

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 2**
**FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ-КВІТЕНЬ

2019 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

ЗМІСТ

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Убогов С. Г., Трохимчук В. В., Загорій Г. В., Федорова Л. О. Дослідження стану готовності аптечних закладів України до впровадження інтегрованих систем якості..... 3

Ковалевська І. В., Рубан О. А., Євтушенко О. М. Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу на фармацевтичному ринку України 13

Шолойко Н. В., Гончар А. О., Лисенко Т. І. Переваги та перспективи застосування лікарських засобів у вигляді автоінжекторів та попередньо заповнених шприц-ручок .. 24

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Яковлева Л. В., Баглай Т. О., Хоменко О. В. Порівняльний аналіз антимікробних лікарських засобів, рекомендованих медико-технологічними документами для лікування хворих на негоспітальну пневмонію..... 38

Лелека М. В., Давтян Л. Л., Заліська О. М., Кім С. Ю. Використання інтегрованого частотного АВС/VEN-аналізу призначень лікарських засобів для лікування грипу та його ускладнень в умовах стаціонару..... 45

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК**

Драпак І. В. Синтез, дослідження діуретичної активності та QSAR-аналіз N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів кислот алканкарбонового ряду..... 55

CONTENT

**ORGANIZATION AND MANAGEMENT
OF PHARMACY**

Ubohov S. H., Trokhymchuk V. V., Zagoriy G. V., Fedorova L. O. Study of the state of readiness of pharmaceutical institutions of Ukraine for implementation of integrated quality systems.. 3

Kovalevska I. V., Ruban O. A., Evtushenko O. M. Researches of the assortment of drugs for the treatment of diabetes mellitus type ii in the pharmaceutical market of Ukraine 13

Sholoyko N. V., Gonchar A. O., Lysenko T. I. Advantages and perspectives of using medicines in the form of auto injectors and prefilled syringes 24

PHARMACOECONOMICS

Iakovlieva L. V., Bahlai T. O., Khomenko O. V. Comparative analysis of antimicrobial drugs recommended by medical and technological documents for the treatment of patients with community-acquired pneumonia..... 38

Leleka M. V., Davtyan L. L., Zaliska O. M., Kit S. Y. The use of integrated frequency ABC/VEN-analysis of application of medicines for the treatment of influenza and its complications in the hospital..... 45

**SYNTHESIS AND ANALYSIS OF
BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

Drapak I. V. Synthesis, diuretic activity research and QSAR-analysis of N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)substituted amides of alkanecarboxylic acids..... 55

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Здорик О. А. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках..... 66

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Врубель О. Р., Зинь А. Р., Антонюк В. О. Дослідження ліпофільних речовин листків та квітів бруслини європейської (*Euonymus europaea* L.) 73

ФАРМАКОЛОГІЯ

Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Басок С. С., Редер А. С. Визначення мутагенної активності гідрохлорид N-(γ -амінобутирил)-1-аза-15-краун-5 у мікропланшетних варіантах тесту Еймса..... 81

Зайченко Г. В., Покотило О. А., Нікітіна Н. С. Вплив крему з наночастинками церію діоксиду на деякі життєві показники щурів при нашкірному нанесенні в умовах хронічного експерименту..... 88

Некролог. Світлій пам'яті Тихонова Олександра Івановича..... 99

ПОДІЇ, ФАКТИ

Анонс. Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo (17–19 вересня 2019 року, м. Київ)..... 102

PRODUCTION, QUALITY CONTROL AND STANDARTIZATION OF THE MEDICINES

Zdoryk O. A. Quality assurance strategy of pharmacy compounded drugs..... 66

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Vrubel O. R., Zin A. R., Antonyuk V. O. Investigation of lipophilic substances of the leaves and flowers of spindle tree (*Euonymus europaea* L.)..... 73

PHARMACOLOGY

Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Basok S. S., Reder A. S. Testing of the mutagenic potential of N-(γ -aminobutyryl)-1-aza-15-crown-5 hydrochloride in Ames test microplate modification..... 81

Zaychenko G. V., Pokotylo O. A., Nikitina N. S. An influence of the cream with cerium dioxide nanoparticles on some vital signs of rats in the setting of a topical application in a chronic experiment..... 88

In memoriam of Tikhonov Alexander Ivanovich..... 99

EVENTS, FACTS

X anniversary International exhibition of equipment and technologies for the pharmaceutical industry PHARMATechExpo (September 17–19, 2019, Kyiv)..... 102

С. Г. УБОГОВ (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), канд. фарм. наук, доцент,

В. В. ТРОХИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.,

Г. В. ЗАГОРІЙ (<https://orcid.org/0000-0002-7894-1746>), д-р фарм. наук, проф.,

Л. О. ФЕДОРОВА (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>), канд. фарм. наук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ГОТОВНОСТІ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНИХ СИСТЕМ ЯКОСТІ

Ключові слова: аптечні заклади, фармацевтична служба лікувально-профілактичного закладу, належні практики, міжнародні стандарти систем управління, інтегрована система якості

S. H. UBOHOV (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),

V. V. TROKHYMCHUK (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>),

G. V. ZAGORIY (<https://orcid.org/0000-0002-7894-1746>),

L. O. FEDOROVA (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

STUDY OF THE STATE OF READINESS OF PHARMACEUTICAL INSTITUTIONS OF UKRAINE FOR IMPLEMENTATION OF INTEGRATED QUALITY SYSTEMS

Key words: pharmaceutical institutions, hospital pharmaceutical services, good practices, international standards for management systems, integrated quality system

Одним із найперспективніших шляхів підвищення ефективності діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) у сфері забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) є впровадження інтегрованих систем управління або інтегрованих систем якості (ІСЯ). В контексті цього вітчизняними вченими було проведено низку досліджень щодо обґрунтування науково-практичних підходів до побудови та впровадження ІСЯ на ФП, що здійснюють виробництво ЛЗ. Нами у попередній роботі було обґрунтовано підходи до формування ІСЯ в аптечних закладах (АЗ), що здійснюють оптову та роздрібну реалізацію ЛЗ, а також фармацевтичних службах лікувально-профілактичних закладів (ФС ЛПЗ). Наступним етапом є вивчення стану готовності вітчизняних АЗ та ФС ЛПЗ до впровадження ІСЯ, що і визначило мету та завдання даної роботи.

Метою роботи є дослідження стану готовності аптечних закладів (аптечних складів, аптек) та фармацевтичних служб лікувально-профілактичних закладів України до впровадження інтегрованих систем якості.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження є: наукові публікації; нормативно-правові акти МОЗ України; публічна звітна інформація Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужби); інформація, розміщена на професійних спеціалізованих сайтах та офіційних сайтах ФП, ЛПЗ, департаментів (управлінь) охорони здоров'я місцевих органів влади і самоврядування; інформація, отримана у процесі безпосереднього спостереження та анкетного опитування. Методами дослідження є: системно-оглядовий, узагальнення, спостереження, анкетного опитування, математико-статистичний, графічного моделювання.

Результати дослідження та обговорення

Побудова ІСЯ в АЗ та ФС ЛПЗ передбачає інтегрування в єдину модель елементів і вимог належних практик (GDP/GSP/GPP/GVP) та міжнародних стандартів у сфері якості, екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності (ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, SA 8000). Враховуючи це, було проаналізовано стан впровадження окремих стандартів або їх елементів у вітчизняних АЗ та ФС ЛПЗ на сьогодні.

© Колектив авторів, 2019

На першому етапі роботи було проаналізовано наявність діючих сертифікатів відповідності вимогам належної практики дистрибуції (GDP) у вітчизняних ФП, що здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) ЛЗ. Починаючи з 2011 р., сертифікація на відповідність вимогам GDP набула обов'язкового характеру [7]. У зв'язку з цим вітчизняні дистриб'ютори ЛЗ почали проходження процедури сертифікації відповідно до порядку, встановленого МОЗ України [3]. Проведений нами аналіз офіційної звітної інформації Держлікслужби свідчить, що станом на 1 лютого 2019 р. чинні сертифікати відповідності вимогам GDP наявні у 10 ФП, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ через 20 аптечних складів (АС), з яких 9 ФП мають по 1 сертифікованому АС, а 11 АС є структурними підрозділами ТОВ «БадМ». Окрім цих ФП, до 2018 р. сертифікати GDP також мали ТОВ «Фалбі» та ТОВ «Фіто-Лек», які мають по 1 АС (табл. 1) [5].

Т а б л и ц я 1

Наявність діючих сертифікатів відповідності вимогам GDP у фармацевтичних підприємств України, що здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів (станом на 1 лютого 2019 року)

№ з/п	Найменування підприємств, що здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів	Кількість та місця провадження діяльності структурних підрозділів (аптечних складів) підприємств, на які видано сертифікати відповідності вимогам GDP
1	ТОВ «БадМ»	11 (м. Дніпро (2), Дніпропетровська обл., Київська обл., Харківська обл., Одеська обл., м. Львів, м. Вінниця, м. Рівне, м. Миколаїв, м. Полтава)
2	ТОВ «Евітас»	1 (м. Харків)
3	ТОВ «Серв'є Україна»	1 (Київська обл.)
4	ТОВ «Валартін Фарма»	1 (Київська обл.)
5	ТОВ «Матеріа Медика-Україна»	1 (м. Київ)
6	ТОВ «Гледфарм ЛТД»	1 (м. Київ)
7	ТОВ «Исток-Плюс»	1 (м. Запоріжжя)
8	ТОВ «Фармасофт»	1 (Київська обл.)
9	ТОВ «Оптіма-Фарм ЛТД»	1 (м. Київ)
10	ПП «Ост-Вест Експрес»	1 (м. Київ)
11	ТОВ «Фіто-Лек»*	1 (м. Харків)
12	ТОВ «Фалбі»*	1 (Київська обл.)

П р и м і т к а: * – термін дії сертифікатів GDP цих ФП закінчено у 2018 році.

Аналіз географії розташування сертифікованих АС показує, що перше місце за наявністю сертифікатів GDP займають м. Київ і Київська область, на території яких розташовано 9 АС, що становить 40,9% від загальної кількості АС; друге місце порівну поділяють м. Дніпро і Дніпропетровська область та м. Харків і Харківська область, на територіях яких розташовано по 3 АС, що становить по 13,6% від загальної кількості АС (рис. 1). Загалом станом на 2019 р. географія розташування АС, сертифікованих на відповідність вимогам GDP, охоплює 11 з 27 регіонів України.

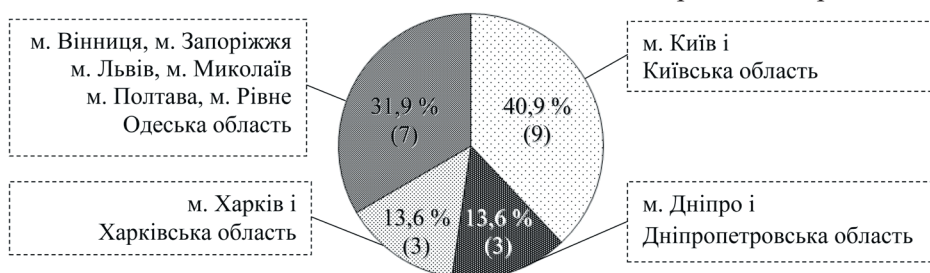


Рис. 1. Співвідношення розташування аптечних складів, сертифікованих на відповідність вимогам GDP, у різних регіонах України

В контексті перспективи побудови ІСЯ значний інтерес викликає досвід такого оптового ФП як ТОВ «Вента ЛТД», на якому впроваджено документовану систему контролю, моніторингу та інформування громадськості щодо питань екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності, що створює передумови успішного впровадження на цьому ФП міжнародних стандартів ISO 14001, OHSAS 18001 та SA 8000 [6].

Дотепер в Україні не проводять ні обов'язкову, ні добровільну сертифікацію ФП, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ через аптеки (аптечні мережі), на відповідність вимогам належної аптечної практики (GPP). Водночас, окремі роздрібні ФП пройшли добровільну процедуру сертифікації на відповідність вимогам стандарту ISO 9001. Так, аналіз інформації, розміщеної на професійних спеціалізованих сайтах та офіційних сайтах роздрібних ФП, свідчить, що сертифікати ISO 9001 отримали ТОВ «Система аптек «Лінда-Фарм» (м. Дніпро), ТОВ «Хмельницька міська перша аптека» (мережа аптек «Синиця», м. Хмельницький), ТОВ «Маркет Універсал ЛТД» («Мережа аптек D.S.», Львівська й Івано-Франківська обл.), ТОВ «Ужфарм» (Закарпатська обл.). Низка інших роздрібних ФП, а передусім тих, що здійснюють виготовлення ЛЗ в умовах аптек (наприклад КП «Фармація», м. Київ), перебувають на стадії впровадження вимог ISO 9001, що, зокрема, зумовлено введенням у 2012 р. обов'язкової вимоги мати СЯ в аптеці, що здійснює виробництво (виготовлення) ЛЗ [2]. Зазначене створює підготовчу основу для подальшого впровадження GPP в рамках побудови ІСЯ.

Аналіз інформації, розміщеної на офіційних сайтах ЛПЗ та департаментів (управління) охорони здоров'я місцевих органів влади і самоврядування, засвідчує, що в останні роки триває активний процес впровадження систем управління якістю (СУЯ) та сертифікації на відповідність вимогам ISO 9001 у ЛПЗ України. Цей процес охопив, в першу чергу, ЛПЗ третинного і вторинного рівнів надання медичної допомоги. На сьогодні роботу щодо впровадження ISO 9001 проводять також у низці центрів первинної медико-санітарної допомоги. Проте, вивчення інформації стосовно СУЯ, впроваджених у вітчизняних ЛПЗ усіх типів, у тому числі тих, що мають у своїй структурі посади провізорів (клінічних провізорів, фармацевтів) та фармацевтичні підрозділи (аптека, склад зберігання ЛЗ тощо), показує, що вони включають переважно медичні (оздоровчо-профілактичні, діагностично-лікувальні, реабілітаційні) процеси і майже не торкаються фармацевтичних аспектів діяльності ЛПЗ. Зазначене підтверджує актуальність розробки фармацевтичної СЯ або ІСЯ як складової загальної СУЯ ЛПЗ.

На наступному етапі роботи з метою дослідження стану готовності вітчизняних аптек до впровадження ІСЯ нами було проведено анкетування провізорів, які проходили навчання на кафедрі контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика у 2018 р. на різних циклах за спеціальностями «Загальна фармація» і «Аналітично-контрольна фармація». Контингент респондентів включав провізорів, провізорів-аналітиків і провізорів-інтернів, які працюють в аптеках м. Києва, Київської, Житомирської, Вінницької, Хмельницької, Черкаської областей. Анкетне опитування проводили під час вступної конференції відповідного циклу. До кола респондентів також було додано провізорів, які працюють в АЗ Дніпропетровської, Запорізької, Тернопільської, Чернігівської областей, з якими укладено угоди про наукову співпрацю. Враховуючи, що стандарт ISO 9001 та настанова з GDP вимагають залучення усього персоналу до питань забезпечення якості ЛЗ, ранжування респондентів за рівнем їх посади в аптеці не здійснювали. Основними вимогами до респондентів були такі: повна вища фармацевтична освіта; робота на провізорській посаді в аптеці; мають працювати в різних АЗ та, бажано, представляти різні населені пункти України.

Всього нами було отримано та опрацьовано 132 анкети, що вдвічі більше за мінімальний обсяг вибірки для аптек, загальна кількість яких згідно з статистичними

даними станом на 2018 р. в Україні становить 16,2 тис. [1]. Розрахунок мінімально достатньої чисельності вибірки для аптек ми здійснювали за формулою, запропонованою З. М. Мнушко та Н. Н. Каревою. Близько 85% досліджених аптек – це аптеки приватної форми власності, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ, решта – виробничі та лікарняні аптеки державної або комунальної власності. 20% опитаних провізорів (респондентів) відносились до керівного складу (завідувач аптеки або керівник підрозділу). Анкета містила 41 питання, кожне мало три варіанти відповіді, з яких респондент обирав один варіант. Потім за допомогою програми MS Excel ми розраховували відносну частку відповідей за варіантами для кожного питання. Так, зокрема, за результатами анкетування визначено стан впровадження в аптеках України: рекомендацій ВООЗ та МФФ із GPP, СУЯ на основі вимог стандарту ISO 9001, процесу управління ризиками для якості ЛЗ, коригувальних та запобіжних дій у разі виявлення ризиків і невідповідностей щодо якості ЛЗ. Результати розрахунків за зазначеними питаннями представлено на кругових діаграмах, на яких показано співвідношення часток аптек, в яких впроваджуються (частково впроваджено), плануються або поки що не плануються до впровадження відповідні стандарти та вимоги (рис. 2–5).

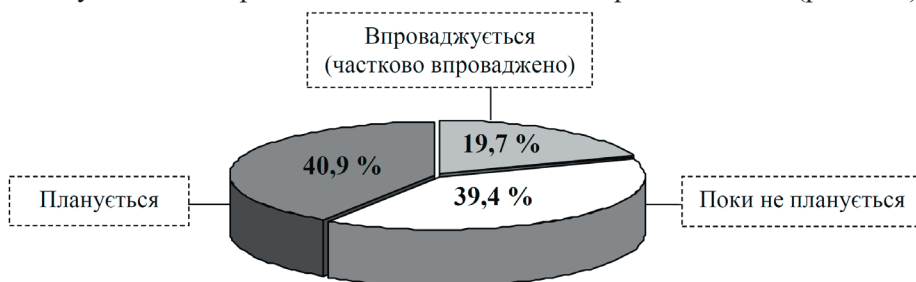


Рис. 2. Стан впровадження рекомендацій з належної аптечної практики (GPP) в аптеках України (за результатами анкетування)

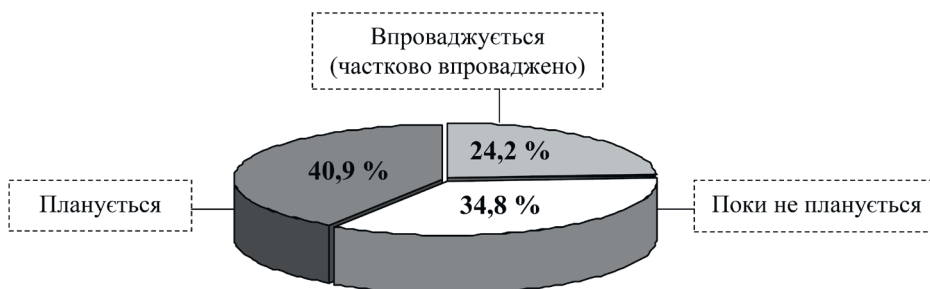


Рис. 3. Стан впровадження систем управління якістю на основі стандарту ISO 9001 в аптеках України (за результатами анкетування)

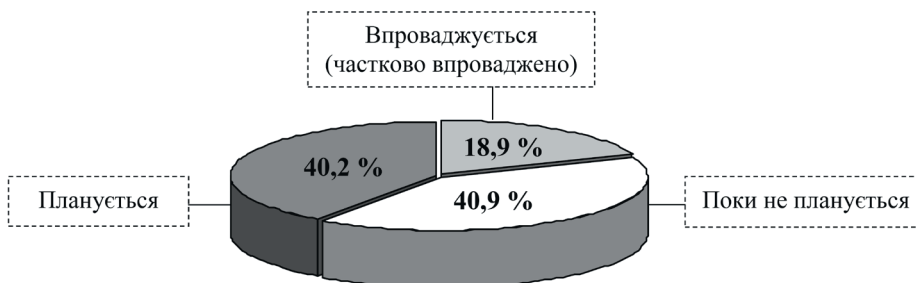


Рис. 4. Стан впровадження процесу управління ризиками для якості в аптеках України (за результатами анкетування)

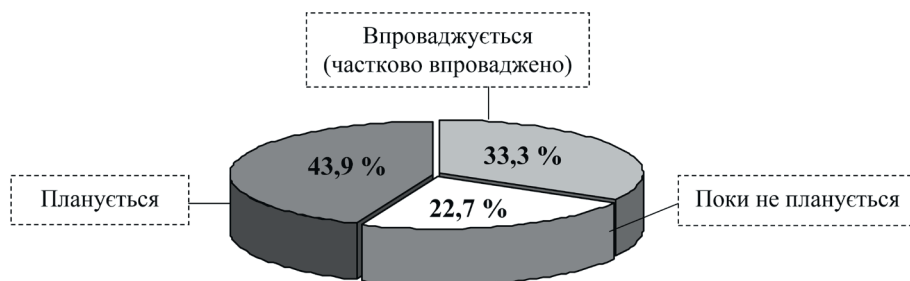


Рис. 5. Стан впровадження коригувальних та запобіжних дій в аптеках України (за результатами анкетування)

Аналіз показує, що найбільший ступінь впровадження характерний для коригувальних і запобіжних дій (рис. 5), що пов'язано з прийняттям у 2014 р. нової редакції Порядку контролю якості ЛЗ під час оптової та роздрібною торгівлі, згідно з яким АЗ зобов'язаний створити ефективну СЯ із затвердженим планом термінових дій, із визначенням заходів щодо запобігання обігу неякісних, фальсифікованих, заборонених до обігу та незареєстрованих в Україні ЛЗ [4].

Статистична обробка результатів анкетування показала, що статистичні показники вибірки (середня і гранична похибка, дисперсія, середнє квадратичне відхилення) із ймовірністю 0,954 знаходяться в допустимих межах своїх граничних значень, що підтверджує репрезентативність вибірки.

