -4,00
	Рак нирок	ACHN	-5,20	-4,73	-4,36	-5,35	-4,45
CAKI-1		-5,34	-4,73	-4,27	-5,18	> -4,00	> -4,00
RXF 393		-5,30	-4,75	-4,35	-5,81	-5,50	-5,19
SN12C		-5,34	-4,76	-4,34	-5,22	> -4,00	> -4,00
TK-10		-5,29	-4,75	-4,35	-5,34	-4,63	> -4,00
UO-31		-5,53	4,84	-4,40	-5,44	-4,76	-4,03
Рак простати	PC-3	-5,56	-4,94	-4,44	-5,50	> -4,00	> -4,00
	DU-145	-5,03	-4,65	-4,28	-5,07	> -4,00	> -4,00
Рак молочної залози	MCF7	-5,47	-4,83	-4,30	-5,48	> -4,00	> -4,00
	M D A - M B - 2 3 1 / ATCC	-5,27	-4,75	-4,35	-5,03	-4,35	> -4,00
	HS 578T	-5,26	-4,59	-4,01	-4,94	> -4,00	> -4,00
	T47D	-5,47	-4,86	-4,29	-5,41	> -4,00	> -4,00
	MDA-MB-468	-5,55	-4,93	-4,41	-5,79	-5,32	-4,31

Згідно з результатами скринінгу, тестовані сполуки виявили значний рівень протиракової активності, зокрема щодо дрібноклітинного раку легенів. Так, сполука **8 b** відносно клітин HOP-92 має значення lgGI<sub>50</sub> -5,71, lgTGI - -5,22, а lgLC<sub>50</sub> = -4,58. Для сполуки **8 d** ці значення становлять -5,55, -4,94 та > -4,00 відповідно. Відносно

клітин NCI-H226 значення  $\lg GI_{50}$ ,  $\lg TGI$  та  $\lg LC_{50}$  для сполук **8 b** та **8 d** становлять -5,29, -5,68, -4,69 та -5,10, -4,21, > -4,00 відповідно. Відносно клітин меланому SK-MEL-5 дані сполук **8 b** та **8 d** становлять:  $\lg GI_{50} = -5,66$  та  $-5,86$ ,  $\lg TGI = -5,23$  та  $-5,57$ ,  $\lg LC_{50} = -4,29$  та  $-5,28$  відповідно. Ріст клітин MDA-MB-468 раку молочної залози сполуки **8 b** та **8 d** подавляли таким чином:  $\lg GI_{50} = -5,55$  та  $-5,79$ ,  $\lg TGI = -4,93$  та  $-5,32$ ,  $\lg LC_{50} = -4,41$  та  $-4,31$  відповідно.

## Висновки

1. Синтезовано ряд нових похідних 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[cd]азулену алкілуванням 3-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну відповідними  $\alpha$ -галогенкетонами в середовищі етилацетату та подальшою циклізацією проміжних четвертинних солей у лужному середовищі. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР- $^1H$  спектроскопії.

2. Вивчено протипухлинну дію 1-(2-ізопропіл-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,8a-триазаціклопента[cd]азуленів у досліджах *in vivo* на лініях ракових клітин як у концентраціях  $10^{-5}$  моль/л, так і в градієнті концентрацій  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  моль/л. Показано, що введення до базової сполуки **8** метильного радикала в положення 3 гетероциклічної системи (сполуки **8 a** та **b**) призводить до підвищення протипухлинної активності.

## Список використаної літератури

1. Baum M., Cuzick J., Forbes J. et al. (The ATAC Trialists Group): Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses // *Cancer*. – 2003. – V. 98. – P. 1802–1810.
2. «World Cancer Report». International Agency for Research on Cancer. 2008. Retrieved 2011-02-26. (cancer statistics often exclude non-melanoma skin cancers such as basal cell carcinoma, which are common but rarely fatal).
3. Kulabaş Necla, Tatar Esra, Bingöl Özakınar Özlem et al. // *Europ. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 121. – P. 58–70.
4. Гранік В. Г., Жидкова А. М., Курятов Н. С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом // *ХГС*. – 1973. – № 11. – С. 1532–1535.
5. Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical // *Medical*. – 2004. – V. 1. – 450 p.
6. Alley M. C., Scudiero D. A., Monks P. A. et al. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture Tetrazolium assay // *Cancer Res*. – 1988. – V. 48. – P. 589–601.
7. Carter P H., Scherle P. A., Muckelbauer J. A. et al. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF- $\alpha$  // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – V. 98. – P. 11879–11886.
8. Grever M. R., Schepartz S. A., Chabner B. A. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program // *Seminars in Oncol.* – 1992. – V. 19, N 6. – P. 622–638.

Надійшла до редакції 19 лютого 2018 року.

С. А. Демченко, А. Е. Дудник, Т. А. Бухтиярова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко  
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

## СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 1-(2-ИЗОПРОПИЛ-5-МЕТИЛФЕНОКСИМЕТИЛ)-3R-4-АРИЛ-5,6,7,8- ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[cd]АЗУЛЕНА

**Ключевые слова:** 2,2а,8а-триазациклопента[cd]азулены, конденсация, гидразид  
(2-изопропил-5-метилфеноксиметил)уксусной кислоты, противоопухолевая  
активность

### А Н Н О Т А Ц И Я

В последние годы пристальное внимание к себе привлекает проблема лечения злокачественных опухолей, что обусловлено заметным ростом количества больных, особенно трудоспособного возраста. Поэтому актуальным является расширение арсенала противоопухолевых препаратов широкого спектра действия.

Цель исследования – синтезировать вещества с потенциально противоопухолевыми свойствами в ряду 1-(2-изопропил-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[cd]азулена и изучить влияние синтезированных соединений на рост (торможение или их уничтожение) широкого спектра злокачественных опухолей.

Объектами исследования были производные 1-(2-изопропил-5-метилфеноксиметил)-3R-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[cd]азулена, которые синтезированы кипячением 3-(2-изопропил-5-метилфеноксиметил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепина с соответствующими  $\alpha$ -галогенкетонами в среде этилацетата и дальнейшей циклизацией в щелочной среде. Для установления структуры синтезированных соединений нами использована ЯМР-<sup>1</sup>H спектроскопия. Первичная оценка противоопухолевой активности проведена в Национальном институте рака США (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках Development Therapeutic Program.

Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений в опытах *in vivo* на линиях раковых клеток как в концентрации  $10^{-5}$  моль/л, так и в градиенте концентраций  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  моль/л. Показано, что введение в базовую структуру молекулы 4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-2,2а,8а-триазациклопента[cd]азулена метильного радикала в положение 3 гетероциклической системы приводит к повышению противоопухолевой активности.

Установлено, что синтезированные соединения проявили высокую противоопухолевую активность практически ко всем видам исследованных линий раковых клеток – лейкемии, мелкоклеточного рака легких, рака толстого кишечника, рака головного мозга, меланомы, рака яичника, почек, простаты и рака молочной железы.

S. A. Demchenko, A. E. Dudnik, T. A. Bukhtiarova, L. S. Bobkova, A. M. Demchenko  
*SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*

## SYNTHESIS AND ANTICANCER PROPERTIES OF 1-(2-ISOPROPYL-5-METHYLPHENOXYMETHYL)-3R-4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA[*cd*]AZULENE DERIVATIVES

**Key words:** 2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulenes, condensation, (2-isopropyl-5-methylphenoxy)acetic acid hydrazide, anticancer activity

### ABSTRACT

In recent years, attention to itself is attracted to the problem of treatment of cancer that is caused by increase in patients, especially of working age. Therefore, the enlargement of the arsenal of anticancer medicines of a wide spectrum of action is actual.

The purpose of the study was to synthesize substances with potentially antitumor properties in a series 1-(2-isopropyl-5-methylphenoxyethyl)-3R-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene derivatives and to study the effect of synthesized compounds on inhibition of growth (or their destruction) of a wide range of cancer.

The objects of the study were derivatives of 1-(2-isopropyl-5-methylphenoxyethyl)-3R-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene, which were synthesized by refluxing 3-(2-isopropyl-5-methylphenoxyethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepine with appropriate  $\alpha$ -halogenketones in ethyl acetate and further cyclization in an alkaline medium. Использовали данные NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy data were used. The primary evaluation of anticancer activity was carried out National Cancer Institute of Health, USA within the Development Therapeutic Program.

A series of new of 1-(2-isopropyl-5-methylphenoxyethyl)-3R-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene derivatives was synthesized, their structure and purity were confirmed by NMR  $^1\text{H}$  spectroscopy. The anticancer activity of the synthesized compounds was studied both at a concentration of  $10^{-5}$  mol/l and in a concentration gradient of  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  mol/l in experiments *in vivo* on cancer cell lines. It is shown that insertion of methyl group into position 3 of heterocyclic system of the basic structure of 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[*cd*]azulene leads to an increase in the anticancer effect.