На наступному етапі нами було проведено аналіз та узагальнення результатів опитування за всіма питаннями анкети на предмет виявлення позитивних тенденцій, а також проблемних питань у контексті готовності вітчизняних аптек до впровадження ІСЯ (табл. 2).

На останньому етапі дослідження на підставі встановлених позитивних тенденцій, що підлягають закріпленню і подальшому розвитку, та проблемних питань, що потребують системного вирішення, нами було визначено першочергові кроки щодо покращення стану готовності аптек України до впровадження ІСЯ, а саме:

- забезпечити більш глибоке вивчення вимог законодавства, належних практик, рекомендацій ІСН, правил і вимог щодо виготовлення ЛЗ та міжнародних стандартів у сфері якості, екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності, а також норм Етичного кодексу фармацевтичних працівників України на етапах додипломної, післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку провізорів;
- збільшити частку питань щодо забезпечення якості та запобігання фальсифікації ЛЗ у тематиці внутрішнього навчання персоналу аптек;
- посилити контроль з боку територіальних органів Держлікслужби щодо впровадження вимог належної практики зберігання (GSP);
- прийняти національну настанову з належної аптечної практики (GPP) та запровадити добровільну сертифікацію аптек (аптечних мереж) на відповідність вимогам GPP;
- увести до штату аптек посади «Уповноважена особа з якості ЛЗ», яку має обіймати особа з вищою фармацевтичною освітою та яка пройшла відповідний цикл тематичного удосконалення або спеціалізацію;
- спільними зусиллями територіальних органів Держлікслужби та регіональних відділень ДП «Державний експертний центр МОЗ України» забезпечити впровадження Протоколів провізора (фармацевта) в процес відпуску ЛЗ та, зокрема, протоколу дій при отриманні інформації про побічні реакції або відсутність ефективності ЛЗ;
- керівництву аптек (аптечних мереж) забезпечити регулярне проведення процедури кваліфікації постачальників ЛЗ, підвищення рівня внутрішньої комунікації між підрозділами (функціями) аптек та рівня задоволеності споживачів (пацієнтів) якістю ЛЗ і наданих фармацевтичних послуг;

- спільними зусиллями аптек (аптечних мереж), постачальників ЛЗ та територіальних органів Держлікслужби забезпечити підвищення рівня зовнішньої комунікації аптек з постачальниками і територіальним органом Держлікслужби та рівня задоволеності роботою аптек щодо відкликання з обігу, повернення постачальникам та передачі на знищення неякісних ЛЗ;

- спільними зусиллями аптек (аптечних мереж) та закладів вищої медичної (фармацевтичної) освіти і науки забезпечити добір кваліфікованих кадрів і розробку науково-методичних рекомендацій з питань ефективного функціонування СЯ;

- за участі органів влади та фахових громадських організацій створити систему заохочення аптек до дотримання норм професійної етики, соціальної, екологічної відповідальності, проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення, безперервного професійного розвитку персоналу та впровадження СЯ відповідно до вимог стандарту ISO 9001 і GPP, а в перспективі – ІСЯ.

Т а б л и ц я 2

Позитивні тенденції та проблемні питання в контексті готовності аптек України до впровадження інтегрованих систем якості

Позитивні тенденції	Проблемні питання
<p>1. В аптеках суттєво почастилася практика делегування завідувачами аптек обов'язків Уповноваженої особи (УО) іншим посадовим особам (керівникам підрозділів, найбільш досвідченим провізорам), що, враховуючи високу завантаженість завідувача аптеки, дає можливість УО приділяти більше уваги питанням забезпечення якості ЛЗ.</p> <p>2. У 24,2% досліджених аптек впроваджується та в 40,9% – планується впровадження сертифікованої СУЯ відповідно до вимог стандарту ISO 9001.</p> <p>3. На ФП із роздрібною реалізацією ЛЗ, до структури яких входять АС, впроваджується СЯ відповідно до GDP.</p> <p>4. У 47,7% досліджених аптек впроваджуються та у 37,1% – планується впровадження документів СЯ (політика і цілі у сфері якості, настанова з якості, стандартні операційні процедури).</p> <p>5. У 60,6% досліджених аптек регулярно проводяться внутрішні аудити.</p> <p>6. 64,4% опитаних провізорів добре ознайомлені з Протоколом провізора (фармацевта).</p> <p>7. У 19,7% досліджених аптек впроваджуються та у 40,9% – планується впровадження рекомендацій з GPP.</p> <p>8. У 18,9% досліджених аптек впроваджується та у 40,2% – планується впровадження процесу управління ризиками для якості ЛЗ.</p> <p>9. У 33,3% досліджених аптек впроваджується та у 43,9% – планується впровадження коригувальних та запобіжних дій у разі виявлення ризиків і невідповідностей щодо якості ЛЗ.</p> <p>10. 51,5% досліджених аптек здійснюють санітарно-просвітницьку роботу.</p> <p>11. В усіх досліджених виробничих аптеках (14,4% від загальної кількості досліджених аптек) впроваджено СЯ відповідно до правил та вимог щодо виготовлення ЛЗ.</p> <p>12. У 60,6% досліджених аптек приділяється увага етичним аспектам професійної діяльності провізорів.</p> <p>13. У 59,1% досліджених аптек регулярно проводиться внутрішнє навчання персоналу.</p> <p>14. 65,9% опитаних провізорів регулярно проходять підвищення кваліфікації у закладах післядипломної освіти.</p> <p>15. 62,9% опитаних провізорів регулярно беруть участь у семінарах, тренінгах і науково-практичних конференціях з професійного розвитку.</p> <p>16. У 64,4% досліджених аптек постійно здійснюється моніторинг оновлення законодавчої і нормативної бази у сфері забезпечення якості ЛЗ.</p> <p>17. 63,6% опитаних провізорів визнають, що впровадження СЯ суттєво сприяє підвищенню конкурентоспроможності та ефективності діяльності аптеки.</p> <p>18. 93,9% опитаних провізорів відзначають необхідність розробки методичних рекомендацій з питань функціонування СЯ аптеки.</p>	<p>1. Лише у 33,3% досліджених аптек впроваджено вимоги GSP.</p> <p>2. Лише третина (26–34%) опитаних провізорів добре ознайомлена з вимогами належних практик (GDP, GPP, GVP) та міжнародних стандартів ISO 9001/9004.</p> <p>3. Менш як чверть (18–25%) опитаних провізорів добре ознайомлена з настановами щодо системи якості (ICH Q10), управління ризиками для якості (ICH Q9) та міжнародними стандартами у сфері екології (ISO 14000), гігієни і безпеки праці (OHSAS 18000) та соціальної відповідальності (SA 8000).</p> <p>4. Лише у 39,4% досліджених аптек впроваджено Протоколи провізора (фармацевта) в процес відпуску ЛЗ.</p> <p>5. Лише у 28,8% досліджених аптек впроваджено протокол дій при отриманні інформації про побічні реакції або відсутність ефективності ЛЗ.</p> <p>6. Лише 40,9% опитаних провізорів добре ознайомлені з правилами та вимогами щодо виготовлення ЛЗ.</p> <p>7. Лише 45,5% опитаних провізорів добре ознайомлені з Етичним кодексом фармацевтичних працівників.</p> <p>8. Лише 35,6% досліджених аптек регулярно проводять процедуру кваліфікації постачальників ЛЗ.</p> <p>9. Лише 32,6% опитаних провізорів оцінюють рівень внутрішньої комунікації між підрозділами та функціями аптек як високий.</p> <p>10. Лише 40,9% опитаних провізорів оцінюють рівень зовнішньої комунікації аптек із постачальниками ЛЗ і територіальним органом Держлікслужби як високий.</p> <p>11. Лише 51,5% опитаних провізорів оцінюють рівень задоволеності споживачів (пацієнтів) якістю ЛЗ та фармацевтичних послуг, наданих аптекою, як високий.</p> <p>12. Лише 52,3% опитаних провізорів задоволені роботою аптек щодо відкликання з обігу, повернення постачальникам та передачі на знищення неякісних ЛЗ.</p> <p>13. У 51,5% досліджених аптек не вистачає кваліфікованих кадрів та науково-методичної інформації, що необхідні для впровадження СЯ.</p>

Висновки

1. Проаналізовано наявність у вітчизняних ФП, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ, сертифікатів відповідності вимогам GDP. Розглянуто географію розташування АС, сертифікованих на відповідність вимогам GDP, в різних регіонах України. В контексті перспективи побудови ІСЯ показано позитивний досвід одного з оптових ФП стосовно контролю з питань екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності.

2. На основі вивчення публічної інформації розглянуто стан впровадження сертифікованих СУЯ на основі стандарту ISO 9001 в аптечних мережах та ЛПЗ України. Показано доцільність розробки фармацевтичної СЯ або ІСЯ як складової загальної СУЯ ЛПЗ.

3. Шляхом анкетного опитування провізорів досліджено стан готовності вітчизняних аптек до впровадження ІСЯ на основі вимог належних практик та міжнародних стандартів у сфері якості, екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності. Зокрема, вивчено стан впровадження в аптеках рекомендацій з GPP, вимог ISO 9001, процесу управління ризиками для якості ЛЗ та коригувальних і запобіжних дій.

4. Встановлено позитивні тенденції, що підлягають подальшому розвитку, а також проблемні питання, що потребують вирішення, в контексті готовності вітчизняних аптек до впровадження ІСЯ. Визначено першочергові кроки щодо покращення стану готовності аптек України до впровадження ІСЯ.

Загалом, результати досліджень засвідчують, що протягом останніх років фармацевтичний сектор України зробив суттєвий прогрес у напрямку підвищення готовності вітчизняних аптечних закладів до впровадження інтегрованих систем якості.

Список використаної літератури

1. Дмитрик Е. Инфраструктура аптечного ритейла. Подводим итоги 2017 г. // «Еженедельник Аптека»: он-лайн издание. – № 5 (1126), 5 февраля 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/444559>

2. Наказ МОЗ України від 17. 10. 2012 р. № 812 «Про затвердження Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

3. Наказ МОЗ України від 23. 08. 2005 р. № 421 «Про затвердження Порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1013-05>.

4. Наказ МОЗ України від 29. 09. 2014 р. № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

5. Офіційний сайт Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Сертифікація дистрибуції [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dls.gov.ua/оптова-та-роздрібна-торгівля/сертифікація-дистрибуції/>

6. Офіційний сайт ТОВ «Вента ЛТД». Здоров'я та безпека співробітників. Охорона праці. Екологія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ventaltd.com.ua/uk/informatsiya/zdorov-ya-ta-bezpeka-spivrobitnikiv-ohorona-pratsi-ekologiya/>

7. Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів: Колективна монографія / За наук. ред. Н. О. Ветютневої. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 400 с.

References

1. Dmytryk E. Ynfrastruktura aptechnoho ryteila. Podvodym ytohy 2017 h. // «Ezhenedelnyk Apteka»: on-lain yzdanye. – № 5 (1126) 5 fevralia 2018 h. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupa: <https://www.apteka.ua/article/444559>

2. Nakaz MOZ Ukrainy vid 17. 10. 2012 r. № 812 «Pro zatverdzhennia Pravyla vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

3. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23. 08. 2005 r. № 421 «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia sertyfikatsii pidpriemstv, yaki zdiisniuiut optovu realizatsiiu (dystrybutsiiu) likarskykh zasobiv» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1013-05>

4. Nakaz MOZ Ukrainy vid 29. 09. 2014 r. № 677 «Pro zatverdzhennia Poriadku kontroliu yakosti likarskykh zasobiv pid chas optovoi ta rozdrubnoi torhivli» [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

5. Ofitsiynyi sait Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky. Sertyfikatsiia dystrybutsii [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://dls.gov.ua/optova-ta-rozdrubnatorhivlia/sertyfikatsiia-dystrybutsii/>

6. Ofitsiynyi sait TOV «Venta LTD». Zdorovia ta bezpeka spivrobotnykiv. Okhorona pratsi. Ekolohiia [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.ventaltd.com.ua/uk/informatsiya/zdorov-ya-ta-bezpeka-spivrobotnikiv-ohorona-pratsi-ekologiya>

7. Suchasna kontseptsiiia zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv: Kolektyvna monohrafiia / Za nauk. red. N. O. Vetiutnevoi. – Vinnytsia: TOV «Nilan-LTD», 2018. – 400 s.

Надійшла до редакції 1 лютого 2019 р.

Прийнято до друку 20 лютого 2019 р.

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),

В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>),

Г. В. Загорій (<https://orcid.org/0000-0002-7894-1746>),

Л. О. Федорова (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ГОТОВНОСТІ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ ІНТЕГРОВАНІХ СИСТЕМ ЯКОСТІ

Ключові слова: аптечні заклади, фармацевтична служба лікувально-профілактичного закладу, належні практики, міжнародні стандарти систем управління, інтегрована система якості

А Н О Т А Ц І Я

Одним із найбільш перспективних шляхів підвищення ефективності діяльності фармацевтичних підприємств у сфері забезпечення якості лікарських засобів є впровадження інтегрованих систем якості.

Метою роботи є дослідження стану готовності аптечних закладів (аптечних складів, аптек) та фармацевтичних служб лікувально-профілактичних закладів України до впровадження інтегрованих систем якості.

Матеріалами дослідження є: наукові публікації; нормативно-правові акти МОЗ України; публічна звітна інформація Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками; інформація, розміщена на професійних спеціалізованих сайтах та офіційних сайтах фармацевтичних підприємств, лікувально-профілактичних закладів, департаментів (управлінь) охорони здоров'я місцевих органів влади і самоврядування; інформація, отримана у процесі безпосереднього спостереження та анкетного опитування. Методами дослідження є: системно-оглядовий, узагальнення, спостереження, анкетного опитування, математико-статистичний, графічного моделювання.

В роботі проаналізовано наявність у вітчизняних фармацевтичних підприємств, що здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів, сертифікатів відповідності вимогам належної практики дистрибуції (GDP). Розглянуто географію розташування аптечних складів, сертифікованих на відповідність вимогам GDP, в різних регіонах України. В контексті перспективи побудови інтегрованих систем якості показано позитивний досвід одного з оптових фармацевтичних підприємств стосовно контролю з питань екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності. На основі вивчення публічної інформації розглянуто стан впровадження сертифікованих систем управління якістю на основі стандарту ISO 9001 в аптечних мережах та лікувально-профілактичних закладах України. Показано доцільність розробки фармацевтичної інтегрованої системи якості як складової загальної системи управління якістю лікувально-профілактичних закладів. Шляхом анкетного опитування провізорів досліджено стан готовності вітчизняних аптек до впровадження інтегрованих систем якості на основі вимог належних практик та міжнародних стандартів у сфері якості, екології, гігієни і безпеки праці та соціальної відповідальності. Вивчено стан впровадження в аптеках рекомендацій з належної аптечної практики (GPP), вимог стандарту ISO 9001, процесу управління ризиками для якості лікарських засобів, коригувальних та запобіжних дій. Встановлено позитивні тенденції, що підлягають подальшому розвитку, а також проблемні питання, що потребують вирішення,

в контексті готовності вітчизняних аптек до впровадження інтегрованих систем якості. Визначено першочергові кроки щодо покращення стану готовності аптек України до впровадження інтегрованих систем якості.

Результати досліджень засвідчують, що протягом останніх років фармацевтичний сектор України зробив суттєвий прогрес у напрямі підвищення готовності вітчизняних аптечних закладів до впровадження інтегрованих систем якості.

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),
В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>),
Г. В. Загорий (<https://orcid.org/0000-0002-7894-1746>),
Л. А. Федорова (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

*Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,
г. Киев*

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ ГОТОВНОСТИ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ УКРАИНЫ К ВНЕДРЕНИЮ ИНТЕГРИРОВАННЫХ СИСТЕМ КАЧЕСТВА

Ключевые слова: аптечные учреждения, фармацевтическая служба лечебно-профилактического учреждения, надлежащие практики, международные стандарты систем управления, интегрированная система качества

АННОТАЦИЯ

Одним из наиболее перспективных путей повышения эффективности деятельности фармацевтических предприятий в сфере обеспечения качества лекарственных средств является внедрение интегрированных систем качества.

Целью работы является исследование состояния готовности аптечных учреждений (аптечных складов, аптек) и фармацевтических служб лечебно-профилактических учреждений Украины к внедрению интегрированных систем качества.

Материалами исследования являются: научные публикации; нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Украины; публичная отчетная информация Государственной службы Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками; информация, размещенная на профессиональных специализированных сайтах и официальных сайтах фармацевтических предприятий, лечебно-профилактических учреждений, департаментов (управлений) здравоохранения местных органов власти и самоуправления; информация, полученная в процессе непосредственного наблюдения и анкетного опроса. Методами исследования являются: системно-обзорный, обобщения, наблюдения, анкетного опроса, математико-статистический, графического моделирования.

В работе проанализировано наличие у отечественных фармацевтических предприятий, осуществляющих оптовую реализацию (дистрибуцию) лекарственных средств, сертификатов соответствия требованиям надлежащей практики дистрибуции (GDP). Рассмотрена география расположения аптечных складов, сертифицированных на соответствие требованиям GDP, в разных регионах Украины. В контексте перспективы построения интегрированных систем качества показан положительный опыт одного из оптовых фармацевтических предприятий относительно контроля по вопросам экологии, гигиены и безопасности труда и социальной ответственности. На основе изучения публичной информации рассмотрено состояние внедрения сертифицированных систем управления качеством на основе стандарта ISO 9001 в аптечных сетях и лечебно-профилактических учреждениях Украины. Показана целесообразность разработки фармацевтической интегрированной системы качества как составляющей общей системы управления качеством лечебно-профилактических учреждений. Путем анкетного опроса провизоров исследовано состояние готовности отечественных аптек к внедрению интегрированных систем качества на основе требований надлежащих практик и международных стандартов в сфере качества, экологии, гигиены и безопасности труда и социальной ответственности. Изучено состояние внедрения в аптеках рекомендаций надлежащей аптечной практики (GPP), требований стандарта ISO 9001, процесса управления рисками для качества лекарственных средств, корректирующих и предупреждающих действий. Установлены положительные тенденции, подлежащие дальнейшему развитию, а также проблемные вопросы, требующие решения, в контексте готовности отечественных аптек к внедрению интегрированных систем качества. Определены первоочередные шаги по улучшению состояния готовности аптек Украины к внедрению интегрированных систем качества.

Результаты исследований показывают, что в последние годы фармацевтический сектор Украины сделал существенный прогресс в направлении повышения готовности отечественных аптечных учреждений к внедрению интегрированных систем качества.

S. H. Ubogov (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),
V. V. Trokhymchuk (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>),
G. V. Zagoriy (<https://orcid.org/0000-0002-7894-1746>),
L. O. Fedorova (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

STUDY OF THE STATE OF READINESS OF PHARMACEUTICAL INSTITUTIONS OF UKRAINE FOR IMPLEMENTATION OF INTEGRATED QUALITY SYSTEMS

Key words: pharmaceutical institutions, hospital pharmaceutical services, good practices, international standards for management systems, integrated quality system

ABSTRACT

One of the most promising ways to increase the efficiency of pharmaceutical enterprises in the field of quality assurance of medicines is the introduction of integrated quality systems (IQS).

The aim of the work is to study of the state of readiness of pharmaceutical institutions (pharmaceutical warehouses, pharmacies) and hospital pharmaceutical services of Ukraine for the implementation of integrated quality systems.

The materials of the research are: scientific publications; regulatory legal acts of the Ministry of Health of Ukraine; public reporting information of the State Service of Ukraine on Medicines and Drug Control; information posted on professional specialized websites and official websites of pharmaceutical enterprises, hospitals, health departments of local government; information obtained in the process of direct observation and questionnaire survey. Research methods are: systematic review, generalization, observation, questionnaire survey, mathematical-statistical, graphical modeling.

The paper analyzes the availability of certificates of conformity to the requirements of good distribution practice (GDP) in wholesale pharmaceutical enterprises of Ukraine. The geography of the location of certified pharmaceutical warehouses in different regions of Ukraine is considered. In the context of the prospect of formation of IQS, the experience of a wholesale pharmaceutical company with respect to environmental, hygiene and safety and social responsibility is demonstrated. Based on the study of public information, the state of implementation of certified quality management systems (QMS) based on the standard ISO 9001 in pharmacies and hospitals of Ukraine is considered. The expediency of the development of the pharmaceutical IQS as an integral part of the overall QMS of the hospital is shown. Through the questionnaire survey of pharmacists, the state of readiness of Ukrainian pharmacies for the implementation of IQS based on the requirements of good practices and international standards in the field of quality, ecology, health and safety and social responsibility was explored. The state of implementation of good pharmaceutical practice (GPP), the requirements of the ISO 9001 standard, the risk management process for medicines quality, corrective and preventive actions has been studied in pharmacies. Positive tendencies and problems in the context of the readiness of pharmacies of Ukraine for the implementation of IQS have been established. Priority steps for improving the state of readiness of Ukrainian pharmacies for the implementation of IQS are identified.

The research results confirm that over the last years the pharmaceutical sector of Ukraine has made significant progress towards increasing the readiness of pharmaceutical institutions for the implementation of integrated quality systems.

*Електронна адреса для листування з авторами: kaf-kontryak@ukr.net, ubogov@ukr.net
(Убогов Сергій Геннадійович)*

I. В. КОВАЛЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>), канд. фарм. наук, доцент,
О. А. РУБАН (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>), д-р фарм. наук, проф.,
О. М. ЄВТУШЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>), д-р фарм. наук, проф.

Національний фармацевтичний університет, м Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: цукровий діабет, асортимент, фармацевтичний ринок, аналіз

I. V. KOVALEVSKA (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),

O. A. RUBAN (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),

O. M. YEVTUSHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>)

National Pharmaceutical University, Kharkiv

RESEARCHES OF THE ASSORTMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES II TYPE ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: Diabetes mellitus, assortment, pharmaceutical market, analysis

На цей час, за даними статистики, збільшення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) набуло характеру пандемії. Якщо на початку 80-х років минулого століття кількість хворих на ЦД становило близько 30 млн., то на сьогодні це вже понад 366 млн., а за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації (МДФ) і ВООЗ до 2030 року очікується понад 552 млн. [1]. Поширеність діабету в Україні збільшилася за останніх 10 років на половину. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення в Україні є наслідком захворювання на діабет. Результати аналізу даних літератури щодо медикаментозної терапії цукрового діабету свідчать, що за останні 5 років розширився спектр гіпоглікемічних препаратів, спрямованих на корекцію гіперглікемії, дисліпідемії, профілактику мікроангіопатії у хворих на цукровий діабет другого типу (ЦД II), який є однією з головних медико-соціальних і економічних проблем сучасної медицини.

Відомо, що ЦД II призводить до втрати працездатності, ранньої інвалідизації і передчасної смертності. При цьому основною причиною летальності є розвиток інфарктів та інсультів [2]. Поліпшити результати лікування таких хворих дає змогу використання сучасних препаратів, терапевтична дія яких спрямована на попередження та корекцію гіперглікемії, дисліпідемії, мікроангіопатії та інших ускладнень ЦД [3].

Метою роботи було дослідження асортименту пероральних цукрознижувальних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи дослідження

Аналітичне дослідження фармацевтичного ринку України лікарських засобів, що застосовуються для лікування цукрового діабету II типу проводилося за допомогою контент-аналізу офіційних джерел інформації (Державний реєстр лікарських засобів, «Компендіум 2018 – лікарські препарати»). Об'єктами дослідження були лікарські засоби, які застосовуються в терапії цукрового діабету II типу.

Результати дослідження та обговорення

Тактика лікування ЦД II типу повинна бути спрямована на нормалізацію патогенетичних процесів, що лежать в основі захворювання: на зменшення інсулінорезистентності та поліпшення функції клітин. Медикаментозну терапію призначають у тих випадках, коли дієтичні заходи та збільшення фізичного навантаження протягом 3 місяців не дозволяють досягти мети лікування. Загальні напрямки лікування ЦД включають профілактику (на стадії порушення толерантності до глюкози), агресивна тактика лікування, спрямована на раннє досягнення цільових значень глікемії, переважне використання комбінованої терапії, активна інсулінотерапія для досягнення компенсації вуглеводного обміну [4, 5].

Існує кілька груп цукрознижувальних препаратів. Вони різні за складом і спрямованістю впливу. Цукрознижувальні засоби класифікують за основним ефектом від їх застосування, за точкою прикладання (тобто за органами, на які вони впливають) та за АТС-класифікацією [6].

Класифікація за основним ефектом заснована на тому, що сучасна медицина має в своєму розпорядженні різні типи препаратів для зниження рівня цукру, які можна умовно поділити на дві групи: гіпоглікемічні та антигіперглікемічні препарати.

Гіпоглікемічні препарати включають глініди і сульфонілсечовину. Вони сприяють секреції ендogenous інсуліну (як результат — підвищення маси тіла хворого), і можуть спровокувати гіпоглікемію [6]. До антигіперглікемічних препаратів належать бігуаніди, інсулінові потенціатори і глюкозидази. Препарати цієї групи активізують утилізацію глюкози, не впливаючи на бета-клітини підшлункової залози, завдяки чому рівень інсуліну залишається стабільним. Не змінюється і показник глюкози, а значить, гіпоглікемія не виникає [7]. Класифікація за точками прикладання враховує розподіл препаратів за механізмом дії (табл. 1)

Т а б л и ц я 1

Класифікація цукрознижувальних препаратів за точками прикладання

Місце дії	Препарати	Механізм дії
Підшлункова залоза	Секретогени: препарати сульфонілсечовини, а також глініди (натеглілід, репаглілід), GLP-1/DPP4-інгібітори	Стимулюють роботу підшлункової залози виробляти ендogenous інсулін
ШКТ	Інгібітори α -глюкозидази	Перешкоджають всмоктуванню вуглеводів у кишечнику, стимулюють вивільнення GLP-1
Периферійні тканини	Сенсітайзери, глітазони – точка прикладання жирові тканини, а також бігуаніди – точка прикладання клітини паренхіми печінки, тiazолідони	Сприйнятливості збільшують периферичних тканин до інсуліну
Печінка	Метформін	Інгібує вироблення гепатоцитами глюкози, збільшення чутливості до інсуліну печінки
Жирова тканина	Тiazолідони	Пригнічують вивільнення FFA, модулюють вивільнення адіпокіну, перерозподіляють жир (вісцеральний до підшкірного)

У табл. 2 наведено групи антидіабетичних препаратів за АТС-класифікацією, яка прийнята ВООЗ як міжнародний стандарт методології, що призначений для проведення статистичних досліджень в галузі споживання лікарських засобів в різних країнах [8].

Як видно з даних, наведених у табл. 2 та згідно з рекомендаціями адаптованої клінічної настанови, метформін залишається найбільш вивченим із точки зору ефективності та безпеки ЛЗ при монотерапії. Бігуаніди можуть знижувати рівень HbA1c на 1–2% [9].

Представники препаратів інгібіторів α -глюкозидази рекомендовані Американською асоціацією клінічних ендокринологів для лікування ЦД. У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні STOP-NIDDM Trial було показано, що інгібітори α -глюкозидази сприяють нормалізації толерантності до глюкози та запобігають виникненню ЦД II типу. За даними літературного аналізу встановлено, що на тлі прийому інгібіторів α -глюкозидази покращується глікемічний контроль, знижується рівень тригліцеридів, маса тіла і систолічний артеріальний тиск [10]. Ці спостереження показують, що профілактика постпрандіальної гіперглікемії є перспективною терапевтичною стратегією для зниження ризику виникнення ЦД, АГ, дисліпідемії, ожиріння і ССЗ у пацієнтів із метаболічним синдромом [11].

Групи антидіабетичних препаратів та механізм їхньої дії

Клас	Група препаратів	Механізм дії	Підгрупа
A10B A	Бігуаніди	Уповільнюють швидкість абсорбції в тонкому кишечнику глюкози, амінокислот, білків, жирних кислот. Покращують транспорт глюкози в клітину, периферичну утилізацію глюкози, особливо активізують поглинання глюкози скелетними м'язами, посилюють в них процеси анаеробного гліколізу і анаеробного гліколізу з утворенням молочної кислоти і пірвіноградної кислоти (ПВК). Знижують інактивацію інсуліну. Збільшують кількість рецепторів до інсуліну в периферичних тканинах. Потенціюють ефект інсуліну на рецепторному і пострецепторному рівні, не змінюючи секрецію інсуліну. Пригнічують глюконеогенез в печінці, що знижує продукцію глюкози печінкою, особливо вночі. Зменшують ліпогенез в жировій тканині, сприяють зниженню маси тіла. Підвищують ліполіз в жировій тканині. Мають гіполіпідемічну, анорексигенну, фібринолітичну дію	A10B A02 Метформін
A10B B	Препарати сульфонілсечовини	Стимулюють секрецію інсуліну у β -клітинах підшлункової залози, сприяють мобілізації і викиду ендогенного інсуліну, його вивільненню із секреторних гранул. Підвищують чутливість β -клітин підшлункової залози до гіперглікемії. Покращують інсулін-рецепторну взаємодію. Пригнічують глікогеноліз і глюконеогенез. Пригнічують кардіопротекторний механізм, мають ангіотропний ефект	A10B B01 Глібенкламід A10B B08 Гліквідон A10B B09 Гліклизид A10B B12 Гліметпірид
A10B F	Інгібітори α -глюкозидази	Уповільнюють всмоктування вуглеводів у кишечнику, не впливають на секрецію інсуліну, при монотерапії не викликають гіпоглікемічні стани. Знижується потреба в інсуліні у хворих на ЦД I типу на фоні систематичного прийому	A10B F03 Воглібоза
A10B G	Тіазолідиніони	Активують транскрипцію генів, які контролюють в клітинах-мішенях захват глюкози, за допомогою зв'язування з пероксисомальними ядерними рецепторами (PPAЕу). Регулюють диференціацію жирових клітин. Коректують профіль ліпідів: підвищують рівень ЛПВЩ, знижують рівень тригліцеридів (підвищують активність ліпопротеїнази, вміст білка-транспортера жирних кислот). Мають антиатерогенну дію – гальмують ліполіз, підвищують захоплення жирних кислот і тригліцеридів адіпоцитами. Зменшують інсулінорезистентність скелетних м'язів і печінки. Знижують глюконеогенез у печінці. Покращують периферичну утилізацію глюкози (підвищують вміст ГЛЮТ-1 і ГЛЮТ-4). Зменшують адаптивну гіперінсулінемію. Запобігають виснаженню β -клітин, не стимулюють синтез інсуліну	A10B G03 Піоглітазон
A10B H	Інгібітори діпептидилпептидази-4 (DPP-4)	Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону. Зниження продукції глюкози печінкою, помірне уповільнення випорожнення шлунку	A10B H01 Ситагліптин A10B H02 Вільдагліптин A10B H03 Саксагліптин A10B H04 Алогліптин A10B H05 Лінагліптин

Клас	Група препаратів	Механізм дії	Підгрупа
A10B J	Аналоги глюкагоноподібного пептиду -1 (GLP-1)	Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну. Глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону і зменшення продукції глюкози печінкою. Уповільнення спорожнення шлунку. Зменшення споживання їжі. Зниження ваги	A10B J01 Ексенатид A10B J03 Ліксисенатид A10B J05 Дулаглутид
A10B K	Інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2	Пригнічують реабсорбцію глюкози нирками, є слабким інгібітором натрій-залежного котранспортера глюкози 1-го типу (НГЛТ1), який експресується переважно в кишечнику	A10B K02 Канагліфлозин A10B K03 Емпагліфлозин
A10B X	Інші гіпоглікемізуючі препарати, за виключенням інсулінів	Знижують рівень глюкози в крові, стимулюючи секрецію інсуліну підшлунковою залозою	A10B X01 Гуарова смола A10B X02 Репаглінід A10B X07 Ліраглутид A10B X09 Дапагліфлозин
A10X	Інші препарати, які застосовуються для лікування ЦД	Пригнічують сорбітоловий шлях обміну глюкози (його активність значно підвищена у хворих на ЦД) і попереджують накопичення сорбітолу в судинній стінці, нервах, кристалику, гальмують процеси глікозильовання білків; перешкоджають набуханню і пошкодженню тканин, знижують вміст у крові та клітинних мембранах глікозильованих білків; покращують функціональний стан, метаболізм, мікроциркуляцію головного мозку, пам'ять; підвищують є гостроту зору, зменшують альбумінурію; відновлюють чутливість і знімають болі в нижніх кінцівках, прискорюють загоєння виразок; зменшують прояви периферичної нейропатії	A10X A Інгібітори альдозоредуктази A10X X** Інші засоби
A10A	Інсуліни та його аналоги	Усі механізми, які властиві ендогенному інсуліну	A10A B Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, швидкої дії A10A C Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, середньої тривалості дії A10A D Комбінації інсулінів середньої і тривалої дії для ін'єкцій з інсулінами швидкої дії A10A E Інсуліни та аналоги для ін'єкцій, тривалої дії

Згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної Асоціації вибір антидіабетичних препаратів повинний бути відповідати 5 основним критеріям: ефективність, частота гіпоглікемій, вплив на масу тіла, побічна дія та вартість. Відзначено, що вартість лікарської терапії є лише частиною загальних витрат, що включають додатково витрати на моніторинг, лікування гіпоглікемії, корекцію маси тіла і побічних ефектів препаратів. Застосування препаратів з безпечним і ефективним глікемічним контролем та мінімальним ризиком виникнення гіпоглікемій, без набору маси тіла, є вирішальним фактором при виборі терапії цукрового діабету II типу [12, 13].

Результати аналізу порівняльної характеристики антидіабетичних препаратів наведені у табл. 3.

Порівняльна характеристика антидіабетичних препаратів

Група	Діюча речовина	Форма випуску (таблетки, мг)	Ціна упаковки, грн.			Зниження ваги HbA_{1c} , %	Зниження FPG, мг/dl ммоль/л	Цільова група	Переваги	Недоліки
			міні-мальна	середня	максимальна					
A10B A	A10B A02 Метформін	500 № 30	19,10	56,42	93,73	1,5 до 2,0	50–70 [от 2,8 до 3,9]	Пацієнти з надмірною вагою, інсулінрезистентні	Відсутність зміни ваги, ↓ ризику гіпоглікемії	Розлад ШКТ, лактоацидоз
		500 № 60	36,74	36,74	36,74					
		500 № 120	280,44	294,76	309,11					
		850 № 30	27,36	70,18	113,00					
		850 № 120	350,04	370,84	391,64					
A10B B	A10B B01 Глібенкламід	5 № 30	8,51	9,46	10,40	0,8 до 2,0	60–70 [от 3,3 до 3,9]	Первісна діагностика ЦД II типу, тривалість захворювання 5 років	швидке ↓ FPG	↑Ваги, ризику гіпоглікемії
		5 № 50	12,63	16,08	19,53					
	5 № 100	29,40	31,63	33,85						
	5 № 120	93,75	93,75	93,75						
	3,5 № 120	95,19	95,19	95,19						
	30 № 60	193,05	208,58	224,11						
	A10B B09 Гліквідон	80 № 30	38,49	42,05	45,61					
	A10B B12 Гліклазид	3 № 30	30,87	51,56	72,25					
	A10B B12 Глімепірид	4 № 30	59,02	85,14	111,25					
	A10B F03 Воглібоза	0,2 № 30	47,82	58,32	68,81					
0,3 № 30	57,03	66,23	75,42							
A10B G	A10B G03 Піоглітазон	15 № 28	108,64	114,78	120,92	0,5–1,5	25–50 [от 1,4 до 2,8]	Інсулінрезистентні пацієнти	↓ Кількості інсуліну, ↓ ризику гіпоглікемії	↑Ваги, повільний початок дії, токсичний вплив на печінку
		30 № 28	152,00	176,15	200,30					
		45 № 28	234,00	258,99	283,98					
		30 № 30	159,00	172,56	186,12					

Група	Діюча речовина	Форма випуску (таблетки, мг)	Ціна упаковок, грн.			Зниження ваги HbA_{1c} , %	Зниження FPG, мг/дл ммоль/л	Цільова група	Переваги	Недоліки
			міні-мальна	середня	максимальна					
A10B H	A10B H01	2,5 №28	762,70	775,50	788,30	0,5–0,8	25–50 [0–0,88]	Глікемічний контроль в комбінації з пероральними протидіабетичними засобами та/або базальним інсуліном,/-	↓ Ваги	Симптоми з боку ШКТ, токсичний вплив на печінки, нирки
	Ситагліптин	100 № 28	906,89	1044,20	1181,50					
	A10B H03	2,5 № 30	639,00	639,00	639,00					
	Саксагліптин	5 № 30	515,97	586,41	656,85					
A10B J	A10B J01	250 мкг/мл	4600,0	5400,00	6200,0	0,6–0,8	-2,8–6,6		↓ Ваги, пролонгація дії	Комбінована терапія, особливості вводу
	Ексенатид									
	A10B J03	0,05 мг/мл	-	-	-					
	Ліксенатид									
A10B J	A10B J05 Ду-лаглутид	0,75 мг/мл 1,5 мг/мл	-	-	-	-	10–15	Пацієнти з надмірною вагою	↓ Ваги	↑ Ризику гіпоглікемії, пристосована до їжі доза, непрохідність ШКТ
	A10B X01	5 г/пак № 30	484,50	581,24	677,97					
	Гуарова смола									
A10B X	A10B X02	1 № 30 2 № 30	474,29 193,85 173,90	626,77 228,35 291,89	779,25 262,84 409,88	0,5–2,0	65–75 [від 3,6 до 4,2]	Первісна діагностика ЦД II типу, ↑ PG	↓ Ризику гіпоглікемії	Коротка дія, пристосована до їжі доза
	A10B X07	6 мг/мл/3мл	4535,08	2328,04	6121,00					
	Ліраглутид									
	A10B X09	10 № 30	633,64	805,20	976,75					
	Дапагліфлозін					1–1,5%	20–30	Протипоказання до прийому метформи	↓ Ризику гіпоглікемії, ↓ ваги	Токсичний вплив на нирки, ризик зневоднення

Примітка: RPG – випадкова глюкоза в плазмі, FPG – глюкоза в плазмі натщесерце, OGTT – тест на толерантність до глюкози, PG – глюкоза в плазмі, HbA_{1c} – гликозильований гемоглобін A_{1c} , HbGM – моніторинг рівня глюкози в крові, PPG – глюкоза.

Збільшення ваги є побічним ефектом при терапії ЦД, який може привести до погіршення діяльності серцево-судинної системи, нірок, підвищенню інсулінорезистентності [14]. Тому здійснюючи контроль за рівнем глікемії необхідно враховувати вплив препарату на вагу пацієнта. Як видно з даних, наведених у таблиці 3 та 2, препарати метформіну, акарбози, глітазонів, сульфонілмочевіни сприяють зниженню рівня глюкози. Використання препаратів цих груп призводять до більш низької швидкості прогресування розвитку діабету та більш високої швидкості регресії до нормального рівня глюкози при активній терапії. Водночас тільки метформін та воглібоз позитивно впливають на показники коливання ваги. Порівняно з групою похідних сульфонілмочевіни вони мають ряд переваг та мінімальну кількість побічних ефектів. Препарати груп A10B A, A10B B, A10B F, A10B G мають порівняно низьку вартість упаковки, що суттєво впливає на вартість лікування. Препарати нового покоління: групи A10B H, A10B J, A10B X (за виключенням гуарової смоли) мають відповідну ефективність в порівнянні з біагунідами, але мають недостатній профіль безпеки [15]. Висока вартість препаратів цих груп зменшує доступність для широких верств населення, тому попит на них є найменшим (рис. 1).

В результаті дослідження Державного реєстру антидіабетичних лікарських засобів України в ресурсі було зареєстровано 213 препаратів. Аналіз ЛЗ засобів за АТС-групами у відсотковому відношенні (рис. 1), які зареєстровані та є у продажу в аптеках країни, показав, що найбільшу частку фармацевтичного ринку України проти-діабетичних засобів займають препарати метформіну та сульфонілсечовини [16].

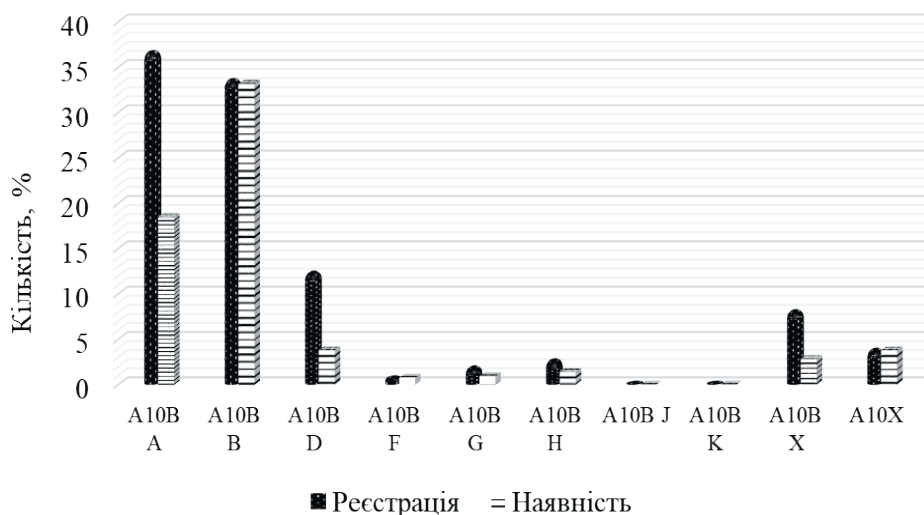


Рис. 1. Аналіз номенклатури антидіабетичних препаратів фармацевтичного ринку України за АТС-класифікацією

Такі групи як A10B F, A10B G, A10B H, A10B J, A10B X представлені 1–6 найменуваннями, як правило один препарат на підгрупу даного класу, на відміну від групи препаратів сульфонілсечовини – 85.

За походженням загальна кількість лікарських засобів складається із 75,86% іноземних і 24,14% вітчизняних. Закордонні виробники представлені Німеччиною («Berlin-Chemie», «Boehringer Ing.», «Woerwag Pharma»), Францією («Servier», «Sanofi»), Великобританією («AstraZeneca»), Швейцарією («Novartis»), Словенією («Sandos Pharmaceutical»), Польщею («Biofarm»), Індії («Micro Labs»). Всі лікарські засоби базуються на 24 діючих речовинах, які входять до складу гіпоглікемічних препаратів. Найбільша доля досліджуваного асортименту припадає на однокомпонентні препарати (рис. 2).