It is found that the tested compounds showed high anticancer effect on all types of cancer cell lines investigated – leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer and breast cancer.

*Електронна адреса для листування з авторами: detch7758@ukr.net*

### ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ TAIL-FLICK У ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

**Ключові слова:** Tail-flick, ноцицепція, аналгетики, фармакологічні дослідження

T. V. KAVA, O. E. YADLOVSKIY

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

### TAIL-FLICK-EST – ASPECTS USE IN PHARMACOLOGICAL RESEARCHES

**Key words:** Tail-Flick, nociception, analgesics, pharmacological research

Больові синдроми є одними з найпоширеніших патологічних станів у клінічній практиці. Вони часто призводять до важких страждань, інвалідизації і, як наслідок, до зниження якості життя [1, 2, 3]. Тому проблема лікування та регуляції болю є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Серед сучасних методів знеболення одне з центральних місць посідає фармакотерапія. Для терапії болю використовують широкий арсенал лікарських засобів, провідне місце серед яких мають аналгетики – наркотичні і ненаркотичні. Наркотичні аналгетики (морфіну гідрохлорид, фентаніл, бупренорфін та ін.), незважаючи на свою високу ефективність за гострих і хронічних болях, мають регламентоване і обмежене застосування. Ненаркотичні аналгетики (аналгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)), хоча і не спричиняють звикання і пристрасті, проте характеризуються помірною знеболювальною активністю та широким спектром побічних реакцій, що обмежує сферу їх застосування [4]. Ад'ювантні аналгетики, знеболювальний ефект яких пов'язаний із впливом на ГАМК-бензодіазепінові, дофамінові, адренергічні, серотонінові, гістамінові та інші рецептори, виявляють значний ефект лише за певних видів болю (невропатичний біль та ін.). Як правило, їх застосовують для купування болю, рефрактерного до традиційних аналгетиків, для зниження доз традиційних аналгетиків, зменшення побічних ефектів і лікування інших симптомів під час терапії болю [5]. Тому пошук нових знеболювальних засобів, що переважають існуючі за ефективністю та/чи безпекою, важливий та актуальний.

Для пошуку та поглибленого вивчення знеболювальної активності в експерименті використовують значний спектр методик *in vivo*, в яких застосовують хімічне, термічне чи механічне ноцицептивне подразнення [4, 6].

**Метою** роботи є аналіз науково-методичних підходів оцінки антиноцицептивної активності знеболювальних засобів за допомогою тесту Tail-flick.

#### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконували з використанням наукометричних баз даних у мережі інтернет: PubMed, Medline, Europe PMC, FDA, EMA, Google Scholar. У рамках дослідження проаналізовано методи підходу до планування, проведення експерименту, інтерпретації отриманих даних. Використано ретроспективний, логічний та системно-аналітичний методи дослідження.

## Результати дослідження та обговорення

Методи термічної ноцицептивної стимуляції посідають одне із центральних місць у разі вивчення антиноцицептивної активності [6]. Показано, що методи термічного подразнення шкіри не характеризують вісцеральний біль чи ноцицепцію опірно-рухливого апарату. Стимуляція терморецепторів призводить до активації низки ланок ноцицептивної системи – терморецепторів, ноцирецепторів, і нарешті (можливо) «парадоксальних холодкових» рецепторів [7].

Серед методів вивчення термічної ноцицепції одне з центральних місць займає метод Tail-flick [9]. Метод Tail-flick, подібно тесту Hot Plate, використовують для вивчення больової реакції у тварин (гризуни – миші, щури). Цей метод було описано у 1941 р. D'Amour та Smith, і з того часу тест широко застосовують як у скринінгових дослідженнях, так і для поглибленого вивчення ефективності анагетичних засобів, а також в фундаментальних дослідженнях проблеми болю [8]. У 1950-х роках у серії досліджень було проведено верифікацію методу Tail-flick, суть якої полягала в кореляції ноцицептивної чутливості тварин (щури) та людей. Отримані дані показали відповідність ноцицептивного сприйняття термічного стимулу тваринами та больової чутливості у людей відносно термічного подразнення [9, 10]. Таким чином доведено, що метод Tail-flick є спрощеною версією методу оцінки інтенсивності болю у пацієнтів [10].

Як ноцицептивний подразник у методі Tail-flick використовують теплове (на сьогодні інфрачервоне) випромінювання. Інфрачервоне випромінювання являє собою відносно-селективний стимул для ноцирецепторів і має перевагу порівняно з іншими видами термічної стимуляції – відсутність тактильного стимулу. Цей метод визначення больової чутливості простий та швидкий. У процесі розроблення методу авторами було виявлено низький рівень індивідуальних відмінностей у разі вивчення анагезуючої дії сполук, що розрізняються як за хімічною будовою, так і за механізмом дії (зокрема наркотичних анагетиків) [8]. Метод Tail-flick може бути альтернативою низці методів термічної ноцицептивної стимуляції («імерсія хвоста» та ін.) [11]. Для виконання експерименту за методом Tail-flick використовують гризунів (бажано щурів). Для проведення вимірювань тварину фіксують, джерело інфрачервоного випромінювання фокусується на хвості тварини і запускає таймер. Коли тварина відсмикує хвіст, таймер зупиняється і реєструється час запису (латентний період), який є мірою порогу больової чутливості [8]. Як правило, тривалість вихідного періоду латентної реакції становить 2–10 сек (на практиці частіше за все 2–4 сек) [13]. Збільшення періоду реакції після введення досліджуваної речовини інтерпретують як антиноцицептивну активність. Досвід експериментальних досліджень свідчить, що небажано подовжувати дію випромінювання більше 20 сек, оскільки це може спричинити опік на шкірі хвоста [11, 14]. Вважають, що метод Tail-flick більшою мірою ефективний для визначення активності опіоїдних анагетиків. У серії експериментів показано, що спинальна відповідь на ноцицептивне подразнення у разі застосування методики Tail-flick була більш чутлива до морфіну, опіоїдних анагетиків порівняно з супраспинально опосередкованою відповіддю на тесті Hot Plate. Причому діапазон дисперсії отриманих даних в тесті Tail-flick був вірогідно нижчий, ніж на інших моделях термічної ноцицепції [11]. У досліджах із використанням морфіну показано, що дистальна частина хвоста щурів більш чутлива до термостимуляції, ніж проксимальна [14]. Стимуляція середньої частини хвоста виявляє проміжний ефект. Низка авторів пов'язують цей ефект із тим, що теплове випромінювання з більшою швидкістю досягає ноцирецепторів кінчика хвоста, де шкіра більш тонка, однак на сьогодні немає оптимального пояснення цього феномена [11, 12].



Метод має низку переваг, серед яких: його простота, відсутність спеціальних навичок у експериментатора, ефективність для скринінгу опіоїдних та інших анагетиків, точність результатів експерименту та помірні витрати часу на експеримент. Водночас, метод має низку недоліків, а саме: у тварин спостерігають звикання до ноцицептивного подразнення за повторної стимуляції, особливо у разі скорочення інтервалів між вимірюваннями та збільшення інтенсивності випромінювання. Слід зазначити, що метод Tail-flick не виявив відповідну ефективність під час вивчення антиноцицептивної активності агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів [11].

Існує низка модифікацій методу, що включає фіксацію та реєстрацію горизонтальних і вертикальних відсмикувань хвоста гризунів, дослідження знеболювальної дії без фіксації тварин та ін. [15, 14]. Деякі автори для більш повної оцінки та інтерпретації даних використовують додатково електрофізіологічну оцінку рухових реакцій дослідних тварин, однак цей підхід не було прийнято більшістю дослідників [11].

Для одержання достовірних даних та вірної інтерпретації результатів експерименту дослідник має враховувати широкий спектр методологічних, фізіологічних, фармакологічних, фармацевтичних та інших впливів, що можуть зумовлювати якість отриманих даних. Так, для методу Tail-flick показано, що реакція дослідження руху хвоста тварини змінюється залежно від інтенсивності випромінювання джерела тепла – коли випромінювання більш інтенсивне, нахил кривої температури крутіший, і, як наслідок, латентний період скорочується [16, 11]. Аналогічним чином латентний період реакції залежить і від площі шкіри, на яку впливало джерело випромінювання. Коли площа ноцицептивної стимуляції збільшується – час реакції тварин на подразнення зменшується [17, 11]. Однак слід вказати на збільшення латентного періоду реакції за стимуляції дистального відділу хвоста щурів, у тому числі у випадках, якщо аферентних сигналів більше [11, 18]. Таким чином, вірогідність одержаних даних буде залежати як від частини хвоста, що стимулюється, так і від точності місця повторних ноцицептивних стимулів.