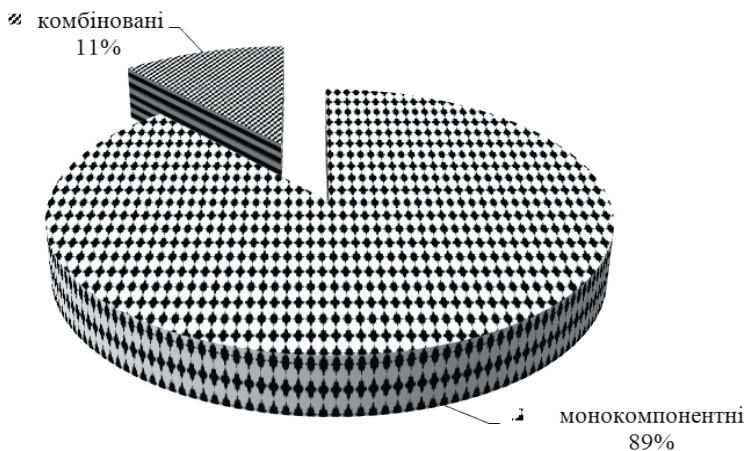


Рис. 2. Аналіз номенклатури гіпоглікемічних препаратів за складом

Результати досліджень свідчать, що тверді лікарські форми є найбільш зручною для споживача формою та займають майже весь сегмент ринку (93,9%). Рідкі лікарські форми представлені у вигляді шприц-тюбиків. Також у складі групи А10В Х є багатокомпонентні збори, пакети в незначній кількості. Серед твердих лікарських форм переважають таблетки з негайним вивільненням – 87,5%. Приблизно однакова кількість таблеток вкритих оболонкою та без покриття – 42,5 та 57,5 відповідно.

Аналіз даних літератури щодо препаратів, які призначені лікарем, та схем фармакотерапії хворих на ЦД II типу показав, що при лікуванні хворих монотерапія застосовується в 25,2% випадків, комбінована терапія – у 65,6% випадків [17, 18, 19, 20].

Отримані дані свідчать про залежність фармацевтичного ринку України гіпоглікемічних препаратів (А10В), за виключенням інсуліну, від імпорту. Недостатня кількість сучасних видів лікарських форм у зазначеній групі є підґрунтям для створення нових лікарських засобів з покращеними біофармацевтичними та споживчими властивостями.

Висновки

1. Найпоширенішою лікарською формою для лікування цукрового діабету є таблетки, які займають понад 90% всього обсягу препаратів. Недостатня кількість сучасних видів лікарських форм у групі А10В є підґрунтям для створення нових лікарських засобів.

2. Одержані дані свідчать про сильну залежність фармацевтичного ринку України гіпоглікемічних препаратів, за виключенням інсуліну (А10В), від імпорту. Доля імпорту на ринку в кількісному вираженні за період, що аналізувався, становила більше 75,86% всього об'єму ринку.

3. Встановлено, що використання препаратів груп А10В А, А10В F з доступною вартістю сприяє нормалізації рівня глюкози та знижує прогресування розвитку діабету. Препарати нового покоління (А10В Н, А10В J, А10В X) мають високу ефективність із недостатнім профілем безпеки. Висока вартість препаратів цих груп робить їх недоступними для широких верств населення.

4. Визначено, що тільки метформін та воглібоз забезпечують безпечний і ефективний глікемічний контроль із мінімальним ризиком гіпоглікемії без підвищення маси тіла при терапії цукрового діабету II типу та мають доступну вартість для широких верств населення. Отже, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок про доцільність фармацевтичної розробки нового лікарського засобу на їх основі.

Список використаної літератури

1. Глобальний доклад по діабету [Електронний ресурс] // International Diabetes Federation. – 2016. – Режим доступу: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>
2. Каченко 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 2004–2013 рр. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 177–182.
3. Цукровий діабет [Електронний ресурс] // Empendium. – 2016. – Режим доступу: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.13.1>
4. Паньків В. Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету [Електронний ресурс] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45866>. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127099>
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/1_doc2.nsf/link1/MOZ21173.html
6. Петуніна Н., Хасанова Э. Препараты сульфонилмочевины в современных алгоритмах ведения больных сахарным диабетом 2 типа [Електронний ресурс] // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2012. – Режим доступу: http://umedp.ru/articles/preparaty_sulfonilmocheviny_v_sovremennykh_algoritmakh_vedeniya_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa.html
7. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
8. Справочник «Компендіум. Лікарські препарати [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://umedp.ru/articles/preparaty_sulfonilmocheviny_v_sovremennykh_algoritmakh_vedeniya_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa.html
9. Немченко А. С., Тораєв К. Н., Назаркіна В. М. Аналіз ринку антидіабетичних лікарських засобів на основі метформіну // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 60–71. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.107>
10. Кравчун Н. А., Козаков А. В., Караченцев Ю. И. та ін. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. – Харьков: Новое слово, 2010. – 256 с.
11. Chaudhury A., Duvoor C., Vijaya Sena R. et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management [Електронний ресурс] // Front Endocrinol. – 2017. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5256065/?report=classic>. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
12. Nyenwe E., Jerkins T., Kitabchi A. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes [Електронний ресурс] // Metabolism. – 2011. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746516/>. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.010>
13. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/geestr-optovo-vidpuskni-h-cin-na-likarski-zasobi>
14. Hollander P. Anti-Diabetes and Anti-Obesity Medications: Effects on Weight in People With Diabetes [Електронний ресурс] // Diabetes Spectrum. – 2007. – Режим доступу: <https://doi.org/10.2337/diaspect.20.3.159>
15. Germaniuk T. A., Ivko T. I. Rational choice of monotherapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on the pharmacoeconomical analysis // Sci. Rise. – 2014. – N 4 (5). – P. 69–72.
16. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.drz.com.ua/>
17. Івко Т. І., Германюк Т. А. Визначення вартісно-ефективних переваг схем терапії цукрового діабету 2 типу із застосуванням сучасних інгібіторів ДПП-4 // Фармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 29–34 .
18. Германюк Т. А., Івко Т. І., Бобрук В. П. Динаміка доступності лікарських засобів для монотерапії цукрового діабету 2 типу в Україні // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 37–42.
19. Івко Т. І., Германюк Т. А. Вартісно-корисний аналіз комбінованої терапії цукрового діабету 2 типу із застосуванням аналізу чутливості // Acta medica Leopoliensia. – 2015. – № 1. – С. 61–65.
20. Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I. Current trends of digital solutions for diabetes management // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2018. – V. 12, Issue 4. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118303266#> <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>

References

1. Hlobalnyi doklad po dyabetu [Elektronnyi resurs] // International Diabetes Federation. – 2016. –<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf?ua=1>
2. Tkachenko V. I., Vdyborets N. V., Kovalenko O. F. Analiz poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na tsukrovyy diabet i yoho uskladnennia sered naselennia Ukrainy ta u Kyivskii oblasti za 2004–2013 rr. Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. – 2014. – № 2. – S. 177–182.
3. Tsukrovyy diabet [Elektronnyi resurs] // Empendium. – 2016. <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.13.1>
4. Pankiv V. (2018) Novi rekomendatsii Amerykanskoi diabetychnoi asotsiatsii 2018 roku z diahnostryky ta likuvannia tsukrovoho diabetu // Mizhnarodnyi endokrynolohichniy zhurnal. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127099>
5. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy pry tsukrovomu diabeti 2 typu, zatverdzeni nakazom Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 21.12.2012 № 1118
6. Petunyna N. (2012) Preparaty sulfonilmochevyny v sovremennykh alhorytmakh vedeniya bolnykh sakharnym dyabetom 2 typu y Effektyvnaia farmakoterapiya // Endokrynolohiya.

7. Dedova Y. Y., Shestakovoї M. V. (2011) Sakharny dyabet: dyahnostyka, lechenye, profylaktyka. Medytsynskoe ynformatsyonnoe ahentstvo, 808.
8. Spravochnik «Kompēndium. Likarski preparaty http://umedp.ru/articles/preparaty_sulfonilmocheviny_v_sovremennykh_algoritmakh_vedeniya_bolnykh_sakharnym_diabetom_2_tipa.html
9. Nemchenko A. S., Toraiev K. N., Nazarkina V. M. Analiz rynku antydiabetychnykh likarskykh zasobiv na osnovi metforminu // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2018. – N 1. – S. 60–71. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.107>
10. Kravchun N. A., Kozakov A. V., Karachentsev Yu. Y. Sakharnyi dyabet 2 typu: skrynynh y faktory ryska. – Novoe slovo, 2010. – 256 s.
11. Chaudhury A., Duvoor C., Dendi R. et al. Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management // Frontiers in endocrinology. – 2017. – N 8. – P. 6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
12. Nyenwe E. A., Jerkins T. W., Umpierrez G. E., Kitabchi A. E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes // Metabolism. – 2011. – V. 60 (1). – P. 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.09.010>
13. Reiestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknykh-cin-na-likarski-zasobi>
14. Hollander P. Anti-diabetes and anti-obesity medications: effects on weight in people with diabetes // Diabetes Spectrum. – 2007. – V. 20 (3). – P. 159–165. <https://doi.org/10.2337/diaspect.20.3.159>
15. Ivko T., Germanyuk T. Rational choice of monotherapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on the pharmacoeconomical analysis // Science Rise. – 2014. – N 4 (5). – P. 69–72.
16. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [Elektronnyi resurs] – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>
17. Ivko T. I., Hermaniuk T. A. Vyznachennia vartisno-efektyvnykh perevah skhem terapii tsukrovoho diabetu 2 typu iz zastosuvanniam suchasnykh inhibitoriv DPP-4 // Farmatsevtichnyi zhurnal. – 2014. – N 6. – S. 29.
18. Hermaniuk T. A., Ivko T. I., Bobruk V. P. Dynamika dostupnosti likarskykh zasobiv dlia monoterapii tsukrovoho diabetu 2 typu v Ukraini // Farmatsevtichnyi zhurnal. – 2017. – N 1. – S. 37–42.
19. Ivko T. I., Hermaniuk T. A. Vartisno-korysnyi analiz kombinovanoi terapii tsukrovoho diabetu 2 typu iz zastosuvanniam analizu chutlyvosti // Acta medica Leopoliensia. – 2015. – V. 21, N 1. – P. 61–65.
20. Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I. Current trends of digital solutions for diabetes management // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2018. – V. 12, Issue 4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>

Надійшла до редакції 19 листопада 2018 р.
Прийнято до друку 29 січня 2019 р.

I. В. Ковалевська (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),
О. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),
О. М. Євтушенко (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ІІ ТИПУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: цукровий діабет, асортимент, фармацевтичний ринок, аналіз

АНОТАЦІЯ

Цукровий діабет ІІ типу є глобальною пандемією, про що свідчать дані дослідження Міжнародної діабетичної федерації. Захворювання є хронічним, прогресуючим процесом з особливим метаболічним станом, який характеризується гіперглікемією. Терапевтичні ефекти повинні бути спрямовані на ліквідацію основних чинників виникнення ЦД; порушення секреції інсуліну, резистентність тканин до інсуліну або їх комбінації. Метою роботи стало дослідження асортименту пероральних антидіабетичних препаратів на фармацевтичному ринку України для лікування цукрового діабету ІІ типу. Об'єктами дослідження були лікарські засоби, які застосовуються в терапії цукрового діабету ІІ типу. Дослідження проводилися за допомогою контент-аналізу офіційних джерел інформації. В ході роботи був встановлений асортимент антидіабетичних препаратів, класифікація, механізм дії, вартість, основні переваги та недоліки застосування. Встановлено, що найбільш поширеною лікарською формою для лікування цукрового діабету є таблетки, які займають більше 90% всього обсягу препаратів. Недостатня кількість сучасних видів лікарських форм в групі А10В є основою для створення нових лікарських засобів з поліпшеними біофармацевтичною і споживчими властивостями.

Отримані дані свідчать про залежність фармацевтичного ринку України протидіабетичних препаратів від імпорту, за винятком інсуліну (А10В). Частка імпорту у кількісному вираженні за аналізований період склала більше 75,86% всього обсягу ринку.

Встановлено, що використання препаратів груп А10В А, А10В F доступної вартості при активній терапії сприяє більш низькій швидкості розвитку цукрового діабету ІІ типу і високому ступеню регресії до нормального рівня глюкози, не впливаючи на коливання маси тіла. Препарати нового покоління (А10В Н, А10В J, А10В X) є високоефективними з недостатнім профілем безпеки. Висока вартість препаратів цих груп робить їх недоступними для широких верств населення. Показано, що тільки метформін і воглібоз позитивно впливають на показники коливання маси тіла, що забезпечить безпечний і ефективний глікемічний контроль з мінімальним ризиком гіполікемії без набору ваги при терапії цукрового діабету ІІ типу.

И. В. Ковалевская (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),

Е. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),

Е. Н. Евтушенко (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЯ АССОРТИМЕНТА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Ключевые слова: сахарный диабет, ассортимент, фармацевтический рынок, анализ
А Н Н О Т А Ц И Я

Сахарный диабет II типа является глобальной пандемией, о чем свидетельствуют данные исследования Международной диабетической федерации. Заболевание является хроническим, прогрессирующим процессом с особым метаболическим состоянием, которое характеризуется гипергликемией. Терапевтические эффекты должны быть направлены на ликвидацию основных факторов возникновения сахарного диабета II типа: нарушение секреции инсулина, уменьшение резистентности тканей к инсулину или их комбинацию. Целью работы явилось исследование ассортимента пероральных противодиабетических препаратов на фармацевтическом рынке Украины для лечения сахарного диабета II типа. Объектами исследования были лекарственные средства, применяемые в терапии сахарного диабета II типа. Исследования проводились с помощью контент-анализа официальных источников информации. В ходе работы был установлен ассортимент противодиабетических препаратов, классификация, механизм действия, стоимость, основные преимущества и недостатки применения. Установлено, что наиболее распространенной лекарственной формой для лечения сахарного диабета являются таблетки, которые занимают более 90% всего объема препаратов. Недостаточное количество современных видов лекарственных форм в группе А10В является основой для создания новых лекарственных средств с улучшенными биофармацевтическими и потребительскими свойствами.

Полученные данные свидетельствуют о зависимости фармацевтического рынка Украины противодиабетических препаратов от импорта, за исключением инсулина (А10В). Доля импорта в количественном выражении за анализируемый период составила более 75,86% всего объема рынка.

Установлено, что использование препаратов групп А10В А, А10В F с доступной стоимостью при активной терапии способствует более низкой скорости развития сахарного диабета II типа и высокой степени регрессии до нормального уровня глюкозы, не влияя на колебания массы тела. Препараты нового поколения (А10В Н, А10В J, А10В X) высокоэффективны с недостаточным профилем безопасности. Высокая стоимость препаратов этих групп делает их недоступными для широких слоев населения. Показано, что только метформин и voglibos положительно влияют на показатели колебания массы тела, что обеспечит безопасный и эффективный гликемический контроль с минимальным риском гипогликемии и без набора веса при терапии сахарного диабета II типа.

I. V. Kovalevska (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),

O. A. Ruban (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),

O. M. Evtushenko (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCHES OF THE ASSORTMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES II TYPE ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Key words: Diabetes mellitus, assortment, pharmaceutical market, analysis
А В С Т Р А К Т

Type II diabetes is a global pandemic, as evidenced by data from a study by the International Diabetes Federation. The disease is a chronic, progressive process with a special metabolic condition that is characterized by hyperglycemia. Therapeutic effects should be aimed at eliminating the main causes of type II diabetes mellitus: insulin secretion dysfunction, a decrease in tissue resistance to insulin, or a combination of these. The aim of the work was to study the range of oral antidiabetic drugs on the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of type II diabetes. The objects of study were drugs used in the treatment of type II diabetes. Studies were conducted using content analysis of official sources of information. In the course of the work, the range of antidiabetic drugs, classification, mechanism of action, cost, main advantages and disadvantages of use were established. It is established that the most common dosage form for the treatment of diabetes are tablets, which occupy more than 90% of the total range of drugs. The lack of modern types of dosage forms in the group А10В is the basis for the creation of new drugs with improved biopharmaceutical and consumer properties.

The data obtained indicate a strong dependence of the pharmaceutical market of antidiabetic drugs of Ukraine on imports, with the exception of insulin (А10В). The share of imports in the market in quantitative terms for the period under review amounted to more than 75.86% of the total market volume.

It has been established that the use of drugs of the А10В А, А10В F groups with an affordable cost with active therapy contributes to a lower rate of development of diabetes mellitus type II and a high degree of regression to normal glucose, without affecting the fluctuations in body weight. Preparations of the new generation (А10В Н, А10В J, А10В X) are highly effective with an insufficient safety profile. The high cost of drugs of these groups makes them inaccessible to the general population. It has been shown that only metformin and voglibos have a positive effect on body mass fluctuation rates, which will ensure safe and effective glycemic control with minimal risk of hypoglycemia and without weight gain in the treatment of type II diabetes.

Електронна адреса для листування з авторами: inga.kovalevskaya@gmail.com

(Ковалевська І. В.)

Н. В. ШОЛОЙКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>), канд. фарм. наук,

А. О. ГОНЧАР² (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0645>),

Т. І. ЛИСЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2462-0047>)

¹ Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ

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

ПЕРЕВАГИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВИГЛЯДІ АВТОІНЖЕКТОРІВ ТА ПОПЕРЕДНЬО ЗАПОВНЕНИХ ШПРИЦ-РУЧОК

Ключові слова: автоінжектор, попередньо заповнена шприц-ручка, лікарський засіб, маркетинговий аналіз

N. V. Sholoyko¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>),

A. O. Gonchar² (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0645>),

T. I. Lysenko¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2462-0047>)

¹ The State The State Expert Center of the MoH of Ukraine, Kyiv

² Bohomolets National Medical University, Kyiv

ADVANTAGES AND PERSPECTIVES OF USING MEDICINES IN THE FORM OF AUTO INJECTORS AND PREFILLED SYRINGES

Key words: autoinjector, pre-filled syringe pen, drug, marketing analysis

Сьогодні існує потреба у впровадженні в повсякденну лікарську практику медичних виробів для самостійного введення ін'єкційних лікарських засобів (ЛЗ). Швидкість та безпечність застосування автоінжекторів/попередньо заповнених шприц-ручок (АІ/ПЗШР) – це ін'єкційна форма ЛЗ у спеціальному медичному виробі, що дає змогу вводити пацієнтам попередньо зазначену терапевтичну дозу за рахунок особливостей будови виробу, за рахунок автоматичного дозування, даних інтерактивного дисплею на деяких приладах, зручного дизайну та ін. Враховуючи, що АІ/ПЗШР були розроблені для поліпшення якості життя пацієнтів із різними патологічними станами, тому створення доступних медичних виробів для малозабезпечених категорій населення є на сьогодні актуальним. Також актуальним питанням є забезпечення солдатів якісними аптечками, що є життєво необхідним компонентом для медичної допомоги за умов активних бойових дій та відсутності необхідної кількості польових госпіталів. Швидкість введення, настання ефекту та зручність у використанні надає значні переваги АІ/ПЗШР. Тому питання економічної доступності для малозабезпечених верств населення та армії необхідними лікарськими засобами має бути достатньо підтримано з боку державного регулювання.

Мета дослідження – вивчення міжнародного досвіду впровадження та використання лікарських засобів (ЛЗ) у вигляді доступних, безпечних та ефективних сучасних лікарських форм у вигляді автоінжекторів (автоін'єкторів).

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження є: зарубіжні та вітчизняні джерела літератури щодо застосування АІ/ПЗШР у комплексній та монотерапії лікування різних захворювань; Державні реєстри лікарських засобів України, США та деяких країн ЄС. У ході дослідження використовували системний, статистичний та порівняльний аналіз, а також узагальнення інформації. Використано дані, розміщені у вільному доступі серед різних медичних науково-метричних баз, мережі інтернет та міжнародних наукових конференцій.

Результати дослідження та обговорення

Проведений аналіз застосування АІ/ПЗШР вказує, що на сьогодні світовий ринок лікарських засобів та медичних виробів містить велику кількість найменувань ЛЗ

під різними торговими назвами. Однак багато пацієнтів у світі утримуються від застосування цих лікарських форм внаслідок значної вартості медичних виробів, що унеможливує потребу регулярного використання таких ЛЗ для малозабезпеченого населення. Це є значним недоліком, оскільки АІ/ПЗШР впроваджені для корекції не лише хронічних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, але й для забезпечення швидкої допомоги при невідкладних станах (анафілактичні реакції, інтенсивний біль тощо).

На світовому ринку лікарських засобів та медичних виробів широко представлені ін'єкційні лікарські засоби у формі АІ/ПЗШР. Ефективність використання таких пристроїв вказує на переваги та перспективи застосування наявних на світовому ринку АІ/ПЗШР для пацієнтів та медичного персоналу. На сьогодні найчастіше застосовуються ЛЗ в АІ/ПЗШР для лікування цукрового діабету, невідкладних станів у цивільній та військовій медицині, хронічних захворювань різної етіології, дитячій практиці. Застосування АІ/ПЗШР значно підвищує комплаєнс пацієнтів для лікування хронічних захворювань за рахунок зручності застосування та зменшення проявів побічних реакцій в місці введення. Більшість проаналізованих джерел вказують на низький рівень економічної доступності ЛЗ у АІ/ПЗШР для населення та державного сектору забезпечення ЛЗ у зв'язку з високою вартістю медичного виробу і порівнянні з традиційними шприцами. Але результати дослідження вказують на високий рівень переваг та перспектив у застосуванні ЛЗ у АІ/ПЗШР у медичній практиці як для персоналу так і для пацієнтів.

Практичні переваги АІ/ПЗШР.

Парентеральна лікарська терапія, як правило, забезпечує більш швидке поглинання ЛЗ, що особливо важливо для лікування захворювань, які потребують невідкладного лікарського втручання. Однак кожен шлях введення має свої недоліки та переваги. Наприклад, підшкірний шлях введення, зазвичай, має найтриваліший час всмоктування, однак, за цим процесом легше здійснювати нагляд; внутрішньовенне застосування має найшвидший початок дії ЛЗ, але є досить складним з технічного боку (самостійне застосування є практично неможливим). Тому одним із оптимальних рішень є вибір внутрішньом'язового способу введення, оскільки досягається значна швидкість настання ефекту ЛЗ на фоні порівняно більш зручного використання. Разом з тим, застосування звичайного шприца вимагає від користувача достатньої спритності та практичних навичок. Важливу роль можуть відігравати різні параметри як звичайних шприців, так і АІ/ПЗШР, включаючи в'язкість рідини ЛЗ, довжину голки, тертя між поршнем шприца та його поверхнею тощо. Тому були створені моделі АІ, які мають внутрішню прожину, яка стискається перед активацією і відпускається натисненням кнопки [1].

До важливих питань, що може знижувати прихильність користувачів до лікування, належить поява болю в місці ін'єкції. Виявлено особливості відповіді організму на парентеральне введення. Реакції в місці ін'єкції, в тому числі біль, найчастіше трапляються на руках і стегнах, менше – на ділянках тіла з більшою пропорцією жирової тканини (наприклад, живота та сідниць), тому інформація про товщину жирової тканини може бути корисною для вибору оптимальної глибини ін'єкції відповідно до індивідуальних потреб в пацієнтів з різними антропометричними характеристиками [2]. Зазвичай, за можливості, віддається перевага тоншим голкам, що пов'язано з меншим болем, кровотечею та появою синців, ніж під час застосування товстих голок [3]. Користувачам інжекторів варто звернути увагу на те, що зручність використання визначається не лише механічним дизайном, але й може бути значно поліпшена шляхом вибору правильного поєднання матеріалів для мінімізації тертя внутрішнього поршня. Наприклад, у форсунках для ручок, зазвичай, застосовуються матеріали з

різних типів полімерів, можлива наявність змащення на стику між частинами [4]. Доступні на ринку у світі АІ мають різні характеристики, особливості та дизайн [5].

Інжекторні прилади спроектовані переважно для виконання стандартизованої ін'єкції. За допомогою цих дивайсів може відбуватися введення голки на більш точно розраховану глибину, що сприяє отриманню повної дози під час кожного застосування. Тому в багатьох випадках процес введення ЛЗ за допомогою АІ є більш контрольованим у порівнянні з процесом введення ЛЗ звичайним шприцом. Дослідження процесу використання ін'єкційних ручок показали, що зручність та комфорт для пацієнтів покращив їх комплаєнс, особливо в тоді, коли у пацієнтів була низька мотивація дотримуватись призначеного лікарем курсу терапії. Це може надавати переваги щодо ефективності терапії [6].

Значну роль, особливо для лікування невідкладних станів, також відіграє швидкість введення. У лабораторії високоякісної симуляції було проведено моделювання контрастних реакцій, що складалася з трьох сценаріїв. Під час симуляції сценарію реакції середньої важкості відбувалася реєстрація будь-яких помилок при внутрішньом'язовому застосуванні епінефрину (групи поділялися за способом введення ін'єкцій, де використали автоматичні ін'єкційні пристрої та ручне введення). Встановлено, що серед 189 учасників 76 осіб брали участь у моделюванні реакції середньої тяжкості. Виявлено, що середній час введення ін'єкції був значно довшим для ручного застосування (108,8 с), ніж для АІ (38,7 с). Важливо відмітити значно меншу кількість технічних помилок під час проведення ін'єкції, оскільки у групі з ручним застосуванням шприців було виявлено 11 помилок і 1 помилка в групі використання АІ ($p = 0,005$). Про зручність застосування АІ повідомили 94% учасників, а також, у цілому, 96% учасників вважали, що АІ був порівняно простішим у використанні. Натомість, про зручність введення у групі застосування ручного введення повідомили 60% учасників ($p < 0,001$) [7].

Цікавим питанням є співвідношення частоти виникнення побічних реакцій внаслідок застосування АІ і ПЗШР. В одному з досліджень порівняли параметри фармакокінетики, безпечності та переносимості адаліумабу (adalimumab) за допомогою застосування АІ та ПЗШР. В дослідженні прийняли здорові особи у віці 18–55 років, параметри безпеки та переносимості яких оцінювали протягом 57 днів після застосування ЛЗ. Встановлено, що частота побічних реакцій внаслідок застосування ЛЗ та в місці ін'єкцій були подібними між групами, що вказує на біоеквівалентність між двома способами введення [8].

Галузі застосування АІ/ПЗШР у сучасній лікарській практиці.

Застосування АІ/ПЗШР є поширеним явищем у сучасній медицині. Здебільшого це пояснюється легкістю у застосуванні та зменшенням побічних реакцій в місці введення внаслідок використання цих медичних виробів. Проблема термінового введення та потреба зниження неприємних відчуттів внаслідок системного застосування ін'єкційних форм значно полегшуються для пацієнта, який має можливість придбати АІ/ПЗШР [17–19].

На сьогодні ЛЗ у АІ/ПЗШР найбільш широко застосовуються для лікування цукрового діабету. Більшість людей, які страждають на діабет, (близько 6 мільйонів) використовують інсулін, тому важливим питанням ефективною терапії цього захворювання є усунення помилок під час використання інсуліну. Можливе введення голки в одне й те ж саме місце, що призводить до ліпогіпертрофних уражень, повторне використання голки, застосування через одяг тощо. Варто зазначити, що понад 60% користувачів інсуліну по всьому світу використовують інсулінові ручки, які у порівнянні з флаконом і шприцом, є більш точними, зручними та комфортними у використанні на ці переваги вказують як пацієнти так і медичний персонал [17–19].

Анафілаксія – це важлива причина смертності, яка виникає внаслідок різних факторів, хоча епідеміологічні дані про анафілаксію обмежені. В Європі вперше епінефринові АІ почали застосовуватися в Німеччині в 1989 р., а в Англії - у 1996 р. Було проведено дослідження в Іспанії, що допомогли виявити наступне: частота виникнення цього захворювання складає 103 епізоди на 100 000 чоловік на рік. В одному з досліджень встановлено, що серед дітей з анафілаксією лише 30% отримували ін'єкції епінефрину. На даний час рекомендується вводити епінефрин внутрішньом'язово (для швидкого всмоктування), оскільки показано, що внаслідок підшкірного введення цього ЛЗ спостерігається повільне поглинання. В педіатричній практиці також можуть застосовуватися АІ для лікування анафілаксії, але варто враховувати, що деякі прилади мають довжину голки 12,7 мм та офіційно призначені для дітей від 15 до 30 кг. Разом з тим, повідомляється про те, що АІ з епінефрином призначаються також дітям < 15 кг за умов відсутності клінічно прийнятної альтернативи з меншою дозою епінефрину, проте виявлено, що в цьому випадку деякі діти можуть випадково отримувати ін'єкції в кістку [9, 10].

Існують рекомендації пацієнтам з ризиком виникнення анафілаксії щодо необхідності мати доступний у будь-який час АІ з епінефрином, оскільки механізм дії цього ЛЗ включає в себе зменшення виділення медіатора опасистих клітин, вазоконстрикцію, інотропні та хронотропні ефекти та бронходилатацію, що може запобігти та зменшити прояви симптомів, що стосуються до анафілаксії (наприклад, прояви шкіри, верхніх і нижніх дихальних шляхів, судинної системи. Затримка або відсутність використання епінефрину є фактором ризику смертності, оскільки смерть від анафілаксії може відбутися швидко (протягом декількох хвилин). Однак встановлено, що багатьом пацієнтам, які мали анафілаксію, не призначаються АІ з епінефрином або ж особи не тримають його при собі у режимі 24/7. Наприклад, опитування 1 885 пацієнтів з анамнезом анафілактичних реакцій допомогло виявити, що АІ з епінефрином використовувалися лише в 27% випадків таких епізодів [11].

АІ застосовуються для пацієнтів з розсіяним склерозом, оскільки ці прилади можуть поліпшити переносимість ін'єкцій хворими, наприклад, шляхом зменшення місцевих шкірних реакцій. Існує форма автоматичного інжектора для підшкірного введення інтерферону бета-1b, що був розроблений, в тому числі, для подальшого вдосконалення швидкості та глибини ін'єкції. Прилад може містити електронне нагадування, інформацію про дату та час, глибину, об'єм ін'єкції [12].

Ревматоїдний артрит – це хронічне аутоімунне запальне захворювання, для лікування якого теж може бути важливим використання ін'єкційних процедур. Застосування АІ в області ревматології може значно поліпшити зручність лікування. Медичні виробники здатні надавати численні переваги, включаючи зниження ризику виникнення реакцій в місці введення, зменшити дискомфорт та збільшити легкість використання в порівнянні з класичними шприцами [13]. Наприклад відомо, що метотрексат широко застосовується як важливий компонент тривалої терапії ревматоїдного артриту. Встановлено, що у пацієнтів із цим захворюванням виникають специфічні проблеми, що заважають безпечному та точному введенню (внаслідок болю в суглобах та обмеженої спритності рук). Тому розроблено АІ для полегшення самостійного введення ЛЗ з ревматоїдним артритом [14].

Одним з важливих питань є лікування передозування опіоїдами, що стало міжнародною проблемою. Наприклад, за останнє десятиліття смертність від опіоїдів у США в 2011 р. підвищилася більше, ніж в 4 рази, порівняно з показниками 1999 р., а у 2012 р. зареєстровано 16 007 випадків смерті з використанням опіоїдів та 5 925 випадків – від героїну, що дорівнює двом смертям на годину. Налоксон гідрохлорид є незалежним антагоністом опіоїдів, належить до препаратів першої лінії для

швидкого скасування випадкового або навмисного передозування опіоїдів. У 2014 р. FDA було схвалено застосування АІ з налоксоном (для дорослих та в педіатричній практиці), що може використовуватися пацієнтом, членами його сім'ї та медичними працівниками. Але варто враховувати, що після введення налоксону пацієнтам часто доводиться звертатися за додатковою медичною допомогою [15].

Лікування псоріазу також належить до важливих завдань сучасної медицини. Було проведено дослідження, в якому прийняли участь пацієнти з середнім та важким ступенем псоріазу. Пацієнти отримували секукінумаб (secukinumab) в дозі 300 та 150 мг або плацебо, що отримували за допомогою ПЗШР. Встановлено, що ефективність ЛЗ збільшилась до 16 тижня лікування. Частота побічних ефектів була подібною між групами та складала 74,4% для пацієнтів, які отримували секукінумаб в дозі 300 мг, і 77,3% для пацієнтів, які отримували секукінумаб в дозі 150 мг, а також виявлено, що найпоширенішою побічною реакцією в обох групах був назофарингіт. Однак виявлено, що застосування ЛЗ за допомогою ПЗШР сприяло стабільній ефективності до 52 тижня лікування [16].

Застосування АІ/ПЗШР у військовій медицині.

На сьогодні військові технології отримали широкий перелік надзвичайно токсичних бойових отруюючих речовин. Солдат, що потрапив в радіус дії отрути, повинен, за можливості, негайно покинути місце подій та використати відповідний антидот. Введення цієї групи ЛЗ, зазвичай, має бути негайним, оскільки, в разі ураження токсинами, вчасне застосування може сприяти поліпшенню загального стану. Саме тому аптечка кожного солдата має бути оснащена АІ/ПЗШР з високоякісними, легкими у використанні та мультифункціональними антидотами [20].

Лікування серйозного впливу отруйних речовин можна розпочати дезактивацією за рахунок введення протіотрути, виходячи з важкості стану. Антидоти можна ввести декількома типами АІ, які мають різну кількість антидотів, такі як, наприклад, комплект MARK I та ATNAA (antidote treatment nerve agent auto-injector). До складу комплекту MARK I, який є найбільш популярним, входить 2 мг атропіну (0,7 мл) та 600 мг 2-піридин-альдоксим-метилхлориду (pyridine aldoxime methyl chloride (2-PAMCl)), ATNAA містить 2,1 мг/0,7 мл атропіну і 600 мг/2 мл 2-PAM [20].

АІ входять до складу індивідуального захисту військових сил НАТО для надання медичної допомоги військовослужбовцям. Основні вимоги та аспекти використання автоінжекторів серед країн, членів НАТО, викладенні в Стандартизаційних Угодах НАТО (STANAG 2871, STANAG 2358) [21].

Відповідно до них, кожен військовослужбовець повинен бути забезпеченим комплектом автоінжекторів, які містять атропіну сульфат, пралідоксиму хлорид та діазепам [22].

На сьогодні розглядається питання включення кровоспинних ЛЗ, зокрема, розчину транексамової кислоти у формі АІ до складу індивідуальних аптечок військовослужбовців у США та Великобританії [23].

Військові дії на Сході України виявили дуже багато проблемних питань у вітчизняній системі охорони здоров'я, зокрема у медичному забезпеченні військового та цивільного населення. Застарілі аптечки, засоби та стандарти надання медичної допомоги показали гостру необхідність впровадження сучасних стандартів у військово-медичну практику [24].

В Україні в складі наплічника медичного загальновійськового санітара та наплічника медичного загальновійськового санітарного інструктора, відповідно до чинного Наказу від 05. 01. 2017 № 6 «Про затвердження переліків лікарських засобів та медичних виробів, які повинні бути в складі аптечок медичних загальновійськових індивідуальних, аптечки автомобільної загальновійськової, наплічника медичного за-

гальновійськового санітара та наплічника медичного загальновійськового санітарного інструктора» Міністерства охорони здоров'я, шприц-тюбик Налбуфіну гідрохлориду 10 мг/мл 1 мл укомплектовується в особливий період та може бути замінений на активний фармацевтичний інгредієнт морфіну гідрохлорид (ін'єкційна форма) чи фентаніл (льодяники) (див. «Перелік лікарських засобів та медичних виробів, які повинні бути в складі наплічника медичного загальновійськового санітара та наплічника медичного загальновійськового санітарного інструктора»). Нажаль, АІ, ПЗШР або шприц-тюбики (з сильнодіючими анестетиками, антидотами та іншими необхідними ЛЗ для лікування невідкладних станів) не прописані в «Переліку лікарських засобів та медичних виробів, які повинні бути в складі аптечки автомобільної загальновійськової» та «Переліку лікарських засобів та медичних виробів, які повинні бути в складі аптечок медичних загальновійськових індивідуальних», але вказано: «Залежно від особливостей виконаного завдання, рівня підготовки військовослужбовця та ймовірності потенційних уражень радіологічною, хімічною чи біологічною зброєю...» можливо доповнювати склад аптечки іншими лікарськими засобами і медичними виробами [25].

Варто зазначити, що солдат може отримати тяжкі пошкодження (наприклад, втрата дієздатності руки, часткове травмування очей внаслідок вибуху або вогнепального ураження, пошкодження ділянок травної системи та ін.), коли використання стандартних шприців (відкриття ампули, забір ЛЗ у відповідному дозуванні, визначення кута голки відносно поверхні шкіри для отримання оптимальної глибини введення та ін.) та оральних ЛЗ є неможливим. Тому застосування АІ/ПЗШР за умов військових подій набуває значної актуальності [25].

Економічні характеристики застосування АІ/ПЗШР.

Проблема високої ціни інжекторних медичних виробів є важливим питанням сучасної медицини. Іноді наявні альтернативні дешеві ЛЗ є недостатньо ефективними, можуть викликати більше побічних реакцій або бути менш зручними у використанні. Необхідність отримувати якісне лікування змушує малозабезпечених осіб переживати складні фінансові обмеження. Значна вартість ЛЗ також може відобразитися на економіці держав, наприклад, внаслідок впливу на національні закупівлі [26].

Наприклад, прямі річні витрати в США (станом на 2010 рік) лише для епінефринних АІ оцінюються в 294 мільйони доларів США. Це становить близько 25% від річної вартості витрат для лікування системних алергічних реакцій. Наприклад, середня оптова ціна (average wholesale price (AWP) для наступних епінефринних АІ становила (у дол. США; кожного по 2): EpiPen®, EpiPen Jr. (Mylan) – 730,33; Epinephrine injection, USP autoinjector (Mylan) – 375; Epinephrine injection, USP autoinjector (Impax Generics) – 494,01 [26].

За іншими даними, надання допомоги спеціалістами з використанням епінефринвмісних інжекторів (adrenaline injector) за інкрементальним коефіцієнтом ефективності витрат (incremental cost-effectiveness ratio (ICER)) складає близько 1 800 фунтів [27].

Варто зазначити, що європейський фармацевтичний ринок має сегментацію (наприклад, фармацевтичний ринок ЄС представлений 28 країнами Центральної, Західної та Східної Європи) та лідерів за сукупним обсягом продажів (ринки Німеччини, Франції, Великобританії, Італії й Іспанії (EU-5) охоплюють більше 50% ринку). Серед країн пострадянського простору фармацевтичний ринок становить близько 2,2% від обсягу світового ринку [28].

За допомогою даних на рис. 1, 2, 3 можна описати економічні показники для застосування ПЗШР (prefilled syringe (PFS)) в світі. Додатково повідомляється, що дані щодо продажу вакцин неповні. Результати представлено з урахуванням показників 82 країн. Валюту представлено в доларах США (United States dollar – USD) [29].

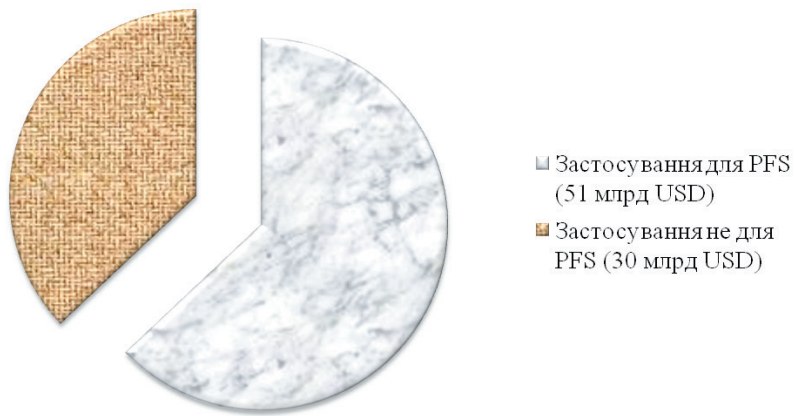


Рис. 1. Ін'єкційні лікарські засоби, що придатні для застосування попередньо заповнених шприц-ручок

Обсяги витрат на ПЗШР на світовому ринку подано на рис. 2.



Рис. 2. Об'єм ринку попередньо заповнених шприц-ручок

Рівень поширеності застосування ПЗШР, наведений на рис. 3, вказує на високі перспективи їх застосування [29].

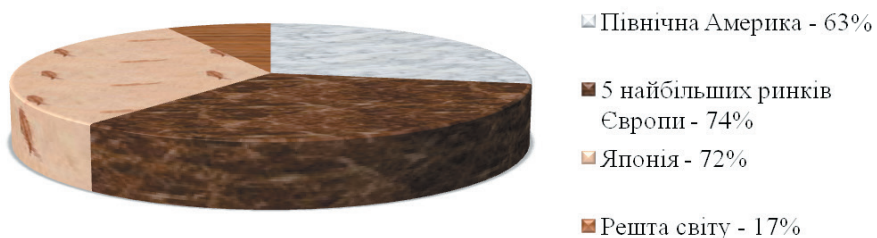


Рис. 3. Рівень поширеності попередньо заповнених шприц-ручок

Отже, за допомогою вищезазначеної інформації можна зробити висновок, що застосування АІ/ПЗШР має значний економічний потенціал для фармацевтичного ринку як в окремих країнах, так і в світі загалом. Однак, висока вартість певних пристроїв може зробити недоступним зручне та ефективне лікування для малозабезпеченої категорії населення. Це є суттєвою проблемою сучасної медицини. В Україні використання АІ/ПЗШР розвивається (найбільше застосування отримали АІ/ПЗШР для лікування діабету), але їх застосування є перспективним напрямком сучасної медицини [29].

Перспективи застосування АІ/ПЗШР

Ін'єкційні форми ЛЗ є популярною формою медикаментів. Згідно щорічного звіту щодо осіб Великої Британії, які застосовують різні ЛЗ, опублікованого в Public Health England виявлено, що існує проблема обміну голок між хворими. Внаслідок цього сформувалася потреба оптимізації процесу парентерального втручання для інфекційних хворих бактеріальної та вірусної етіології [30].

Складною проблемою також є численні повідомлення про медичні помилки, пов'язані з введенням парентеральних ЛЗ. В Україні одним із найбільш перспективних напрямів для застосування вищезазначених лікарських форм розглядається лікування цукрового діабету. Також зазначається про те, що зручність АІ/ПЗШР допомагає зменшити вплив відсутніх навичок при проведенні ін'єкції та потенційно смертельних помилок, що вірогідні внаслідок цього [31–34].