Велике значення має температура випромінювання, що використовують в експерименті. Показано значні зміни латентного періоду реакції в діапазоні температури від 40 до 46–52 °C у інтактних щурів. У разі використання вищих температур латентний період вирівнюється [19]. Тому особливе значення має калібрування джерела випромінювання. Показано, що чутливість шкіри відновлюється до нормального рівня після 15-хвилинної перерви між ноцицептивними стимулами, що потрібно враховувати під час складання регламенту вимірювань при проведенні експерименту [19].

Результати, одержані під час використання методу Tail-flick, не завжди характеризують переважно спинальний рівень ноцицепції, особливо коли «крутизна» нагріву проходить повільно і латентний період у інтактних тварин досить значний. Вважають, що величина латентного періоду у інтактних тварин тривалістю 4–5 сек характеризує спинальний рівень ноцицепції, а зростання латентного періоду до 10 сек опосередковане вищими нервовими структурами за участю, наприклад, кортико-бульбарного тракту [20, 21, 22]. Незважаючи на те, що метод Tail-flick у деяких випадках характеризує супраспинальний компонент болю – модель визначає переважно спинальний рівень ноцицепції [21]. У низці експериментів показано участь безмієлінових С-нервових волокон у проведенні больового збудження за використання цього методу термічної стимуляції [23, 11].

Значний вплив на тривалість латентного періоду можуть здійснювати епізоди уренації та дефекації, які суттєво його модулюють, особливо за повторних вимі-

рувань із короткими проміжками часу між ними [11]. Досить часто експериментатор використовує додаткове ноцицептивне подразнення у тварин, але показано, що моделі гіпералгезії не впливають на латентність методу [15].

Окремо слід вказати на особливості повторних вимірювань під час вивчення знеболювальної активності при дослідженні хронічної ноцицепції. Так, у разі моделювання хронічної ноцицепції на спинальному рівні, спостерігають як скорочення латентного періоду відсмикування хвоста, так і зменшення його коливань у тварин обох статей, що пояснюють можливістю центральної сенсibiliзації [24].

На основі методу існує спеціальний прилад «Tail-flick», що виробляється низкою виробників лабораторного обладнання і дає змогу проводити вимірювання з високою точністю [25, 26]. В останні роки з'явилися дані щодо використання окремих модифікацій лабораторних приладів для вивчення різних видів термічної ноцицепції одночасно, які, в тому числі, відтворюють тест Tail-flick [27]. Зокрема це розширює можливість вивчення термічної ноцицепції у разі скринінгу, розроблення нових знеболювальних засобів, а також фундаментальних досліджень.

### **Висновки**

1. Метод Tail-flick є одним з найадекватніших методів для вивчення центрального (спинального та певною мірою супраспинального) компоненту знеболення. Особливо інформативним метод є у разі вивчення опіоїдного компонента знеболювальних засобів.

2. Точність та адекватність експериментальних даних залежать від особливостей постановки експерименту та регламенту проведення досліджень.

### **Список використаної літератури**

1. *Есин Р. Г., Есин О. Р., Ахмадеева Г. Д., Салихова Г. В.* Боль в спине. – М.: Медицина, 2010. – 272 с.

2. *Dieleman J. P., Kercklaan J., Huygen F. J. P. M. et al.* Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population // *Pain*. – 2008. – V. 137, N 3. – P. 681–688.

3. *Hempenstall K., Nurmikko T. J., Johnson R. W. et al.* Which Treatment for Postherpetic Neuralgia? // *PloS Medicine*. – 2005. – V. 2, N 7. – P. 238.

4. *Goodman A., Gilman L.* The pharmacological basis of Therapeutic (9th ed.). – New York: McGraw-Hill., 1996. – Ch. 27. – P. 836–932.

5. *Каннер Р.* Секреты лечения боли. Пер. с англ. – М.: «Издательство БИНОМ», 2006. – 400 с.

6. Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2009 [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32655/>

7. *Sinclair J. G., Main C. D., Lo G. F.* Spinal vs supraspinal actions of morphine on the rat tail-flick reflex // *Pain*. – 1988. – V. 33. – P. 357–362.

8. *D'Amour F. E., Smith D. L.* A method for determining loss of pain sensation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1941. – V. 72, N 1. – P. 74–78.

9. *Hardy J. D., Stoll A. M., Cunningham D. et al.* Responses of the rat to thermal radiation // *Am. J. Physiol.* – 1957. – V. 189. – P. 1–5.

10. *Hardy J. D., Wolff H. G., Goodell H.* Studies on pain. A new method for measuring pain threshold: observation on spatial summation of pain // *J. Clin. Invest.* – 1940. – V. 19. – P. 649–657.

11. *Le Bars D., Gozariu M., Cadden S. W.* Animal Models of Nociception // *Pharmacol. Rev.* – 2001. – V. 53. – P. 597–652.
12. *Gårdmark M., Höglund A. U., Hammarlund-Udenae M.* Aspects on Tail-Flick, Hot-Plate and Electrical Stimulation Tests for Morphine Antinociception // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* – 1998. – V. 83, N 6. – P. 252–258.
13. *Raffa R. B., Friderichs E., Reimann W. et al.* Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an «atypical» opioid analgesic // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – V. 260. – P. 275–285.
14. *Milind P., Monu Y.* Laboratory models for screening analgesic // *Inter. Res. J. Pharmacy.* – 2013. – V. 4, N 1. – P. 15–19.
15. *Beran T., Vaculín Š., Franěk M.* Comparison of two methods of tail flick latency measurement in rat // *Bolest.* – 2010. – V. 13, N 3. – P. 124–127.
16. *Granat F. R., Saelens J. K.* Effect of stimulus intensity on the potency of some analgetic agents // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1973. – V. 205. – P. 52–60.
17. *Kawakita K., Funakoshi M.* A quantitative study on the tail flick test in the rat // *Physiol. Behav.* – 1987. – V. 39. – P. 235–240.
18. *Ness T. J., Jones S. L., Gebhart G. F.* Contribution of the site of heating to the variability in the latency of the rat tail flick reflex // *Brain Res.* – 1987. – V. 426. – P. 169–172.
19. *Carstens E., Wilson C.* Rat tail flick reflex: magnitude measurement of stimulus-response function, suppression by morphine and habituation // *J. Neurophysiol.* – 1993. – V. 70, N 2. – P. 630–639.
20. *King T. E., Joynes R. L., Grau J. W.* Tail-flick test: II. The role of supraspinal systems and avoidance learning // *Behav. Neurosci.* – 1997. – V. 111. – P. 754–767.
21. *Vogel Gerhard H.* Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Second Completely Revised, Updated, and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002. – 1026 p.
22. *Kříž N., Yamamotová A., Tobiáš J., Rokyta R.* Tail-Flick Latency and Self-Mutilation Following Unilateral Deafferentation in Rats // *Physiol. Res.* – 2006. – V. 55. – P. 213–220.
23. *Danneman P. J., Kiristsy-Roy J. A., Morrow T. J., Casey K. L.* Central delay of the laser-activated tail-flick reflex // *Pain.* – 1994. – V. 58. – P. 39–44.
24. *Tjølsen A., Lund A., Berge O. G., Hole K.* An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature // *J. Neurosci. Methods.* – 1989. – V. 26, N 3. – P. 259–265.
25. *Vogel Gerhard H.* Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Second Completely Revised, Updated, and Enlarged Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002. – 1026 p.
26. © 2017 Harvard Apparatus [Electronic resource]. – Access mode: [http://www.ugobasile.com/catalogue/category/pain\\_and\\_inflammation/product/37370\\_plantar\\_test\\_hargreaves\\_apparatus\\_.html](http://www.ugobasile.com/catalogue/category/pain_and_inflammation/product/37370_plantar_test_hargreaves_apparatus_.html)
27. Plantar Test Apparatus (Hargreaves Method) and Tail Flick Test in 1 [Electronic resource]. – Access mode: [https://www.iitcinc.com/Plantar\\_tailflick.html](https://www.iitcinc.com/Plantar_tailflick.html)

Надійшла до редакції 2 березня 2018 року.

Т. В. Кава, О. Е. Ядловский

*Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев*

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА TAIL-FLICK В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**Ключевые слова:** Tail-flick, ноцицепция, анальгетики, фармакологические исследования

### А Н Н О Т А Ц И Я

Для разработки анальгетиков, превосходящих по эффективности и/или безопасности существующие, фундаментальных исследований, изучения особенностей фармакодинамики известных анальгетиков важна и актуальна адекватная оценка антиноцицептивной активности.

Целью работы является анализ научно-методических подходов оценки антиноцицептивной активности обезболивающих средств с помощью теста Tail-flick.

Исследования выполнены с использованием наукометрических баз данных в сети интернет: PubMed, Medline, Europe PMC, FDA, EMA, Google Scholar. В рамках исследования проанализированы методы подхода к планированию, проведению эксперимента, интерпретации полученных данных. Используются ретроспективный, логический и системно-аналитический методы исследования.

В рамках исследования проанализированы научные физиологические, фармакологические, экспериментальные данные оценки обезболивающей активности на модели ноцицептивной стимуляции Tail-flick.

Метод имеет ряд преимуществ, среди которых: его простота, отсутствие специальных навыков у экспериментатора, эффективность для скрининга опиоидных и других анальгетиков, точность результатов эксперимента и умеренный расход времени на эксперимент. Одновременно с этим, метод имеет ряд недостатков, а именно: у животных наблюдается привыкание к ноцицептивному раздражению при повторной стимуляции, особенно при сокращении интервалов между измерениями и при увеличении интенсивности излучения. Следует отметить, что метод Tail-flick не выявил соответствующую эффективность при изучении антиноцицептивной активности агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов.

Таким образом, метод Tail-flick является одним из наиболее адекватных методов для изучения центрального (спинального, в определенной степени супраспинального) компонента обезболивания. Особенно информативным метод является при изучении опиоидного компонента обезболивающих средств. Точность и адекватность экспериментальных данных зависят от особенностей постановки эксперимента и регламента проведения исследований.

T. V. Kava, O. E. Yadlovskiy

*Bogomolets National Medical University, Kyiv*

TAIL-FLICK-EST – ASPECTS USE IN PHARMACOLOGICAL RESEARCHES

**Key words:** Tail-Flick, nociception, analgesics, pharmacological research

A B S T R A C T

The adequate assessment of anti-nociceptive activity is important. This is necessary for development of new analgesics that exceed effectiveness and/or safety of existing analgesics, fundamental research, study specifics pharmacodynamics of known analgesics.

Purpose of work is scientific and methodical analyze approaches to study of antinociceptive activity with Tail-flick test.

The study was carried out using databases on the Internet using science-based databases: PubMed, Medline, Europe PMC, FDA, EMA, Google Scholar. Methods of approach to planning, conducting an experiment, interpretation of the received data were analyzed. It were use retrospective, logical and system-analytical research methods.

It has analyzed the level scientific physiological, pharmacological, and experimental data of anesthetic activity evaluation of Tail-flick-test. The method has several advantages, among them: simplicity, lack special skills from experimenter, effectiveness for screening opioid and other analgesics, the accuracy of the results of the experiment and moderate time consumption of experiment. But method has some disadvantages, namely: adaptation animals to nociceptive irritation (re-stimulation, especially when reducing the intervals between measurements; increase intensity radiation). Tail-flick-test did not reveal appropriate efficacy study anti-nociceptive activity of opioid receptor antagonist- agonists.

Thus, the Tail-flick test is one of the most adequate methods for Tail-flick-test is informative to study of the opioid component of analgesics. The accuracy and adequacy of the experimental data depends on the characteristics of the experiment setting and the rules for conducting the research.

*Електронна адреса для листування з авторами: yadlovskiy@online.ua*

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ  
ДОЗИ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ НА НОРМОГЛІКЕМІЧНИХ ЩУРАХ**

**Ключові слова:** екстракт імбиру, скринінг, гіпоглікемічна та антигіперглікемічна дія

---

N. M. KONONENKO, V. V. CHIKITKINA, M. V. SOROKINA, M. W. ALKHALAF

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**EXPERIMENTAL RATIONALE OF SELECTION OF THE HYPOGLICEMIC DOSE OF  
GINGER DRY EXTRACT ON NORMOGLYCEMIC RATS**

**Key words:** ginger extract, screening, hypoglycemic and antihyperglycemic action

---

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні залишається єдиним неінфекційним захворюванням, поширеність якого, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер епідемії. Так, якщо у 2000 р. кількість хворих на ЦД у світі становила 151 млн., то у 2035 р. очікується збільшення цього показника до 592 млн. [1]. В Україні кількість зареєстрованих хворих на діабет перевищує 1,8 млн. осіб, серед яких переважає ЦД 2 типу (90–95%) [2].

Головною причиною непрацездатності та смертності хворих на ЦД 2 типу залишаються діабетичні мікро- й макроангіопатії: нефропатія, ретинопатія, гангрена, інфаркт міокарда, інсульт [3, 4].

Основним патогенетичним чинником виникнення діабетичних ускладнень є гіперглікемія, що потребує комплексної ефективної корекції із застосуванням гіпоглікемічних та профілактичних засобів щодо зазначених ускладнень.

Універсальним механізмом, що лежить в основі біохімічних порушень, індукованих гіперглікемією, є оксидативний стрес, який поєднує інсулінорезистентність (ключову ланку патогенезу ЦД 2 типу та складову метаболічного синдрому) із дисфункцією панкреатичних  $\beta$ -клітин та ендотелію, що створює передумови для застосування антиоксидантів із метою профілактики та лікування діабету і його судинних ускладнень [5].

Сучасні схеми лікування ЦД 2 типу включають різні групи пероральних цукрознижувальних лікарських засобів, більшість з яких мають синтетичне походження, здатні спричинювати побічні реакції, за тривалого використання їхня фармакологічна активність часто знижується, й до того ж, їхня ефективність щодо зменшення ризику діабетичних ускладнень повністю не доведена, що свідчить про необхідність розширення номенклатури нових антидіабетичних засобів [6, 7].

Перспективними антидіабетичними засобами є субстанції рослинного походження, які, поряд із гіпоглікемічними властивостями, виявляють широкий спектр фармакологічної дії (антиоксидантну дію, покращують мікроциркуляцію тканин, чинять гепато-, кардіо-, нефропротекторну дію), мінімальні побічні реакції та можуть бути ефективним профілактичним та лікувальним доповненням фармакотерапії ЦД 2 типу [8].

В Україні перелік офіційальних антидіабетичних препаратів рослинного походження обмежений однокомпонентними засобами – пагонами чорниці звичайної і стулками плодів квасолі звичайної – та багатокомпонентними зборами «Арфазетин» і «Садифіт», які належать до додаткових антидіабетичних засобів у терапії ЦД 2 типу легкої і середньої тяжкості та, незважаючи на комплексну дію, мають не досить зручну лікарську форму (хворий має приготувати відвар, настій або чай). Все це свідчить про актуальність пошуку та розроблення нових фітопрепаратів та їх лікарських форм для лікування ЦД 2 типу.



Серед лікарських рослин із гіпоглікемічною дією певний інтерес представляє імбир лікарський (*Zingiber officinale*), який завдяки високому вмісту біологічно активних речовин та широкому спектру фармакологічної дії є перспективним для розроблення нового антидіабетичного засобу [9, 10].

**Метою** цієї роботи було скринінгове дослідження гіпоглікемічної дії екстракту імбиру, розробленого на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

### **Матеріали та методи досліджень**

Дослідження здійснено на білих безпородних щурах масою 160–180 г, яких утримували в розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ згідно з санітарно-гігієнічними нормами. Усі досліді виконували з дотриманням загальних етичних принципів щодо проведення експериментів на тваринах.

Об'єктом дослідження був сухий екстракт імбиру лікарського (ІМБ) («Медагропром», м. Дніпро), отриманий із кореневищ імбиру шляхом екстрагування 50%-м спиртом та висушування розпилювальним способом. Субстанція ІМБ являє собою тонкодисперсний порошок світло-коричневого кольору зі специфічним запахом і гострим смаком, сухий залишок становить не менше 95%, вміст гінгеролів – 5%.

Скринінгове визначення ефективної дози ІМБ за гіпоглікемічною дією виконували на інтактних нормоглікемічних щурах. За даними літератури, фармакологічні ефекти імбиру у вигляді екстрактів розвиваються у досить широкому діапазоні доз – від 30 до 800 мг/кг, тому для вивчення було обрано такі дози ІМБ: 10, 20, 30, 50, 80, 100, 130, 150 мг/кг.

Дослідження робили порівняно з аналогом за фармакологічною дією – вітчизняним лікарським збором «Арфазетин» (ПрАТ «Ліктрави») та антидіабетичним засобом з групи бігуанідів – таблетками метформіну САНДОЗ® (Лек С. А., Польща). Арфазетин застосовували у вигляді настою дозою 16 мл/кг маси. Доза метформіну розрахована за методом Риболовлева [11] виходячи з добі дозу для людини (1 000 мг/день) і становила для щурів 60 мг/кг.