Висновок

На світовому ринку лікарських засобів та медичних виробів широко представлені ін'єкційні лікарські засоби у формі АІ/ПЗШР. Ефективність використання таких пристроїв вказує на переваги та перспективи застосування наявних на світовому ринку АІ/ПЗШР для пацієнтів та медичного персоналу. На сьогодні найчастіше застосовують ЛЗ в АІ/ПЗШР для лікування цукрового діабету, невідкладних станів у цивільній та військовій медицині, хронічних захворювань різної етіології, дитячій практиці. Застосування АІ/ПЗШР значно підвищує комплаєнс пацієнтів для лікування хронічних захворювань за рахунок зручності застосування та зменшення проявів побічних реакцій у місці введення. Більшість проаналізованих джерел вказують на низький рівень економічної доступності ЛЗ у АІ/ПЗШР для населення та державного сектора забезпечення ЛЗ у зв'язку з високою вартістю медичного виробу порівняно з традиційними шприцами. Але результати дослідження вказують на високий рівень переваг та перспектив у застосуванні ЛЗ у АІ/ПЗШР у медичній практиці як для персоналу, так і для пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Hill R. L., Wilmot J. G., Belluscio B. A. et al. Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh // *Med. Devices (Auckl)*. – 2016. – V. 9. – P. 257–266. <https://doi.org/10.2147/meder.s83406>
2. Masid M. L., Ocaña R. H., Gil M. J. et al. A patient care program for adjusting the autoinjector needle depth according to subcutaneous tissue thickness in patients with multiple sclerosis receiving subcutaneous injections of glatiramer acetate // *J. Neurosci. Nurs.* – 2015. – V. 47, N 1. – P. 22–30. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000086>
3. Gudiksen N., Hofstätter T., Rønn B. B., Sparre T. FlexTouch: An insulin pen-injector with a low activation force across different insulin formulations, needle technologies, and temperature conditions // *Diabetes Technol. Ther.* – 2017. – V. 19, N 10. – P. 603–607. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0121>
4. Lange J., Urbanek L., Burren S. Development of devices for self-injection: using tribological analysis to optimize injection force // *Med. Devices (Auckl)*. – 2016. – V. 9. – P. 93–103. <https://doi.org/10.2147/MDER.S106675>
5. Limmroth V., Reischl J., Mann B. et al. Autoinjector preference among patients with multiple sclerosis: results from a national survey // *Patient Prefer. Adherence.* – 2017. – V. 11. – P. 1325–1334. <https://doi.org/10.2147/PPA.S137741>
6. Barrow-Williams T., Burnell R. Auto-injectors: technology advances and market trends // *Innovations and pharmaceutical technology.* – 2007. – N 23. – P. 57–62.
7. Asch D., Pfeifer K. E., Arango J. et al. Journal club: Benefit of epinephrine autoinjector for treatment of contrast reactions: comparison of errors, administration times, and provider preferences // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2017. – V. 209, N 2. – P. 363–369. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17111>
8. Shin D., Lee Y., Jeong D., Ellis-Pegler R. Comparative pharmacokinetics of an adalimumab biosimilar SB5 administered via autoinjector or prefilled syringe in healthy subjects // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2018. – V. 12. – P. 3799–3805. <https://doi.org/10.2147/dddt.s169082>

9. Adrenaline auto-injectors: a review of clinical and quality considerations / Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). – 2014. – 33 p. – Режим доступу: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesresources/con423091.pdf>

10. Kim L., Nevis I. F., Tsai G. et al. Children under 15 kg with food allergy may be at risk of having epinephrine auto-injectors administered into bone // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2014. – V. 10, N 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-40>

11. Abrams E. M., Singer A. G., Lix L. et al. Adherence with epinephrine autoinjector prescriptions in primary care // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2017. – V. 13. – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0218-5>

12. Kleiter I., Lang M., Jeske J. et al. Adherence, satisfaction and functional health status among patients with multiple sclerosis using the BETACONNECT® autoinjector: a prospective observational cohort study // *BMC Neurol.* – 2017. – V. 17, N 1. – P. 174. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0953-8>

13. Hudry C., Lebrun A., Moura B. et al. Evaluation of usability and acceptance of a new autoinjector intended for methotrexate subcutaneous self-administration in the management of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* – 2017. – V. 4, N 1. – P. 183–194. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0057-3>

14. Schiff M., Jaffe J., Freundlich B., Madsen P. New autoinjector technology for the delivery of subcutaneous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2014. – V. 11, N 5. – P. 447–455. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.929492>

15. Merlin M. A., Ariyaprakai N., Arshad F. H. Assessment of the safety and ease of use of the naloxone auto-injector for the reversal of opioid overdose // *Open Access Emerg. Med.* – 2015. – V. 7. – P. 21–24. <https://doi.org/10.2147/oaem.s82133>

16. Gottlieb A.B., Blauvelt A., Prinz J.C. et al. Secukinumab self-administration by prefilled syringe maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the FEATURE trial // *J. Drugs. Dermatol.* – 2016. – V. 15, N 10. – P. 1226–1234.

17. Truong T. H., Nguyen T. T., Armor B. L., Farley J. R. Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education // *Diabetes Ther.* – 2017. – V. 8, N 2. – P. 221–226. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0242-y>

18. Власенко І. О., Давтян Л. Л., Жогов І. В. Сучасні прилади для самоконтролю цукрового діабету // *Діабет. Ожирення. Метаболічний синдром.* – 2013. – № 4. – С. 7–15.

19. Grissinger M. «Wrong Patient» Insulin Pen Injections Alarminglly Frequent Even With Barcode Scanning // *P T.* – 2017. – V. 42, N 9. – P. 550–552, p. 550.

20. Moshiri M., Darchini-Maragheh E., Balali-Mood M. Advances in toxicology and medical treatment of chemical warfare nerve agents // *Daru.* – 2012. – V. 20, N 1. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-81>

21. STANAG 2871 CBRNEMED (edition 4) – first-aid materiel for chemical injuries / Military committee medical standardization board (MCMedSB). – 2009 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.shape.nato.int/resources/site6362/medica-secure/publications/stanag%202871%20ed04.pdf>

22. Vijayaraghavan R. Autoinjector device for rapid administration of life saving drugs in emergency (review paper) // *Defence sci. j.* – 2012. – V. 62, N 5. – P. 307–304. <https://doi.org/10.14429/dsj.62.2317>

23. Wright C. Battlefield administration of tranexamic acid by combat troops: a feasibility analysis // *J. r. army med. corps.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 271–272. <https://doi.org/10.1136/jramc-2013-000152>

24. Білоус М. В., Шматенко О. П., Рижов О. А., Дроздов Д. В. Основні аспекти медичного постачання у збройних силах держав-членів НАТО // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2016. – № 2 (21). – С. 102–109.

25. Наказ МОЗ від 05. 01. 2017 № 6 «Про затвердження переліків лікарських засобів та медичних виробів, які повинні бути в складі аптечек медичних загальновійськових індивідуальних, аптечки автомобільної загальновійськової, наплічника медичного загальновійськового санітара та наплічника медичного загальновійськового санітарного інструктора». – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0113-17#n17>

26. Westermann-Clark E., Pepper A. N., Lockey R. F. Westermann-Clark E. Economic considerations in the treatment of systemic allergic reactions // *J. Asthma Allergy.* – 2018. – V. 11. – P. 153–158. <https://doi.org/10.2147/jaa.s159851>

27. Armstrong N., Wolff R., van Mastrigt G. et al. A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis // *Health Technol Assess.* – 2013. – V. 17, N 17. – P. 1–117

28. Доровський О. В., Ярошенко І. В. Порівняльна характеристика фармацевтичних ринків країн ЄС і СНД // *Бізнесінформ.* – 2014. – № 12. – С. 47–61.

29. Крехан В. Новые перспективы в России для предварительно заполняемых шприцов для инъекций биотехнологических препаратов. – 2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharmtech-хро. ru/www_pharmtech/files/f4/f442867d-f6c7-49f2-a8d2-1d297e7b17d5.pdf

30. HPR volume 12 issue 42: news (23 November). – 2018. – Retrieved from <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-12-2018/hpr-volume-12-issue-42-news-23-november#infections-among-people-who-inject-drugs-in-the-uk-annual-report-in-summary>

31. *Chime N. O., Riese V. G., Scherzer D. J. et al.* Epinephrine auto-injector versus drawn up epinephrine for anaphylaxis management: a scoping review // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – V. 18, N 8. – P. 764–769. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001197>

32. *Thomson H., Seith R., Craig S.* Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis // *BMC Pediatr.* – 2018. – V. 18, N 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1024-z>

33. *Tischer B., Mehl A.* Patients' and nurses' preferences for autoinjectors for rheumatoid arthritis: results of a European survey // *Patient Prefer Adherence.* – 2018. – V. 12. – P. 1413–1424. <https://doi.org/10.2147/PPA.S169339>

34. *Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I.* Current trends of digital solutions for diabetes management *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2018. – V. 12, Issue 4. – Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118303266#>. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>

References

1. *Hill R. L., Wilmot J. G., Belluscio B. A. et al.* Comparison of drug delivery with autoinjector versus manual prefilled syringe and between three different autoinjector devices administered in pig thigh // *Med. Devices (Auckl).* – 2016. – V. 9. – P. 257–266. <https://doi.org/10.2147/meder.s83406>

2. *Masid M. L., Ocaña R. H., Gil M. J. et al.* A patient care program for adjusting the autoinjector needle depth according to subcutaneous tissue thickness in patients with multiple sclerosis receiving subcutaneous injections of glatiramer acetate // *J. Neurosci. Nurs.* – 2015. – V. 47, N 1. – P. 22–30. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000086>

3. *Gudiksen N., Hofstätter T., Rønn B. B., Sparre T.* FlexTouch: An insulin pen-injector with a low activation force across different insulin formulations, needle technologies, and temperature conditions // *Diabetes Technol. Ther.* – 2017. – V. 19, N 10. – P. 603–607. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0121>

4. *Lange J., Urbaneck L., Burren S.* Development of devices for self-injection: using tribological analysis to optimize injection force // *Med. Devices (Auckl).* – 2016. – V. 9. – P. 93–103. <https://doi.org/10.2147/MDER.S106675>

5. *Limmroth V., Reischl J., Mann B. et al.* Autoinjector preference among patients with multiple sclerosis: results from a national survey // *Patient Prefer. Adherence.* – 2017. – V. 11. – P. 1325–1334. <https://doi.org/10.2147/PPA.S137741>

6. *Barrow-Williams T., Burnell R.* Auto-injectors: technology advances and market trends // *Innovations and pharmaceutical technology.* – 2007. – N 23. – P. 57–62.

7. *Asch D., Pfeifer K. E., Arango J. et al.* Journal club: Benefit of epinephrine autoinjector for treatment of contrast reactions: comparison of errors, administration times, and provider preferences // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2017. – V. 209, N 2. – P. 363–369. <https://doi.org/10.2214/ajr.16.17111>

8. *Shin D., Lee Y., Jeong D., Ellis-Pegler R.* Comparative pharmacokinetics of an adalimumab biosimilar SB5 administered via autoinjector or prefilled syringe in healthy subjects // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2018. – V. 12. – P. 3799–3805. <https://doi.org/10.2147/ddt.s169082>

9. Adrenaline auto-injectors: a review of clinical and quality considerations / Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). – 2014. – 33 p. – Режим доступа: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con423091.pdf>

10. *Kim L., Nevis I. F., Tsai G. et al.* Children under 15 kg with food allergy may be at risk of having epinephrine auto-injectors administered into bone // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2014. – V. 10, N 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-40>

11. *Abrams E. M., Singer A. G., Lix L. et al.* Adherence with epinephrine autoinjector prescriptions in primary care // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2017. – V. 13. – P. 46. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0218-5>

12. *Kleiter I., Lang M., Jeske J. et al.* Adherence, satisfaction and functional health status among patients with multiple sclerosis using the BETACONNECT® autoinjector: a prospective observational cohort study // *BMC Neurol.* – 2017. – V. 17, N 1. – P. 174. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0953-8>

13. *Hudry C., Lebrun A., Moura B. et al.* Evaluation of usability and acceptance of a new autoinjector intended for methotrexate subcutaneous self-administration in the management of rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Ther.* – 2017. – V. 4, N 1. – P. 183–194. <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0057-3>

14. *Schiff M., Jaffe J., Freundlich B., Madsen P.* New autoinjector technology for the delivery of subcutaneous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2014. – V. 11, N 5. – P. 447–455. <https://doi.org/10.1586/17434440.2014.929492>

15. Merlin M. A., Ariyaprakai N., Arshad F. H. Assessment of the safety and ease of use of the naloxone auto-injector for the reversal of opioid overdose // *Open Access Emerg. Med.* – 2015. – V. 7. – P. 21–24. <https://doi.org/10.2147/oaem.s82133>
16. Gottlieb A.B., Blauvelt A., Prinz J.C. et al. Secukinumab self-administration by prefilled syringe maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the FEATURE trial // *J. Drugs. Dermatol.* – 2016. – V. 15, N 10. – P. 1226–1234.
17. Truong T. H., Nguyen T. T., Armor B. L., Farley J. R. Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education // *Diabetes Ther.* – 2017. – V. 8, N 2. – P. 221–226. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0242-y>
18. Vlasenko I. O., Davtian L. L., Zhohov I. V. Cuchasni prylady dlia samokontroliu tsukrovoho diabetu // *Dyabet. Ozhyrenye. Metabolycheskyi syndrom.* – 2013. – N 4. – P. 7–15.
19. Grissinger M. «Wrong Patient» Insulin Pen Injections Alarminglly Frequent Even With Barcode Scanning // *P T.* – 2017. – V. 42, N 9. – P. 550–552, p. 550.
20. Moshiri M., Darchini-Maragheh E., Balali-Mood M. Advances in toxicology and medical treatment of chemical warfare nerve agents // *Daru.* – 2012. – V. 20, N 1. – P. 81. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-81>
21. STANAG 2871 CBRN MED (edition 4) – first-aid materiel for chemical injuries / Military committee medical standardization board (MCMedSB). – 2009 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.shape.nato.int/resources/site6362/medica-secure/publications/stanag%202871%20ed04.pdf>
22. Vijayaraghavan R. Autoinjector device for rapid administration of life saving drugs in emergency (review paper) // *Defence sci. j.* – 2012. – V. 62, N 5. – P. 307–304. <https://doi.org/10.14429/dsj.62.2317>
23. Wright C. Battlefield administration of tranexamic acid by combat troops: a feasibility analysis // *J. r. army med. corps.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 271–272. <https://doi.org/10.1136/jramc-2013-000152>
24. Bilous M. V., Shmatenko O. P., Ryzhov O. A., Drozdov D. V. Osnovni aspekty medychnoho postachannia u zbroinykh sylakh derzhav-chleniv NATO // *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky.* – 2016. – V. 2, N 21. – P. 102–109.
25. Nakaz MOZ vid 05. 01. 2017 № 6 «Pro zatverdzhennia perelikiv likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv, yaki povynni buty v skladi aptechok medychnykh zahalnoviiskovykh indyvidualnykh, aptechky avtomobilnoi zahalnoviiskovoi, naplichnyka medychnoho zahalnoviiskovoho sanitara ta naplichnyka medychnoho zahalnoviiskovoho sanitarnoho instruktora». Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0113-17#n17>
26. Westermann-Clark E., Pepper A. N., Lockey R. F. Westermann-Clark E. Economic considerations in the treatment of systemic allergic reactions // *J. Asthma Allergy.* – 2018. – V. 11. – P. 153–158. <https://doi.org/10.2147/jaa.s159851>
27. Armstrong N., Wolff R., van Mastrigt G. et al. A systematic review and cost-effectiveness analysis of specialist services and adrenaline auto-injectors in anaphylaxis // *Health Technol Assess.* – 2013. – V. 17, N 17. – P. 1–117
28. Dorovskiy O. V., Yaroshenko I. V. () Porivnialna kharakterystyka farmatsevychnykh ryнкiv krain YeS i SND // *Biznesinform.* – 2014. – N 12. – P. 47–61.
29. Krehan V. Novyye perspektivy v Rossii dlya predvaritelno zapolnyaemykh shpritsov dlya in'ektsiy biotekhnologicheskikh preparatov. – 2012. – Retrieved from http://www.pharmtech-expo.ru/www_pharmtech/files/f4/f442867d-f6c7-49f2-a8d2-1d297e7b17d5.pdf
30. HPR volume 12 issue 42: news (23 November). – 2018. – Retrieved from <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-12-2018/hpr-volume-12-issue-42-news-23-november#infections-among-people-who-inject-drugs-in-the-uk-annual-report-in-summary>
31. Chime N. O., Riese V. G., Scherzer D. J. et al. Epinephrine auto-injector versus drawn up epinephrine for anaphylaxis management: a scoping review // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – V. 18, N 8. – P. 764–769. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001197>
32. Thomson H., Seith R., Craig S. Downstream consequences of diagnostic error in pediatric anaphylaxis // *BMC Pediatr.* – 2018. – V. 18, N 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1024-z>
33. Tischer B., Mehl A. Patients' and nurses' preferences for autoinjectors for rheumatoid arthritis: results of a European survey // *Patient Prefer Adherence.* – 2018. – V. 12. – P. 1413–1424. <https://doi.org/10.2147/PPA.S169339>
34. Neborachko M., Pkhakadze A., Vlasenko I. Current trends of digital solutions for diabetes management *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2018. – V. 12, Issue 4. – Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402118303266#>. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.014>

Надійшла до редакції 12 листопада 2018 р.
Прийнято до друку 5 лютого 2019 р.

Н. В. Шолойко¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>),

А. О. Гончар² (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0645>),

Т. І. Лисенко¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2462-0047>)

¹ Державний експертний центр МОЗ України, м. Київ

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

ПЕРЕВАГИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ВИГЛЯДІ АВТОІНЖЕКТОРІВ ТА ПОПЕРЕДНЬО ЗАПОВНЕНИХ ШПРИЦ-РУЧОК

Ключові слова: автоінжектор, попередньо заповнена шприц-ручка, лікарський засіб, маркетинговий аналіз

АНОТАЦІЯ

Сьогодні існує потреба у впровадженні в повсякденну лікарську практику медичних виробів для самостійного введення ін'єкційних лікарських засобів (ЛЗ). Швидкість та безпечність застосування автоінжекторів/попередньо заповнених шприц-ручок (АІ/ПЗШР) – це ін'єкційна форма ЛЗ, у спеціальному медичному виробі, що дозволяє вводити пацієнтам попередньо зазначену терапевтичну дозу за рахунок особливостей будови виробу, за рахунок автоматичного дозування, даних інтерактивного дисплею на деяких приладах, зручного дизайну та ін. Враховуючи, що АІ/ПЗШР були розроблені для поліпшення якості життя пацієнтів з різними патологічними станами, тому створення доступних медичних виробів для малозабезпечених категорій населення є на сьогодні актуальним. Також актуальним питанням є забезпечення солдатів якісними аптечками, що є життєво необхідним компонентом для медичної допомоги за умов активних бойових дій та відсутності необхідної кількості польових госпіталів. Швидкість введення, настання ефекту та зручність у використанні надає значні переваги АІ/ПЗШР. Тому питання економічної доступності для малозабезпечених верств населення та армії необхідними лікарськими засобами має бути достатньо підтримано з боку державного регулювання.

Мета дослідження – вивчення міжнародного досвіду впровадження та використання лікарських засобів (ЛЗ) у вигляді доступних, безпечних та ефективних сучасних лікарських форм у вигляді автоінжекторів (автоінекторів).

Матеріали і методи – зарубіжні та вітчизняні літературні джерела щодо застосування АІ/ПЗШР у комплексній та монотерапії лікування різних захворювань. Державні реєстри лікарських засобів України, США, та деяких країн ЄС. У ході дослідження використовувались системний, статистичний та порівняльний аналізи, а також узагальнення інформації. Використані дані, розміщені у вільному доступі серед різних медичних науково-метричних баз, мережі Інтернет та міжнародних наукових конференцій.

Проведений аналіз застосування АІ/ПЗШР вказує, що на сьогодні світовий ринок лікарських засобів та медичних виробів містить велику кількість найменувань ЛЗ під різними торговими назвами. Однак багато пацієнтів у світі утримуються від застосування цих лікарських форм внаслідок значної вартості медичних виробів, що унеможливорює потребу регулярного використання таких ЛЗ для малозабезпеченого населення. Це є значним недоліком, оскільки АІ/ПЗШР впроваджені для корекції не лише хронічних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, але й для забезпечення швидкої допомоги при невідкладних станах (анафілактичні реакції, інтенсивний біль тощо).

На світовому ринку лікарських засобів та медичних виробів широко представлені ін'єкційні лікарські засоби у формі АІ/ПЗШР. Ефективність використання таких пристроїв вказує на переваги та перспективи застосування наявних на світовому ринку АІ/ПЗШР для пацієнтів та медичного персоналу. На сьогодні найчастіше застосовуються ЛЗ в АІ/ПЗШР для лікування цукрового діабету, невідкладних станів у цивільній та військовій медицині, хронічних захворювань різної етіології, дитячій практиці. Застосування АІ/ПЗШР значно підвищує комплаєнс пацієнтів для лікування хронічних захворювань за рахунок зручності застосування та зменшення проявів побічних реакцій в місці введення. Більшість проаналізованих джерел вказують на низький рівень економічної доступності ЛЗ у АІ/ПЗШР для населення та державного сектору забезпечення ЛЗ у зв'язку з високою вартістю медичного виробу і порівнянні з традиційними шприцями. Але результати дослідження вказують на високий рівень переваг та перспектив у застосуванні ЛЗ у АІ/ПЗШР у медичній практиці як для персоналу так і для пацієнтів.