На першому етапі необхідно було визначити можливу гіпоглікемічну дію ІМБ за умови його одноразового введення. Гіпоглікемічний ефект оцінювали за здатністю ІМБ знижувати концентрацію глюкози у крові через 60 та 120 хв після його внутрішньощлункового введення натще у вказаних дозах.

Рівень глюкози у крові тварин визначали глюкозооксидазним методом із використанням наборів хімічних реактивів «Д-глюкоза» («Філісіт-Діагностика», Україна).

На другому етапі досліджували гіпоглікемічну дію ІМБ за умови тривалого введення за допомогою навантажувальних тестів толерантності до глюкози [12]. Досліджуваний ІМБ у вигляді водної суспензії вводили щодня одноразово протягом 20-ти днів, останнє введення здійснювали за одну годину до вуглеводного навантаження. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість питної води.

*Внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ)* здійснювали таким чином: після нічного голодування (16–18 год) щурам вранці внутрішньоочеревинно вводили розчин глюкози у дозі 2 г/кг. Концентрацію глюкози у крові, яку отримували з хвостової вени тварин, визначали до введення глюкози та через 15, 45 та 60 хв після вуглеводного навантаження. Гіпоглікемічну дію ІМБ оцінювали за здатністю знижувати гіперглікемію, спричинену навантаженням глюкозою, порівняно з референтними засобами на 15-й хв ВОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові тварин у відповідь на внутрішньоочеревинне вуглеводне навантаження).

З метою розширення уяви про гіпоглікемічні властивості ІМБ робили вивчення його впливу на розвиток аліментарної гіперглікемії у щурів із нормальним глюкозним гомеостазом за допомогою орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ).

Оральний тест толерантності до глюкози виконували таким чином. Щурам після нічного голодування (16–18 год) вводили перорально розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг. Проби крові для визначення рівня глюкози відбирали з хвостової вени до та через 30, 60, 120 хв після навантаження глюкозою [12]. Про гіпоглікемічну активність свідчила здатність ІМБ знижувати рівень глікемії на 30-й хв ОТТГ (у час максимального підйому рівня глюкози у крові експериментальних щурів у відповідь на пероральне вуглеводне навантаження).

Додатково за результатами ВОТТГ та ОТТГ розраховували величину інтегрального показника площини під глікемічними кривими (glycemic area under curve,  $AUC_{glu}$ , ммоль/л·хв) з використанням пакета статистичних програм «MedCalk, v. 9.3.7.0».

Одержані експериментальні дані обробляли за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0», відмінності вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та обговорення

На першому етапі дослідження встановлено, що одноразове введення ІМБ в діапазоні доз 10–80 мг/кг не впливало на рівень глюкози у крові, відсоток зниження глікемії в обидва терміни спостереження майже не відрізнявся від показників контрольної групи, а його максимальне значення дорівнювало 2,6% у разі застосування ІМБ у дозах 30 та 50 мг/кг на 60-й хв спостереження (табл. 1).

Підвищення дози ІМБ до 100–150 мг/кг у другій серії цього експерименту також не показало гіпоглікемічного ефекту, достовірних відмінностей між рівнями глюкози в крові дослідних щурів усіх груп порівняно з показниками контрольних тварин як на 60-й, так і на 120-й хв експерименту не виявлено. Максимальне зниження глікемії становило лише 2,9% на 120-й хв у групі щурів, яким вводили ІМБ дозою 100 мг/кг (табл. 1).

Одноразове введення препарату порівняння збору «Арфазетин» також суттєво не впливало на концентрацію глюкози у крові тварин порівняно з контролем (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

### Результати вивчення гіпоглікемічної дії ІМБ у разі одноразового введення нормоглікемічним щурам, ( $M \pm m$ ), $n = 6$

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	60 хв	% зниження	120 хв	% зниження
<b>1 серія</b>					
Контроль	4,54 ± 0,30	4,47 ± 0,24	1,5	4,42 ± 0,43	2,6
ІМБ, 10 мг/кг	4,39 ± 0,21	4,31 ± 0,27	1,8	4,36 ± 0,54	0,7
ІМБ, 20 мг/кг	3,58 ± 0,18	3,52 ± 0,23	1,7	3,50 ± 0,47	2,2
ІМБ, 30 мг/кг	3,44 ± 0,40	3,35 ± 0,14	2,6	3,37 ± 0,23	2,0
ІМБ, 50 мг/кг	4,18 ± 0,12	4,07 ± 0,26	2,6	4,15 ± 0,10	0,7
ІМБ, 80 мг/кг	4,35 ± 0,20	4,28 ± 0,19	1,6	4,31 ± 0,24	0,9
«Арфазетин», 16 мл/кг	3,89 ± 0,18	3,77 ± 0,16	3,1	3,80 ± 0,22	1,6
<b>2 серія</b>					
Контроль	3,24 ± 0,22	3,17 ± 0,42	2,2	3,15 ± 0,29	2,7
ІМБ, 100 мг/кг	4,54 ± 0,14	4,49 ± 0,21	1,1	4,41 ± 0,27	2,9
ІМБ, 130 мг/кг	4,37 ± 0,18	4,29 ± 0,22	1,8	4,29 ± 0,13	1,8
ІМБ, 150 мг/кг	3,85 ± 0,21	3,78 ± 0,15	1,8	3,75 ± 0,20	2,6
«Арфазетин», 16 мл/кг	4,64 ± 0,10	4,57 ± 0,36	1,5	4,51 ± 0,35	2,8

Згідно з вимогами до первинного фармакологічного скринінгу мінімальний гіпоглікемічний ефект потенційних засобів має бути не нижчим, ніж 10% порівняно з вихідним рівнем та контрольною групою [12], тому на підставі одержаних даних можна зробити висновок про відсутність гіпоглікемічної дії натще за одноразового введення досліджуваного ІМБ у дозах 10–150 мг/кг та припустити, що досліджуваний рослинний засіб, ймовірно, знижує рівень глюкози в крові тільки після прийому їжі.

Враховуючи одержані результати, завданням наступного етапу роботи було виявлення антигіперглікемічної активності ІМБ та встановлення дозозалежного ефекту у разі його багаторазового введення.

Результати проведеного ВОТТГ на тлі 20-денного введення ІМБ та препаратів порівняння наведено в табл. 2.

У відповідь на внутрішньоочеревинне введення розчину глюкози у тварин позитивного контролю (ПК) рівень глюкози у крові достовірно підвищувався на 15-й хв тесту (під гіперглікемії), перевищуючи вихідні значення у 2,0 рази в обох серіях експерименту, на 45-й хв тестування нормалізувався до вихідних показників і зберігався до кінця експерименту (60-та хв) на рівні фізіологічних значень (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Антигіперглікемічна дія ІМБ у разі тривалого введення нормоглікемічним щурам за умови ВОТТГ, ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л)				
	вихідні дані	15 хв	45 хв	60 хв	AUC <sub>glu</sub> <sup>*</sup> , ммоль/л·хв
<b>1 серія</b>					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	4,39 ± 0,20	8,60 ± 0,41*	5,13 ± 0,11	4,77 ± 0,40	371,36 ± 23,14
ІМБ, 10 мг/кг + глюкоза	4,21 ± 0,22	8,22 ± 0,26*	5,15 ± 0,20	4,04 ± 0,17	363,19 ± 27,03
ІМБ, 20 мг/кг + глюкоза	4,48 ± 0,12	8,40 ± 0,38*	5,00 ± 0,44	4,34 ± 0,19	380,41 ± 28,44
ІМБ, 30 мг/кг + глюкоза	4,30 ± 0,18	8,11 ± 0,34*	5,48 ± 0,43	4,65 ± 0,27	362,96 ± 19,53
ІМБ, 50 мг/кг + глюкоза	4,23 ± 0,13	7,62 ± 0,36 <sup>*</sup> / <sub>p&lt;0.1</sub>	5,19 ± 0,20	4,01 ± 0,26	337,21 ± 24,69
«Арфазетин», 16 мл/кг + глюкоза	4,36 ± 0,18	6,93 ± 0,38 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	5,06 ± 0,44	4,23 ± 0,23	326,53 ± 20,39
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,41 ± 0,12	6,65 ± 0,44 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	5,28 ± 0,43	4,45 ± 0,27	318,47 ± 26,34
<b>2 серія</b>					
Позитивний контроль (глюкоза, 2 г/кг)	3,96 ± 0,35	8,76 ± 0,55*	4,81 ± 0,41	3,82 ± 0,31	394,52 ± 20,44
ІМБ, 80 мг/кг + глюкоза	4,15 ± 0,20	5,20 ± 0,60 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,52 ± 0,40	3,42 ± 0,21	319,26 ± 18,38 <sup>**</sup>
ІМБ, 100 мг/кг + глюкоза	4,04 ± 0,23	5,45 ± 0,31 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,72 ± 0,49	3,54 ± 0,25	322,06 ± 19,27 <sup>**</sup>
ІМБ, 130 мг/кг + глюкоза	3,84 ± 0,30	5,24 ± 0,51 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,63 ± 0,45	3,67 ± 0,19	324,34 ± 21,18 <sup>**</sup>
ІМБ, 150 мг/кг + глюкоза	4,65 ± 0,31	5,21 ± 0,45 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,58 ± 0,43	3,70 ± 0,34	320,15 ± 17,98 <sup>**</sup>
«Арфазетин», 16 мл/кг + глюкоза	4,40 ± 0,28	5,42 ± 0,50 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,75 ± 0,56	3,63 ± 0,28	321,58 ± 20,29 <sup>**</sup>
Метформін, 60 мг/кг + глюкоза	4,37 ± 0,25	5,07 ± 0,68 <sup>*</sup> / <sub>**</sub>	4,53 ± 0,38	3,49 ± 0,31	318,08 ± 22,53 <sup>**</sup>

П р и м і т к и: 1. \* – відмінності достовірні відносно вихідних даних,  $p < 0,05$ ;

2. \*\* – відмінності достовірні відносно значень позитивного контролю,  $p < 0,05$ .

Проведений скринінг показав відсутність антигіперглікемічної дії у ІМБ у разі введення у дозах 10, 20 та 30 мг/кг – рівень гіперглікемії на 15-й хв не відрізнявся від показника ПК (табл. 2).

Тривале застосування ІМБ дозою 50 мг/кг виявило позитивну тенденцію до зниження рівня глюкози в крові на 11% ( $p < 0,1$ ) порівняно з показником групи ПК, а подальше підвищення дози досліджуваного екстракту в другій серії цього експерименту дало змогу виявити виражений антигіперглікемічний ефект (табл. 2). Встановлено, що ІМБ в дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг в однаковій мірі достовірно запобігав розвитку гіперглікемії, спричиненої введенням глюкози на 40, 38, 40 та 41%. У наступні часові проміжки тестування показники глікемії нормалізувалися до рівня ПК, що відповідає динаміці зниження концентрації глюкози за умови ВОТТГ (табл. 2).

За виразністю антигіперглікемічної дії ІМБ не поступався препаратам порівняння фітозбору «Арфазетин» та «золотому стандарту» з групи бігуанідів метформіну, які на 45-й хв виявили активність у першій серії експерименту на рівні 27 та 28%, у другій серії – 38 та 42% відповідно (табл. 2).

Підтвердженням цього були і результати порівняльного аналізу площини під глікемічними кривими  $AUC_{glu}$ , що є інтегральним параметром оцінки навантаження глюкозою. Значення  $AUC_{glu}$  у групах тварин, яким вводили ІМБ у дозах 80, 100, 130 та 150 мг/кг та препарати порівняння, були достовірно меншими за значення  $AUC_{glu}$  тварин із групи ПК (табл. 2).

Отже, узагальнюючи одержані дані, можна зробити попередній висновок про те, що виражений антигіперглікемічний ефект ІМБ починає проявлятися у дозі 80 мг/кг та залишається стабільно однаковим за застосування найвищої дози – 150 мг/кг.

Оскільки підвищення дози ІМБ, починаючи з 80 мг/кг, не призводило до збільшення антигіперглікемічного ефекту, для уточнення ефективної дози наступний фрагмент дослідження здійснювали після 20-денного введення ІМБ у дозах 50, 80 та 100 мг/кг за умови ОТТГ, так як постпрандіальна гіперглікемія вважається маркером та патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань за ЦД 2 типу.

На цій моделі вуглеводного навантаження застосування ІМБ дозою 50 мг/кг спричинувало суттєве зменшення гіперглікемії на 30-й хв спостереження на 30%, проте відновлення глікемії у подальшому відбувалося повільно й через 2 год рівень глюкози в крові повністю не нормалізувався (рис. 1). Поряд із цим, інтегральний показник площі під глікемічними кривими  $AUC_{glu}$  був недостовірно меншим на 18% за відповідний показник у групі ПК, що підтверджує наявність слабкої антигіперглікемічної дії у разі застосування ІМБ дозою 50 мг/кг (рис. 2).

Проведення ОТТГ у дослідних тварин після тривалого уведення ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг показало, що ІМБ, як і в попередньому експерименті, виявляє достовірний антигіперглікемічний ефект, за яким не поступається метформіну, про що свідчать дані глікемії в усі часові проміжки тестування. На 30-й хв спостереження рівень глюкози у крові тварин цих груп зменшувався достовірно на 43% порівняно зі значеннями групи ПК, досягаючи фізіологічних показників вже на 60-й хв тестування (рис. 1).

Під дією ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг рівень  $AUC_{glu}$  був статистично достовірно нижчим, ніж у групі тварин ПК на 40 та 38% та наближався до рівня ПК, що свідчить про виражену ефективність досліджуваного засобу на цій моделі (рис. 2).

Зниження площі під глікемічною кривою на 42% у тварин, що отримували метформін, також набувало статистично значущих відмінностей від значень тварин із групи ПК (рис. 2).

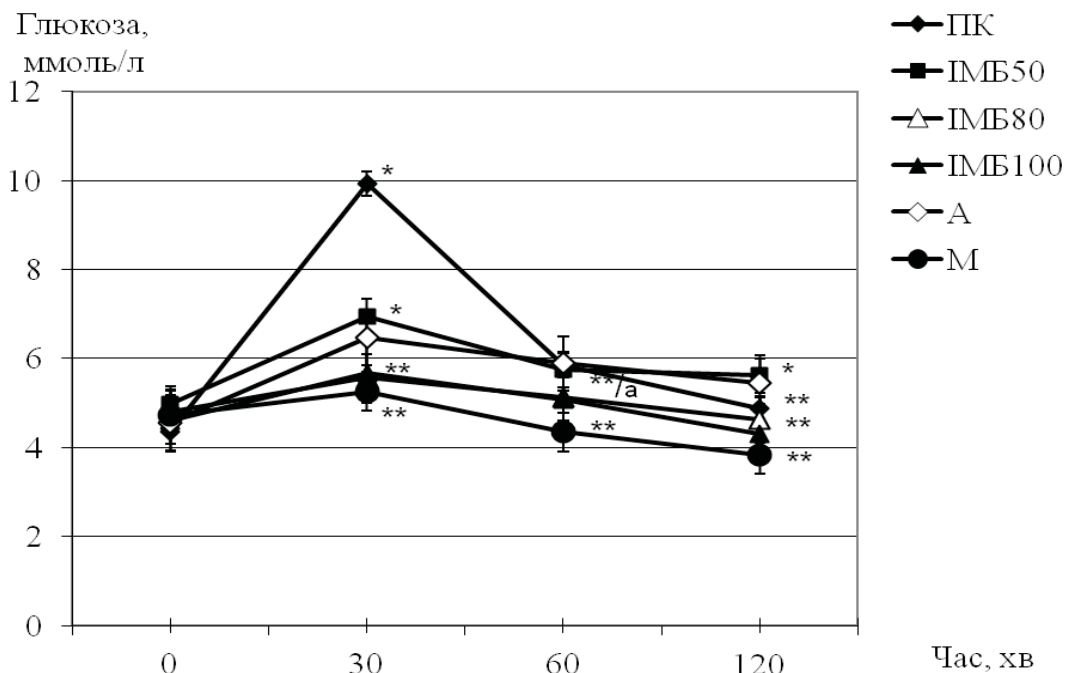


Рис. 1. Динаміка глікемії під час ОТТГ у нормоглікемічних щурів, які отримували ІМБ та препарати порівняння протягом 20-ти днів, ( $M \pm m$ ),  $n = 6$ :

ПК – позитивний контроль; ІМБ – групи тварин, яким вводили екстракт імбиру: ІМБ50 – дозою 50 мг/кг; ІМБ80 – дозою 80 мг/кг; ІМБ100 – дозою 100 мг/кг; А – група тварин, яким вводили збір «Арфазетин» дозою 16 мл/кг; М – група тварин, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг

Примітки: 1. \* – відмінності достовірні відносно вихідних даних,  $p < 0,05$ ;  
 2. \*\* – відмінності достовірні відносно значень позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;  
 3. а – відмінності достовірні відносно значень групи «Арфазетину»,  $p < 0,05$ .