Н. В. Шолойко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>),

А. А. Гончар ² (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0645>),

Т. И. Лысенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2462-0047>)

¹ *Государственный экспертный центр МЗ Украины, г. Киев*

² *Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев*

ПРЕИМУЩЕСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ В АВТОИНЖЕКТОРАХ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННЫХ ШПРИЦ-РУЧКАХ

Ключевые слова: автоинжектор, предварительно заполненная шприц-ручка, лекарственные средства, маркетинговый анализ

АННОТАЦИЯ

Сегодня существует необходимость во внедрении в повседневную врачебную практику медицинских изделий с целью самостоятельного введения инъекционных лекарственных средств (ЛЗ). Скорость и безопасность применения автоинжекторов/предварительно заполненных шприц-ручек (АИ/ПЗШР) – это введение инъекционной формы ЛЗ в специальном медицинском изделии, что позволяет вводить пациентам предварительно обозначенную терапевтическую дозу за счет особенностей строения изделия, автоматического дозирования, данных интерактивного дисплея на некоторых устройствах, удобного дизайна и т.д. Учитывая, что АИ / ПЗШР были разработаны для улучшения качества жизни пациентов с различными патологическими состояниями, поэтому создание доступных медицинских изделий для малообеспеченных категорий населения является сегодня актуальным. Также актуальным вопросом является обеспечение солдат качественными аптечками, что является жизненно необходимым компонентом для медицинской помощи в условиях активных боевых действий и отсутствия необходимого количества полевых госпиталей. Скорость введения, наступление эффекта и удобство в использовании предоставляет значительные преимущества АИ/ПЗШР. Поэтому вопрос экономической доступности для малообеспеченных слоев населения и армии необходимыми лекарственными средствами должен быть достаточно поддержан со стороны государственного регулирования.

Цель исследования – изучение международного опыта внедрения и использования лекарственных средств (ЛС) в виде доступных, безопасных и эффективных современных лекарственных форм в виде автоинжекторов (автоинъекторов).

Материалы и методы – зарубежные и отечественные литературные источники по применению АИ/ПЗШР в комплексной и монотерапии лечения различных заболеваний. Государственные реестры лекарственных средств Украины, США и некоторых стран ЕС. В ходе исследования использовались системный, статистический и сравнительный анализы, а также обобщение информации. Использованы данные, размещенные в свободном доступе среди различных медицинских научно-метрических баз, сети Интернет и международных научных конференций.

Проведенный анализ применения АИ/ПЗШР указывает на то, что на сегодня мировой рынок лекарственных средств и медицинских изделий содержит большое количество наименований ЛС под разными торговыми названиями. Однако многие пациенты в мире воздерживаются от применения этих лекарственных форм вследствие значительной стоимости медицинских изделий, что делает невозможным потребность регулярного использования таких ЛС для малообеспеченного населения. Это является значительным недостатком, поскольку АИ/ПЗШР внедрены для коррекции не только хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, рассеянный склероз, но и для обеспечения быстрой помощи при неотложных состояниях (анафилактические реакции, интенсивная боль и т.д.).

На мировом рынке лекарственных средств и медицинских изделий широко представлены инъекционные лекарственные средства в форме АИ/ПЗШР. Эффективность использования таких устройств указывает на преимущества и перспективы применения имеющихся на мировом рынке АИ/ПЗШР для пациентов и медицинского персонала. Сегодня чаще всего применяются ЛС в АИ / ПЗШР для лечения сахарного диабета, неотложных состояний в гражданской и военной медицине, хронических заболеваний различной этиологии, детской практике. Применение АИ/ПЗШР значительно повышает комплаенс пациентов для лечения хронических заболеваний за счет удобства применения и уменьшения проявлений побочных реакций в месте введения. Большинство проанализированных источников указывают на низкий уровень экономической доступности ЛС в АИ/ПЗШР для населения и государственного сектора обеспечения ЛС в связи с высокой стоимостью медицинского изделия и сравнению с традиционными шприцами. Но результаты исследования указывают на высокий уровень преимуществ и перспектив в применении ЛС в АИ/ПЗШР в медицинской практике как для персонала так и для пациентов.

N. V. Sholoyko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>),

A. O. Gonchar ² (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0645>),

T. I. Lysenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2462-0047>)

¹ *The State The State Expert Center of the MoH of Ukraine, Kyiv*

² *Bohomolets National Medical University, Kyiv*

ADVANTAGES AND PERSPECTIVES OF USING MEDICINES IN THE FORM OF AUTO INJECTORS AND PREFILLED SYRINGES

Key words: autoinjector, pre-filled syringe pen, drug, marketing analysis

A B S T R A C T

Today, there is a need to introduce medical devices into everyday medical practice with the goal to self-administer injectional drugs. The speed and safety of auto-injectors / pre-filled syringe pens use (AI/PFS) is the introduction of an injectional form drug in a special medical device, which allows patients to enter a pre-designated therapeutic dose due to the characteristics of the structure of the product, automatic dosing, data of the interactive display on some devices, comfortable design, etc. Considering that AI/PFS were developed to improve the quality of life of patients with various pathological conditions, therefore the creation of affordable medical devices for low-income groups of the population is relevant today. Also an actual issue is the provision of high-quality first-aid kits for soldiers, which is a vital component for medical care in the context of active combat conditions and the lack of the required number of field hospitals. The speed of administration, the onset of effect and ease of use provides significant advantages for AI / PFS. Therefore, the issue of affordability for the low-income groups of the population and the army with the necessary drugs should be sufficiently supported by state regulation.

Purpose of study – study of the international experience in the implementation and use of drugs (drugs) in the form of affordable, safe and effective modern dosage forms in the form of autoinjectors.

Materials and methods – foreign and domestic literature on the use of AI/PFS in complex and monotherapy treatment of various diseases. State registries of medicines of Ukraine, the USA and some EU countries. The study used systematic, statistical and comparative analyzes, as well as the generalization of information. The data used is freely available among various medical scientific and metric bases, the Internet and international scientific conferences.

The analysis of the use of AI/PFS indicates that today the world market of medicines and medical devices contains a large number of drugs under different trade names. However, many patients in the world refrain from using these dosage forms due to the significant cost of medical devices, which makes impossible the required regular use of such drugs for the low-income population groups. This is a significant disadvantage, since AI / PFS is implemented to correct not only chronic diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, but also to provide emergency care in urgent conditions (anaphylactic reactions, intense pain, etc.).

In the global market for drugs and medical devices, injectable medicines in the form of AI/PFS are widely represented. The effectiveness of the use of such devices indicates the advantages and prospects for the use of existing AI/PFS on the global market for patients and medical personnel. Today, the most commonly used drugs in AI/PFS are for the treatment of diabetes, emergency conditions in civil and military medicine, chronic diseases of various etiologies, pediatric practice. The use of AI / PFS significantly improves patient compliance for the treatment of chronic diseases due to ease of use and reduction of adverse reactions at the site of administration. Most of the analyzed sources indicate a low level of economic affordability of drugs in the form of AI/PFS for the population and the government sector of drug supply due to the high cost of the medical devices, compared to traditional syringes. But the results of the study indicate a high level of advantages and prospects in the use of drugs in AI/PFS in medical practice for both medical personnel and patients.

Електронна адреса для листування з авторами: nvsholoiko@gmail.com

(Шолойко Н. В.)

Л. В. ЯКОВЛЄВА (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>), д-р фарм. наук, проф.,

Т. О. БАГЛАЙ (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),

О. В. ХОМЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-9882-083X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ,
РЕКОМЕНДОВАНИХ МЕДИКО-ТЕХНОЛОГІЧНИМИ ДОКУМЕНТАМИ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ**

Ключові слова: антимікробні засоби, негоспітальна пневмонія, ціни, медико-технологічні документи

L. V. IAKOVLEVA (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

T. O. BANLAI (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),

O. V. KHOMENKO (<https://orcid.org/0000-0001-9882-083X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

**COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL DRUGS RECOMMENDED BY
MEDICAL AND TECHNOLOGICAL DOCUMENTS FOR THE TREATMENT OF
PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

Key words: antimicrobials, community-acquired pneumonia, cost, medical and technological documents

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті людством у діагностиці та лікуванні негоспітальної пневмонії (НП), це захворювання продовжує розглядатись як загроза життю хворого. На сьогодні НП залишається однією з провідних причин смерті від інфекційних хвороб та асоційована з суттєвими соціальними і економічними збитками.

Для проведення ефективного лікування необхідно керуватися такими настановами, які б враховували не тільки останні світові досягнення у галузі антимікробної терапії, але й регіональні особливості мікробного спектра та резистентності збудників НП.

Цією патологією ґрунтовно займаються фахівці різних спеціальностей у всьому світі – клініцисти, бактеріологи, вірусологи, фармакологи, економісти та ін. Однак, не вирішеними до кінця залишаються питання, що стосуються підвищення рівня етіологічної діагностики НП та вдосконалення підходів до лікування хворих на цю недугу.

На долю цього захворювання припадає не менше 10% усіх госпіталізацій [1]. Поширеність пневмонії в Україні складає більш як 400 на 100 тис. населення, в США щорічно реєструється 4 млн. випадків цієї патології. За останні 30 років летальність від цього захворювання зростає від 1 до 9%, а за умови розвитку тяжких ускладнень, у реанімаційних відділеннях – 40–50% [1, 11, 12]. У США на пневмонію щорічно хворіє 5,6 млн дорослих і помирає 40–70 тис. захворілих [10].

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз ЛЗ за вітчизняними та міжнародними нормативними документами, що рекомендовані для лікування хворих на НП.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами даного дослідження стали Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) хворим на негоспітальну пневмонію [3], Британський національний формуляр 76 (BNF) [4], практичні настанови (guidelines) Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA) [5, 13], Державний формуляр лікарських засобів України (ДФ ЛЗ У) 10 випуск – керівництво з раціонального використання лікарських засобів (затверджено Наказом МОЗ України № 183 від 14. 03. 2018 «Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності») [6]. Для дослідження цих об'єктів використовували пошуковий та описовий метод. Аналіз асортименту, а також, методику співставлення ЛЗ представлених у медико-технологічних документах.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз УКПМД показав, що даний документ включає в себе 37 міжнародних непатентованих найменувань (МНН) антимікробних лікарських засобів, які представлені на ринку України 582 торговими назвами (ТН) препаратів. Три МНН, включені до УКПМД, взагалі не представлені на ринку України (табл.).

До ДФ ЛЗ У увійшли майже всі МНН, що і в УКПМД, окрім цефтораліну, іміпінему/циластатину та джозаміцину (табл.). Цефтаролін відноситься до 5 покоління цефалоспоринових антибіотиків для парентерального застосування. Це новий ЛЗ, якого ще немає на українському фармацевтичному ринку. Іміпінем – антибіотик з групи карбапенемів широкого спектру дії, джозаміцин – антибіотик з групи макролідів природного походження. Дані ЛЗ не увійшли до ДФ ЛЗ У десятого випуску через відсутність доказової бази.

Проаналізувавши BNF 76 (вересень 2018 року) ми виявили, що в даний документ включено 26 МНН, представлених на ринку 464 ТН (табл.).

При аналізі міжнародної настанови по лікуванню негоспітальної пневмонії виявлено, що запропоновані ЛЗ для лікування негоспітальної пневмонії близькі до зазначених у Британському формулярі. В Американській настанові запропоновані, окрім тих, що включені до BNF, такі МНН: амінопеніциліни (піперацилін/ тазобактам) та поліпептиди (колістин) (табл.).

Т а б л и ц я

Аналіз антибактеріальних лікарських засобів для лікування негоспітальної пневмонії в нормативних документах: УКПМД, ДФ ЛЗ У, Американська міжнародна настанова та BNF

№ з/п	МНН	Кількість ТН на ринку України	УКПМД хворих на НП	ДФ ЛЗ У 10 випуск	Американська (міжнародна) настанова	BNF
1	Бензилпеніцилін	4	+	+	–	–
2	Ампіцилін	3	+	+	+	+
3	Амоксицилін	20	+	+	+	+
4	Амоксицилін/клавуланова кислота	38	+	+	+	+
5	Ампіцилін/сульбактам	2	+	+	+	–
6	Оксацилін	–	+	+	–	–
7	Цефазолін	8	+	+	–	–
8	Цефуроксиму аксетил	39	+	+	+	+
9	Цефоперазон	5	+	+	–	–
10	Цефотаксим	14	+	+	+	+
11	Цефтріаксон	59	+	+	+	+
12	Цефтазидим	20	+	+	+	+
13	Цефепім	29	+	+	–	–
14	Цефторалін	–	+	–	+	+
15	Меропенем	22	+	+	+	+
16	Іміпінем/циластатин	9	+	–	+	+
17	Ертапенем	1	+	+	–	+
18	Доріпенем	1	+	+	–	–
19	Азтреонам	–	+	+	+	+
20	Гентаміцин	8	+ (не має клініч. значущості)	+	–	–
21	Тобраміцин	2	+	+	–	–
22	Амікацин	10	+	+	–	–
23	Азитроміцин	68	+	+	–	+
24	Кларитроміцин	32	+	+	–	+
25	Спіраміцин	3	+	+	–	–
26	Джозаміцин	2	+	–	–	–

№ з/п	МНН	Кількість ТН на ринку України	УКПМД хворих на НП	ДФ ЛЗ у 10 випуск	Американська (міжнародна) настанова	BNF
27	Еритроміцин	4	+	+	+	+
28	Ципрофлоксацин	32	+	+	+	+
29	Левовфлоксацин	79	+	+	+	+
30	Моксифлоксацин	8	+	+	+	+
31	Геміфлоксацин	1	+	+	–	–
32	Гатифлоксацин	7	+	+	–	–
33	Ванкоміцин	6	+	+	–	–
34	Рифампіцин	2	+ (доцільність не доведена)	+	–	–
35	Лінезолід	11	+	+	–	–
36	Кліндаміцин	5	+	+	–	–
37	Доксициклін	9	+	+	+	+
38	Цефаклор	–	–	–	–	+
39	Цефрадин	–	–	–	+	+
40	Телітроміцин	–	–	–	+	+
41	Флуклоксацилін	–	–	–	+	+
42	Темоцилін	–	–	–	+	+
43	Цефадроксіл	–	–	+	–	+
44	Цефалексін	7	–	+	–	+
45	Піперацилін/Тазобактам	6	–	–	+	–
46	Колістин	3	–	–	+	–
Всього		582	37	36	23	26

У міжнародних документах відсутні ЛЗ на основі бензилпеніциліну, оксациліну, цефоперазону, спіраміцину, геміфлоксацину, гатифлоксацину. Бензилпеніцилін – це природний пеніциліновий антибіотик вузького спектру дії, має високий рівень розвитку антибіотикорезистентності. Незважаючи на те, що він досить дешевий ЛЗ, в міжнародних документах він відсутній, що свідчить про застосування більш ефективних та нових ЛЗ. Оксацилін – синтетичний пеніциліновий антибіотик, має вузький спектр дії, є доступним за ціною. Синтезований даний ЛЗ у 50-х роках ХХ ст. В міжнародних документах не застосовується по тих же причинах, що і бензилпеніцилін [11]. Спіраміцин відноситься до природних макролідних антибіотиків, має виражений постантибіотичний ефект (збереження антибактеріальної активності після закінчення прийому ЛЗ). Даний ЛЗ є першим представником 16-членних макролідів, ефективність лікування ним знижена, тому в міжнародних документах, що регламентують лікування негоспітальної пневмонії спіраміцин відсутній. Лікування НП проводять більш новими та ефективними ЛЗ групи макролідів.

В Україні ціни на геміфлоксацин та гатифлоксацин, що відносяться до фторхінолонів IV покоління, які відомі своєю токсичністю, досить високі і коливаються в межах від 104 грн. до 421 грн. за 10 таблеток. У 2006 р. компанія-розробник оригінального гатифлоксацину припинила випуск ЛЗ. У 2011 р. випуск препарату також припинений в Індії по причині значної кількості побічних ефектів [9].

До ЛЗ, які відсутні у вітчизняних нормативних документах, а наявні в міжнародних відносяться такі МНН: цефаклор, цефрадрин, телітроміцин, флуклоксацилін, темоцилін, піперацилін/тазобактам, колістин. На даний час реєстрація деяких з цих ЛЗ (цефаклор, цефрадин,) закінчилась в Україні, деякі з них (флуклоксацилін, темоцилін) – взагалі ніколи не пропонувались на ринку України.

Розглянемо детальніше фармакологічні властивості цих ЛЗ. Цефаклор відноситься до цефалоспоринових антибіотиків II покоління, а цефрадин – першого покоління для

перорального застосування, мають широкий спектр антимікробної активності. Дані ЛЗ розподіляються в багатьох тканих та органах. Високі концентрації відмічаються у легенях (що є важливим для лікування НП), нирках, печінці, кістках, плевральній та перитонеальній рідині тощо [9]. Щодо цін інформації не знайдено, так як цефаклор та цефрадин не зареєстровані в Україні. Телітроміцин відноситься до напівсинтетичних антибіотиків групи макролідів (перший представник підкласу кетолідів для перорального застосування). Уперше був синтезований у лабораторіях компанії Sanofi-Avensis у 1998 р., та допущений на європейський ринок у 2001 р. У 2004 р. був схвалений Управлінням продовольства і медикаментів (FDA) США для використання в Сполучених штатах [10]. Високі концентрації ЛЗ виявляються в альвеолярних макрофагах та лейкоцитах, при чому виведення телітроміцину з клітин крові відбувається повільніше, ніж із плазми крові. Цим пояснюється ефективність телітроміцину щодо внутрішньоклітинних збудників і високий постантибіотичний ефект [9]. В даний час збільшується резистентність мікроорганізмів до макролідних антибіотиків, які широко використовуються для лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів та ЛОР-органів. Вчені виявили, що телітроміцин є ЛЗ вибору для лікування інфекційних захворювань, викликаних резистентними мікроорганізмами [12].

Флуклоксацилін є напівсинтетичним антибіотиком пеніцилінового ряду для перорального застосування, має вузький спектр антимікробної активності. Його клінічне застосування до цих пір дуже обмежене, бо майже виключно ефективний до грампозитивних бактерій. Флуклоксацилін має біодоступність приблизно 50%, що помітно вище, ніж у оксациліну (близько 30%). Метаболіти і частина ЛЗ в незміненому вигляді виводяться з організму через нирки. Флуклоксацилін є новим ЛЗ з доказовою базою, рекомендований міжнародними стандартами для лікування НП, тому його доцільно включити до національного протоколу. Цінову характеристику даного ЛЗ проаналізувати неможливо, так як даний ЛЗ ніколи не був зареєстрований на фармацевтичному ринку України.

Темоцилін є напівсинтетичним, високостійким до бета-лактамаз пеніциліновим антибіотиком для парентерального застосування. Темоцилін відомий своєю чудовою переносимістю, за винятком випадків пацієнтів з певною алергією (алергія на пеніцилінові антибіотики). Даний ЛЗ має високу доказову базу для лікування пневмонії. Дослідження виявили, що темоцилін має покращені фармакокінетичні властивості, що дозволяє введення ЛЗ шляхом безперервної інфузії. Останні дослідники використовували високі дози (2,0 г тричі в день або 6,0 г одноразово шляхом безперервної інфузії) без негативних наслідків, тому раціональне використання ЛЗ допоможе лікарям у різних важких ситуаціях. Темоцилін є безпечним до застосування ЛЗ. Даний ЛЗ найбільш широко використовують у Великобританії та Бельгії [2].

Піперацилін відноситься до напівсинтетичних пеніцилінових антибіотиків, підгрупи уреїдопеніцилінів широкого спектру дії для парентерального застосування. ЛЗ застосовується виключно в комбінації з інгібітором бета-лактамаз тазобактамом. Є безпечним ЛЗ для застосування, проводилась велика кількість досліджень, що підтвердили ефективність і безпеку піперациліну. Ціна в Україні досить висока, коливається від 107,35 грн. до 373,85 грн. (порошок для приготування ін'єкційного розчину № 1).

Колістин – це природний поліпептидний антибіотик для парентерального та інгаляційного застосування. Цей ЛЗ швидко всмоктується при введенні в організм як інгаляційно, так і при внутрішньовенній інфузії. Після інгаляційного введення відмічається потенційно терапевтична концентрація його в крові. Виводиться з організму нирками у вигляді активних метаболітів, але метаболізм колістину до цих пір не вивчений. Препарат включений в міжнародний нормативний документ для лікування хворих на муковісцидоз, що мають легеневу інфекцію, яку спричинює *Pseudomonas aeruginosa* [4, 5]. В Україні ціна на даний ЛЗ досить висока та коливається від 1 800 грн. до 3 300 грн., залежно від країни виробника та дозування.

Висновки

1. Медико-технологічні документи (УКПМД хворих на НП, ДФ ЛЗ У 10 випуск, настанови IDSA, BNF) пропонують для фармакотерапії хворих на НП від 26 до 36 МНН, що представлені на ринку України 582 ТН. Разом із тим, незначна частина МНН відсутня в українській практиці з різних причин (відсутність доказової бази; ніколи не реєструвалися; завершився строк реєстрації; зареєстровані, але не виробляються).