Під впливом збору «Арфазетин» максимальне зниження вмісту глюкози в крові становило 34%, проте динаміка глікемії на всіх термінах спостереження була подібною до ефекту ІМБ дозою 50 мг/кг, а за виразністю фармакологічної дії препарат порівняння достовірно поступався активності ІМБ у дозах 80 та 100 мг/кг та метформіну в 1,3 раза (рис. 1, 2).

Таким чином, на моделі ОТТГ за застосування ІМБ в дозах 80 та 100 мг/кг реєстрували практично однакове пригнічення гострої гіперглікемії, спричиненої навантаженням глюкозою за умови ВОТТГ та ОТТГ, що свідчить про виражену антигіперглікемічну дію досліджуваного засобу. Одержані результати є підставою для поглибленого вивчення ІМБ дозою 80 мг/кг як антидіабетичного засобу.

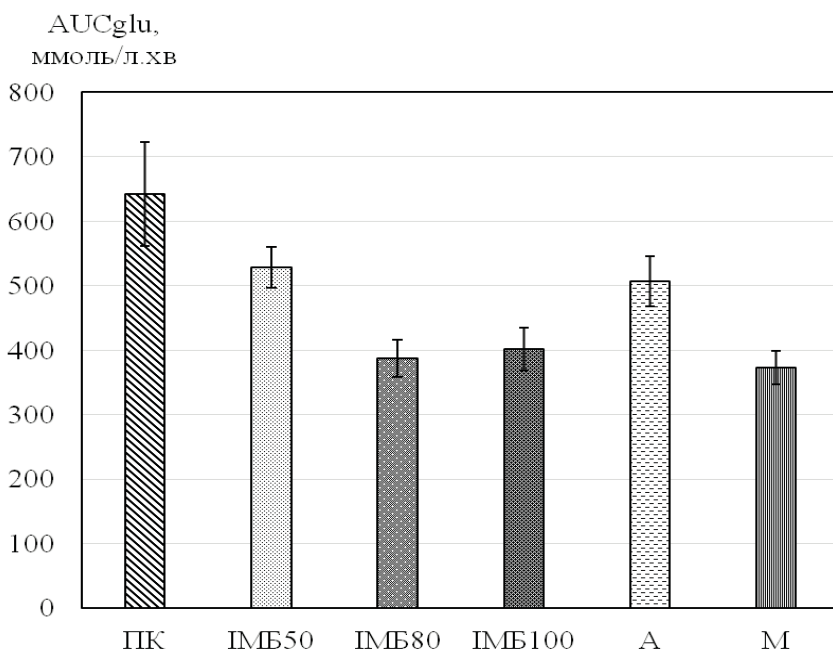


Рис. 2. Антигіперглікемічна дія ІМБ у нормоглікемічних щурів за умови ОТТГ, ( $M \pm m$ ),  $n = 6$ :

ПК – позитивний контроль; ІМБ – групи тварин, яким вводили екстракт імбиру: ІМБ50 – дозою 50 мг/кг; ІМБ80 – дозою 80 мг/кг; ІМБ100 – дозою 100 мг/кг; А – група тварин, яким вводили збір «Арфазетин» дозою 16 мл/кг; М – група тварин, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг

### Висновки

1. У результаті фармакологічного скринінгу виявлено, що одноразове введення ІМБ у діапазоні доз 10–150 мг/кг не змінювало рівень глюкози у крові щурів, що свідчить про відсутність гіпоглікемічної дії натще та дає змогу припускати антигіперглікемічний механізм дії ІМБ.

2. За умови 20-денного застосування ІМБ під час проведення внутрішньоочеревинного та орального тестів толерантності до глюкози встановлена найменша доза ІМБ – 80 мг/кг, яка спричинює виражений достовірний антигіперглікемічний ефект на рівні 40%. Цукрознижувальна дія залишається стабільно однаковою у разі підвищення дози ІМБ до 100 та 150 мг/кг.

3. За вираженістю антигіперглікемічної дії ІМБ дозою 80 мг/кг не поступається метформіну та достовірно перевершує в 1,3 раза активність збору «Арфазетин» за умови орального тесту толерантності до глюкози.

### Список використаної літератури

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8<sup>th</sup> edition <http://www.diabetesatlas.org>

2. Власенко І. А., Давтян Л. Л. Микробний скринінг – основа створення лікарських засобів для лікування трофічних язв // Рецепт (международ. научно-практ. журн.). – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 69–78.

3. Ткаченко В. І., Видиборець Н. В., Коваленко О. Ф. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у



Київській області за 2004–2013рр. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 177–182.

4. *Паньків В. І., Хуторська Л. А.* Ризик загальної і серцево-судинної смертності, основних серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від вибору терапії після встановлення діагнозу // Буковинський мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 1 (65). – С. 80–85.

5. *Мокрий В. Я., Зябліцев С. В., Борис Р. М.* Порушення системи перекисного окислення ліпідів при цукровому діабеті 2-го типу // Междунар. эндокринологический журн. – 2015. – № 7 (71). – С. 41–44.

6. *Горишунская М. Ю.* Комбинированная терапия антигипергликемическими пероральными препаратами (метформин, производные сульфонилмочевины) с инсулином в менеджменте больных сахарным диабетом 2-го типа (патогенетическая обоснованность и клиническая целесообразность) // Там же. – 2015. – № 4 (68). – С. 61–75.

7. *McCreight L. J., Bailey C. J., Pearson E. R.* Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. – 2016. – V. 59. – P. 426–435.

8. *Волошин О. І., Глубоченко О. В.* Сучасні аспекти фітотерапії цукрового діабету // Междунар. эндокринологический журн. – 2010. – № 5 (29). – С. 47–54.

9. *Волошин О. І., Бачук-Понич Н. В., Волошина Л. О., Васюк В. Л.* Імбир: джерело рослинних ліків багатосторонньої та поліорганної дії (огляд літератури) // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 19–22.

10. *Ilkhanizadeh B., Shirpoor A., Khadem Ansari M. H. et al.* Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – V. 40 (1). – P. 46–53.

11. *Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України *О. В. Стефанова*. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с.

Надійшла до редакції 24 лютого 2018 року.

Н. Н. Кононенко, В. В. Чикиткина, М. В. Сорокина, М. В. Алхалаф

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ДОЗЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ НА НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫСАХ

**Ключевые слова:** экстракт имбиря, скрининг, гипогликемическое и антигипергликемическое действие

А Н Н О Т А Ц И Я

Современные схемы лечения сахарного диабета 2 типа включают различные группы пероральных сахароснижающих средств, большинство из которых способны вызвать побочные реакции, при длительном использовании их фармакологическая активность часто снижается, что свидетельствует о необходимости расширения номенклатуры новых противодиабетических средств. Перспективными антидиабетическими средствами являются субстанции растительного происхождения, которые оказывают широкий спектр фармакологического действия, имеют минимальные побочные реакции и могут быть эффективным профилактическим и лечебным дополнением фармакотерапии сахарного диабета. Среди лекарственных растений с гипогликемическим действием перспективным для разработки нового противодиабетического средства является имбирь лекарственный (*Zingiber officinale*).

Целью работы было скрининговое исследование гипогликемического действия экстракта имбиря.

Объектом исследования был сухой экстракт имбиря лекарственного (ИМБ) («Медагропром», г. Днепр), полученный из корневищ имбиря путем экстрагирования 50%-м спиртом и высушивания распылительным способом. Субстанция сухого экстракта имбиря лекарственного представляет собой тонкодисперсный порошок светло-коричневого цвета со специфическим запахом и острым вкусом, сухой остаток составляет не менее 95%, содержание гингеролов – 5%.

Скрининговое определение эффективной дозы сухого экстракта имбиря лекарственного по гипогликемическому действию осуществляли на интактных нормогликемических крысах в диапазоне доз 10–150 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовали сбор «Арфазетин» и метформин. Определяли возможное гипогликемическое действие сухого экстракта имбиря лекарственного после однократного внутрижелудочного введения натошак, исследовали его антигипергликемические свойства в условиях 20-дневного введения с помощью внутрибрюшинного и орального тестов толерантности к глюкозе по динамике гликемии и площадями под гликемическими кривыми.

Однократное введение сухого экстракта имбиря лекарственного в диапазоне доз 10–150 мг/кг и препарата сравнения сбора «Арфазетин» не показало гипогликемического эффекта натошак. На фоне 20-дневного введения сухого экстракта имбиря лекарственного при внутрибрюшинном тесте толерантности к глюкозе установлено, что выраженный антигипергликемический эффект экстракта начинает проявляться в дозе 80 мг/кг (40%) и остается стабильно одинаковым при применении высокой дозы – 150 мг/кг (41%). На модели орального теста толерантности к глюкозе при использовании сухого экстракта имбиря лекарственного в дозах 80 и 100 мг/кг регистрировали практически одинаковое угнетение острой гипергликемии на 30-й минуте тестирования на 40 и 38%, что свидетельствует о выраженном антигипергликемическом действии исследуемого средства. По выраженности антигипергликемической активности сухой экстракт имбиря лекарственного в дозе 80 мг/кг не уступает метформину и достоверно в 1,3 раза превосходит сбор «Арфазетин».

Полученные результаты являются основанием для углубленного изучения сухого экстракта имбиря лекарственного в дозе 80 мг/кг в качестве противодиабетического средства.

N. M. Kononenko, V. V. Chikitkina, M. V. Sorokina, M. W. Alkhalaf  
*National University of Pharmacy, Kharkiv*

#### EXPERIMENTAL RATIONALE OF SELECTION OF THE HYPOGLICEMIC DOSE OF GINGER DRY EXTRACT ON NORMOGLYCEMIC RATS

**Key words:** ginger extract, screening, hypoglycemic and antihyperglycemic action

#### ABSTRACT

Modern regimens for treatment of type 2 diabetes include various groups of oral hypoglycemic agents, most of which could cause side effects. Pharmacological activity of these medicines with long-term use is often reduced, which indicates the need to expand the range of new antidiabetic drugs. Promising antidiabetic agents are substances of plant origin that have a wide range of pharmacological effects, minimal adverse reactions and can be an effective preventive and curative adjunct to the pharmacotherapy of diabetes mellitus. Among medicinal plants with hypoglycemic action, ginger medicinal (*Zingiber officinale*) is promising for the development of a new antidiabetic agent.

The aim of the work was a screening study of the hypoglycemic effect of the extract of ginger.

The subject of the study was a dry of Ginger extract medicinal (Medagroprom, Dnipro), obtained from ginger rhizomas by extraction with 50% alcohol and spray-drying. The substance of Ginger extract is a fine-grained powder of light brown color with a peculiar scent and sharp taste, the dry residue is not less than 95%, the content of gingerols is 5%.

Screening of the effective dose of Ginger extract for hypoglycemic action was performed on intact normoglycemic rats in a dose range of 10–150 mg/kg. As a reference, the compound «Arfazetin» and metformin were used. The possible hypoglycemic effect of Ginger extract was determined after its single fasting intragastric administration. The antihyperglycemic properties of Ginger extract were studied under conditions of 20-day administration with intraperitoneal and oral glucose tolerance tests on the dynamics of glycemia and areas under glycemic curves.

A single introduction of Ginger extract in a dose range of 10–150 mg/kg and comparison drug «Arfazetine» did not show a hypoglycemic effect when fasting. Against the background of 20-day extract of ginger administration at intraperitoneal glucose tolerance test it was revealed that the pronounced antihyperglycemic effect of Ginger extract begins to manifest at a dose of 80 mg/kg (40%) and remains consistently the same when a high dose is administered – 150 mg/kg (41%). On the model of oral glucose tolerance test, when using extract of ginger in doses of 80 and 100 mg/kg, almost identical oppression of acute hyperglycemia was registered at 40 and 38% at the 30th minute of the test. This indicates a pronounced antihyperglycemic effect of the study agent. In terms of antihyperglycemic activity, extract of ginger at a dose of 80 mg/kg is not inferior to metformin and significantly exceeds the compound «Arfazetin» by 1.3 times.

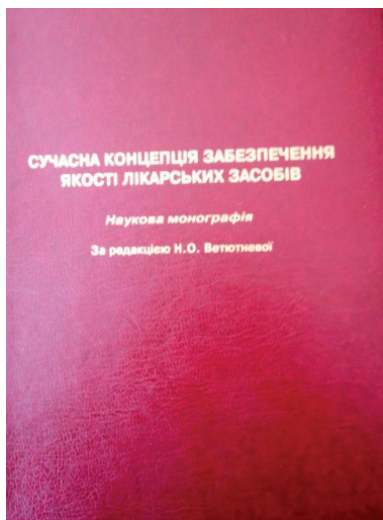
The obtained results are the basis for in-depth study of Ginger extract at a dose of 80 mg/kg as antidiabetic agent.

*Електронна адреса для листування з авторами: [valentina.chikitkina@gmail.com](mailto:valentina.chikitkina@gmail.com)*

### КОНЦЕПТУАЛЬНІ ОСНОВИ ТА ПРИНЦИПИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРЕПАРАТІВ

Рецензія на наукову монографію за ред. професора

Н. О. Ветютневої «Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів»



Монографія орієнтована на науковців, докторантів, аспірантів, магістрантів, студентів, провізорів-інтернів, фахівців сфери забезпечення якості лікарських засобів, уповноважених осіб, спеціалістів Державної служби лікарських засобів та контролю за наркотиками, керівників аптек та спеціалістів практичної фармації.

Коллективна наукова монографія за ред. професора Н. О. Ветютневої «Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів» (Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018 р.) – це фундаментальна праця, в якій розкриваються концептуальні основи та принципи управління якістю в сфері обігу препаратів. Ця книга є результатом наукових досліджень авторів в галузі контролю якості і стандартизації препаратів упродовж останніх 20 років.

Структура книги добре продумана і розкриває системи якості на фармацевтичному підприємстві, з оптової або роздрібною реалізацією лікарських засобів, лікарняних аптек, лікувально-профілактичних закладів (етап медичного застосування лікарських засобів), використовуючи процесний підхід, побудови функціональних моделей.

Вчені вперше систематизували і узагальнили матеріал щодо регламентування технологічних підходів у приготуванні конкретних найменувань матричних настоек згідно з вимогами Німецької гомеопатичної фармакопеї, положення якої уже в багатьох випадках не відповідають сучасним вимогам ДФУ.

У монографії розкриваються і наукові проблеми модифікації розчинності субстанцій для фармацевтичного застосування, забезпечення якості лікарської рослинної сировини, лікарських засобів рослинного походження, гомеопатичних матричних настоек.

У монографії викликають зацікавленість наукові та прикладні аспекти якості лікарських засобів через парадигму концепції забезпечення якості, а також розвиток принципів відображення якості лікарських засобів через гарантований та всеохоплюючий, споживач-орієнтований підхід (розділ 1). Детально розглянуто основні процеси гармонізації у регулюванні якості лікарських засобів, ролі міжнародних та регіональних органів, стандартизації та сертифікації, стандартів ISO та належних практик GXP як механізмів функціонування цілісної системи забезпечення якості лікарських засобів (розділ 2).

Значний інтерес становить розділ 3 «Забезпечення якості лікарських засобів на етапах фармацевтичної розробки, доклінічних досліджень, реєстрації та клінічних випробувань».

Розділ 4 пропонує читачеві обґрунтовані узагальнені схеми моделі системи якості на фармацевтичному підприємстві, де вкрай важливими є забезпечення

ефективності її функціонування через прийняття оптимальних рішень на основі управління ризиками з якості. Розкриті основні модулі діяльності уповноваженої особи, методологія побудови системи якості дистриб'ютора лікарських засобів, на прикладі процесу проведення вхідного контролю проілюстровано функціональну IDEF-модель.

Детально розглянуто основні алгоритми побудови системи якості аптечних закладів на основі стандартів якості з надання фармацевтичної допомоги, вимоги до системи із забезпечення якості лікарських засобів у лікувальних закладах (розділ 5). Значну увагу приділено методологічним основам та сучасним принципам регулювання лікарських рослинних субстанцій, лікарських засобів із рослинної сировини на етапах їх життєвого циклу (розділ 6).

Похвальне слово було б неповним, якщо не зазначити, що ця книга є зразком сучасної наукової монографії та її зміст гармонійно перегукується з проблематикою сучасної фармації. Дизайн книги можна охарактеризувати як неординарний і вишуканий.

*Трохимчук В. В., доктор фармацевтичних наук, професор,  
декан медико-профілактичного та фармацевтичного  
факультету, професор кафедри організації і економіки  
фармації Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
заслужений працівник освіти України*

## **УТОЧНЕННЯ**

---

На сторінці 24 № 5–6 «Фармацевтичного журналу» за 2017 рік слід читати

О. Б. ПНЯЖКО, канд. фарм. наук, О. М. ЗАЛІСЬКА, д-р фарм. наук, проф.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

### **МУЛЬТИКРИТЕРІАЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІШЕНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я: НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ КРИТЕРІЇВ В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** мультикритеріальний аналіз рішень, оцінка технологій охорони здоров'я, фармакоекономічний аналіз, критерії, лікарські засоби

Також по тексту цієї самої статті слово «оцінювання» слід читати як «оцінка».

*Редакція «Фармацевтичного журналу»*