2. Розглянуто фармакологічні властивості та ціновий діапазон таких ЛЗ, як цефаклор, флуклоксацилін, темоцилін, піперацилін і колістин, що неprisутні в УКПМД і ДФ ЛЗ У, але рекомендовані в іноземних стандартах. Перспективним є більш широка їх присутність на вітчизняному ринку, обґрунтована застосуванням на підставі доказової медицини. Питання цінової доступності антимікробних ЛЗ треба також лишати на порядку денному через купівельну спроможність населення.

Список використаної літератури

1. Приходько В. Ю. Негоспітальна пневмонія // Семейная медицина. – 2015. № 5 (61). – С. 46–52.
2. Tansarli G., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults // Antimicrob. Agents Chemother. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>
3. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: Адаптована клінічна настанова / Розроб. НАМНУ. – Вид. офіс. Київ: НАМН України, 2016. 108 с.
4. British National Formulary (BNF 76). London: BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2018. URL: <https://www.bnf.org/products/bnf-online/>
5. Mandell L. A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults // CID. – 2007. – V. 44 (Suppl 2). – P. 27–72. <https://doi.org/10.1086/511159>
6. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск № 10. Київ, 2018. URL: http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf
7. Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності: Наказ МОЗ України від 10.05.2018 р. № 868. URL: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-10052018--868-pro-zatverdzhennja-desjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>
8. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон». URL: <https://pharmbase.com.ua/uk/optovipropozitsiyi/>
9. Mi Suk Lee et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia // Infection & Chemotherapy. 2018. – V. 50 (2). – P. 160–198. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.2.160>
10. Moran G., Rothman R., Volturo G. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines // Am J Emerg Med. – 2013. – V. 31 (3). – P. 602–612. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.12.002>
11. Майданник В. Г., Смічинська С. О. Клінічні настанови з діагностики та лікування позаликарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини. – К., 2014. – 43 с.
12. Bender M., Niederman M. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia // Annals of Research Hospitals. – 2018. – V. 2. – P. 6.
13. Bradley J. et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – V. 53, Issue 7. – P. e25–e76.
14. Dartois N. et al. Tigecycline versus levofloxacin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: an analysis of risk factors // Open Respir Med J. – 2013. – V. 7. – P. 13–20.
15. Kollef M., Betthausen K. New antibiotics for community-acquired pneumonia / Current Opinion in Infectious Diseases. – January 11, 2019. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000526>

Referens

1. Prychodko V. Yu. Nehospitalna pneumonia // Semcinaia medycina. – 2015. – N 5 (61). – P. 46–52.
2. Tansarli G., Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults // Antimicrob. Agents Chemother. <https://doi.org/10.1128/AAC.00635-18>
3. Unafykovanyi protokol nadannia medychnoi dopomohy doroslym khvorym na nehospitalnu pneumoniiu: Adaptovana klinichna nastanova / NAMNU. – Kyiv, 2016. – 108 p.
4. British National Formulary (BNF 76). London: BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2018.

5. Mandell L. A. et. al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults // CID. – 2007. – V. 44 (Suppl 2). – P. 27–72. <https://doi.org/10.1086/511159>
6. Derzhavnyi formuliar likarskikh zasobiv. Vypusk № 10 (2018). Kyiv. URL: http://moz.gov.ua/uploads/1/5052-dn_20180510_868_dod_2.pdf
7. Pro zatverdzhennia desiatogo vypusku Derzhavnogo formuljara likarskikh zasobiv ta zabezpechennia joho dostupnosti: Nakaz MOZ Ukrainy vid 10.05 2018 № 868. URL: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-10052018--868-pro-zatverdzhennja-desjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-joho-dostupnosti>
8. Prohramnyi kompleks “Apteka” kompanii “Morion”. URL: <https://pharmbase.com.ua/uk/optovi-propozitsiyi/>
9. Lee M., Oh J., Kang C. et al. Guideline for Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia // Infection & Chemotherapy. – 2018. – 50 (2). – P. 160. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.2.160>
10. Moran G., Rothman R., Volturo G. Emergency management of community-acquired bacterial pneumonia: what is new since the 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines // Am. J. Emerg. Med. – 2013. – V. 31 (3) – P. 602–612. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.12.002>
11. Maidannyk V. H., Yemchynska Ye. O. Klinichni nastanovy z diagnostyky ta likuvannia pozalikarnianoї pneumonii u ditej z pozytsii dokazovoi medytsyny. – Kyiv, 2014. – 43 p.
12. Bender M., Niederman M. Treatment guidelines for community-acquired pneumonia // Annals of Research Hospitals. – 2018. – N 2. – P. 6.
13. Bradley J. et. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – V. 53, Issue 7. – P. e25–e76.
14. Dartois N. et al. Tigecycline versus levofloxacin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: an analysis of risk factors // Open Respir Med J. – 2013. – N 7. – P. 13–20.
15. Kollef M., Beththausen K. New antibiotics for community-acquired pneumonia // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2019. – V. 32 (2). – P. 169–175. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000526>

Надійшла до редакції 25 лютого 2019 р.
Прийнято до друку 11 березня 2019 р.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),
Т. О. Баглай (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),
О. В. Хоменко (<https://orcid.org/0000-0001-9882-083X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, РЕКОМЕНДОВАНИХ МЕДИКО-ТЕХНОЛОГІЧНИМИ ДОКУМЕНТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Ключові слова: антимікробні засоби, негоспітальна пневмонія, ціни, медико-технологічні документи
А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин смерті від інфекційних хвороб. Для ефективного лікування необхідно керуватися такими настановами, які б враховували не тільки останні світові досягнення у галузі антимікробної терапії, але й регіональні особливості мікробного спектру та резистентності збудників цієї нозології.

Метою даного дослідження було провести порівняльний аналіз антимікробних препаратів, рекомендованих для лікування хворих на негоспітальну пневмонію.

Асортимент основних антимікробних препаратів вивчали за даними системи «Фармстандарт» компанії «Моріон». Також, у дослідженнях використовувались дані медико-технологічної документації України, Великої Британії, США.

Чинні Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію та Державний формуляр лікарські засоби пропонують майже ідентичні антимікробні лікарські засоби й різняться тільки в частині тих, по яких відсутня доказова база. Провідні міжнародні джерела рекомендують менше число засобів, торгових назв яких достатньо на вітчизняному ринку, а фармакологічні властивості яких вказують на раціональну фармакотерапію хворих на негоспітальну пневмонію при їх використанні.

Медико-технологічні документи пропонують для фармакотерапії хворих на негоспітальну пневмонію більше 20 препаратів із більше ніж 500 торговими назвами, переважно присутніми на вітчизняному ринку; у іноземних настановах рекомендовано низку препаратів (цефаклор, флуоксацилін, темоцилін, піперацилін, колістин), що відсутні у вітчизняних документах та які за своїми фармакологічними властивостями раціонально мати на фармацевтичному ринку України для лікування хворих на негоспітальну пневмонію.

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),
Т. А. Баглай (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),
О. В. Хоменко (<https://orcid.org/0000-0001-9882-083X>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ МЕДИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМИ ДОКУМЕНТАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ключевые слова: антимикробные средства, внебольничная пневмония, цены, медико-технологические документы

АННОТАЦИЯ

Сегодня внебольничная пневмония остается одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Для эффективного лечения необходимо использовать такие руководства, которые бы учитывали не только последние мировые достижения в области антимикробной терапии, но и региональные особенности микробного спектра и резистентности возбудителей этой нозологии.

Целью данного исследования было проведение сравнительного анализа антимикробных препаратов, рекомендованных для лечения больных внебольничной пневмонией.

Ассортимент основных антимикробных препаратов изучали по данным системы «Фармстандарт» компании «Морион». Также, в исследованиях использовались данные медико-технологической документации Украины, Великобритании, США.

Действующие Унифицированный протокол оказания медицинской помощи взрослым, больным внебольничной пневмонией, и Государственный формуляр лекарственных средств предлагают почти идентичные антимикробные лекарственные средства, различающиеся только в части тех, по которым отсутствует доказательная база. Ведущие международные источники рекомендуют меньшее число средств, торговых названий препаратов которых достаточно на отечественном рынке, а фармакологические свойства позволяют говорить о рациональной фармакотерапии больных внебольничной пневмонией при их использовании.

Медико-технологические документы предлагают для фармакотерапии больных внебольничной пневмонией более 20 препаратов с более 500 торговыми названиями, преимущественно присутствующими на отечественном рынке; в иностранных руководствах рекомендуется ряд препаратов (цефаклор, флуоксацилин, темоцилин, пиперациллин, колистин), которые отсутствуют в отечественных документах и которые по своим фармакологическим свойствам рационально иметь на фармацевтическом рынке Украины для лечения больных внебольничной пневмонией.

L. V. Iakovlieva (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),
T. O. Bahlai (<https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>),
O. V. Khomenko (<https://orcid.org/0000-0001-9882-083X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL DRUGS RECOMMENDED BY MEDICAL AND TECHNOLOGICAL DOCUMENTS FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Key words: antimicrobials, community-acquired pneumonia, cost, medical and technological documents

ABSTRACT

Today community-acquired pneumonia remains one of the leading causes of death as a result of infectious diseases. For effective treatment must be guided by such guidelines which would take into account not only recent world experience in the field of antimicrobial therapy but also regional peculiarities of the microbial spectrum and the resistance to pathogens of this nosology.

The aim of the work was to conduct a comparative analysis of antimicrobial drugs recommended for the treatment for patients with community-acquired pneumonia.

The assortment of major antimicrobial drugs was studied according to the «Pharmstandard» system of the «Morion» company. Also, the research used data of medical and technological documentation of Ukraine, Great Britain, USA.

Current the Unified Protocol for the provision of medical care to adult patients with community-acquired pneumonia and the State Medicines Directive offer almost identical antimicrobial drugs and differ only in those that do not have a proof-based basis. Leading international sources recommend a smaller number of drugs whose trade names are sufficient in the domestic market, and pharmacological properties suggest a rational pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia when using them.

Medical and technological documents offer for pharmacotherapy of patients with community-acquired pneumonia more than 20 preparations with more than 500 product names mainly present on the domestic market; in foreign directions a number of drugs (cefaclor, flucloxacillin, temocylin, piperacillin, colistin) are recommended, which are not in the domestic documentation, whose pharmacological properties and price range are rational to have for treatment of patients with community-acquired pneumonia.

Електронна адреса для листування з авторами: ph-ecopot@nuph.edu.ua

(Яковлева Л. В.)

М. В. ЛЕЛЕКА¹, (<https://orcid.org/0000-0002-7364-5614>) канд. фарм. наук, доцент,
Л. Л. ДАВТЯН¹, (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>) д-р фарм. наук, проф.,
О. М. ЗАЛІСЬКА², (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>) д-р фарм. наук, проф.,
С. Ю. КИТ³, (<https://orcid.org/0000-0001-7252-1081>)

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня

ВИКОРИСТАННЯ ІНТЕГРОВАНОГО ЧАСТОТНОГО АВС/VEN-АНАЛІЗУ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

Ключові слова: інтегрований частотний АВС/VEN-аналіз, лікарські засоби, грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, стаціонарне лікування

M. V. LELEKA¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-5614>),
L. L. DAVTYAN¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>),
O. M. ZALISKA² (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
S. Yu. KIT³ (<https://orcid.org/0000-0001-7252-1081>)

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University

³ Lviv Regional Infectious Clinical Hospital

THE USE OF INTEGRATED FREQUENCY ABC/VEN-ANALYSIS OF APPLICATION OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ITS COMPLICATIONS IN THE HOSPITAL

Key words: integrated frequency ABC/VEN-analysis, medicines, influenza, acute respiratory infections, inpatient treatment

Проблема обмеженості та раціонального використання фінансових ресурсів у системі охорони здоров'я є актуальною в усьому світі. Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції викликають багато дискусій щодо лікування та профілактики захворювання. Сучасна класифікація включає чотири види захворювань: 1) Influenza-like illness (ILI) – грипоподібні захворювання; 2) Acute respiratory infection (ARI) – гострі респіраторні інфекції; 3) Severe acute respiratory infections (SARI) – важкі гострі респіраторні інфекції; 4) Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) – тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС). [1, 2].

Щороку виникають епідемії грипу, а рідше – пандемії. Небезпека грипу в його швидкому та широкому розповсюдженні та можливості виникнення ускладнень. Вакцинація від грипу не входить до обов'язкового переліку вакцинацій в Україні та не фінансується з державного бюджету. А поява нових штамів сезонного грипу заставляє розробників вакцин щороку оновлювати склад протигрипозних вакцин [3]. За результатами досліджень в Україні рівень вакцинації від грипу в 2017 р. становив менше 1%. Нині грип є найпоширенішою інфекційною хворобою на земній кулі [4–6]. Під час епідемічних спалахів хворіє до 30–50% населення ураженого регіону, що призводить до значних економічних збитків [7, 8]. Грип небезпечний ускладненнями, які потребують лікування у стаціонарі, тому актуальним є проведення аналізу даних реальної практики призначень лікарських засобів (ЛЗ) пацієнтам, які з важкою формою грипу та його ускладненнями були госпіталізовані.

Метою нашої роботи було здійснити аналіз призначень ЛЗ для лікування грипу та його ускладнень в умовах стаціонару шляхом використання частотного VEN-та АВС-аналіз та їх поєднання у вигляді сукупного інтегрованого аналізу. Таким чином ми отримаємо відповіді на актуальні та проблемні питання системи охорони здоров'я: 1) Чи відповідає якість фармакотерапії певних захворювань чинним

стандартам та клінічним протоколам лікування? 2) На які лікарські засоби було витрачено найбільше коштів, а на які – найменше? 3) Яким чином слід упорядкувати перелік лікарських засобів, що закуповуються даним закладом охорони здоров'я (ЗОЗ) за бюджетні кошти? 4) Які лікарські засоби в першу чергу слід розглянути як претенденти на виключення з переліку на закупівлю за бюджетні кошти? 5) Чи наявна реальна можливість скорочення витрат на фармакотерапію певного захворювання, та яким чином вона може бути реалізована?

З цією метою необхідно визначити кількість коштів (%), що витрачені відповідно на життєво необхідні ЛЗ (препарати групи V) та другорядні (препарати групи N) за Державним формуляром та Національним переліком основних лікарських засобів, частку (%) асортименту ЛЗ групи N, що використовуються в даному відділенні чи ЗОЗ, частоту призначень ЛЗ групи V, частоту призначень дорогих та відповідно дешевих (генеричних) ЛЗ у групі V. [9]

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження була медична документація, що заповнюється лікарями та містить інформацію про лікарські призначення (історії хвороби, листи лікарських призначень).

Методи дослідження: статистичні методи, аналіз даних реальної практики, інтегрований частотний VEN- та ABC-аналіз.

При проведенні клініко-економічного аналізу використання ЛЗ застосовується частотний, VEN- та ABC-аналіз. Частотний аналіз – розподіл ЛЗ за часткою їх призначення в загальній кількості призначень від найбільш до найменш часто призначуваних за певний період. VEN-аналіз – розподіл ЛЗ за ступенем їх значущості для терапії певного захворювання. ABC-аналіз – метод розподілу ЛЗ за часткою витрат у загальній структурі витрат на фармакотерапію від найбільш затратних до найменш затратних відповідно до їх фактичного використання за певний період [9].

До категорії «V» згідно з принципами формального VEN-аналізу віднесено ЛЗ, відповідні міжнародні непатентовані назви (МНН) яких наявні в стандарті лікування певного захворювання, а також – у Державному формулярі десятого видання та Національному переліку основних лікарських засобів [10–12].

Результати дослідження та обговорення

Аналіз ЛЗ, що увійшли до групи А, може виявити високовитратні ЛЗ, які можна замінити на більш дешеві аналоги. Крім того зазначимо, що відповідно до п. 1¹ постанови № 333 з 1 січня 2018 р. заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного бюджету, мають закуповувати тільки ЛЗ, що включені до Національного переліку. Однак за умови задоволення в повному обсязі потреби в ЛЗ, зареєстрованих в Україні та включених до Національного переліку, такі заклади можуть закуповувати ЛЗ, що зареєстровані в Україні та не включені до зазначеного переліку. При цьому перевагу потрібно надавати ЛЗ, включеним до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я. [12]

До аналізу даних реальної практики призначень ЛЗ було включено дані 260 медичних карт пацієнтів Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні, які були госпіталізовані у 2016–2017 рр. із діагнозом грип та ГРВІ. Жінки становили – 58,9%, чоловіки 41,1% від загальної кількості пацієнтів. Нами визначено, що середній вік пацієнтів становив 29 років (СІ: 24–34), (мінімальний вік – 1,6 року, максимальний – 68 років). Середня тривалість перебування в стаціонарі 9 днів (СІ: 7,16–10,5) (мінімальна – 1 день максимальна – 20 днів). Отримані дані свідчать про те, що грипом хворіли пацієнти молодого та середнього віку. Для оптимізації аналізу лікарських призначень нами було створено базу даних яка включала інформацію про пацієнта та призначення лікарських засобів. Госпіталізації підлягали пацієнти з важкою та

середньою формою грипу. Серед ускладнень були зареєстровані такі: 1) нейротоксикоз – 5%; 2) енцефалітична реакція – 1%; 3) міалгічний синдром – 1%; 4) бронхіт – 15%; 5) пневмонія – 2%; 6) ларинготрахеїт – 5%; 7) кишкова інфекція – 1%. Було госпіталізовано двох вагітних жінок. Один пацієнт із діагнозом SARS, пневмонією та гепатитом С також перебував на лікуванні. Лікування здійснювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу [10]. Пацієнти одержували такі види медичної допомоги: госпіталізація, діагностика, консультації лікаря та ін. Нами визначено 71 препарат за торговими назвами, які відповідають 69 міжнародним непатентованим назвам. Один пацієнт отримував в середньому 10 найменувань ЛЗ. Величина витрат на лікування залежала від тривалості перебування хворого у стаціонарі.

Для зручності роботи та подальшого проведення аналізу нами була створена база даних у форматі Excel та на її основі створенні таблиці для аналізу даних. За даними первинної таблиці для кожного ЛЗ розраховували частоту призначення та загальний обсяг використання. Для подальшого аналізу на базі первинної таблиці формують вторинну таблицю. З урахуванням ціни одиниці виміру (упакування) кожного окремого ЛЗ, обсягу його використання розраховують витрати на ЛЗ, отримані дані вносили у вторинну таблицю. Для кожної ТН визначається категорія «V» або «N» за протоколом медичної допомоги, Державним формуляром або Національним переліком. До групи N було віднесено ЛЗ, які не входили в жоден з названих переліків. Важливим моментом є визначення ціни на ЛЗ. Для розрахунків ми використовували зареєстровані оптово-відпускні ціни на ЛЗ, доступні на сайті артека.ua.

Частотний ABC/VEN-аналіз було проведено згідно з методичними рекомендаціями «Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі» [9]

Кожний окремий вид аналізу (частотний, VEN- ABC- та інтегрований частотний/ VEN/ABC-аналіз) здійснювали за допомогою використання можливостей електронних таблиць Excel.

Загальна кількість торгових найменувань ЛЗ – 71.

У табл. 1 ми наводимо перелік найменувань ЛЗ групи А та групи В.

Т а б л и ц я 1

Результати частотного ABC/VEN-аналізу лікарських засобів (група А та група В)

Назва препарату	Частка призначень, %	Частка хворих, %	Витрати	Частка витрат, %	ABC-аналіз	VEN-клас
1. Реосорбілакт 200мл	14	85	22 373,04	19	A	V
2. Тигацил 100,0 (50 мг)	Менше 1	3	21 605,52	19	A	V
3. Ксилат 200 мл	5	28	11 178,44	10	A	V
4. Максіцин	2	10	7 801,00	7	A	V
5. Роменем 1,0	1	5	7 693,80	7	A	V
6. Тівортин	2	13	4 794,93	4	A	V
7. Мельдоній 5 мл № 10	4	25	3 975,00	3	A	N
8. Амікацин 0,5	1	8	3 696,00	3	A	V
9. Тіактам 500,0	Менше 1	3	3 500,00	3	A	V
10. Трімек 1,0	2	13	3 326,40	3	A	V
11. Дексон амп № 25	1	8	3 054,60	3	B	V
12. Грипцитрон форте № 10	1	8	2 361,80	2	B	N
13. Глюкоза 5% 200	11	65	1 966,20	2	B	N
14. Цефоперазон 1,0	Менше 1	3	1 650,00	1	B	V
15. Гепарин 25000 5 мл	13	75	1 590,00	1	B	V
16. Інсулін	5	28	1 375,00	1	B	V
17. меронем 100 мг	Менше 1	3	1 171,48	1	B	V
18. Натр хлор 0,9% 200 мл	15	88	1 124,35	1	B	V

Назва препарату	Частка призначень, %	Частка хворих, %	Витрати	Частка витрат, %	АВС-аналіз	VEN-клас
19. Рінгера р-н	2	13	988,00	1	B	V
20. Таміфлю 75 мг	1	8	930,84	1	B	V
21. Лефлосин 750 мг в/в 100 мл	1	5	899,00	1	B	V
22. Ротацеф	Менше 1	3	885,72	1	B	V
23. Глюкосол 200мл	2	10	832,00	1	B	V
24. Реленза 10 мг вдихати	Менше 1	3	720,00	1	B	N

Результати АВС-аналізу (частка витрат на кожен ЛЗ) наведено на рис. 1. Як впливає з рис. 1 та табл. 1, лідерами є реосорбілакт та тигацил з часткою витрат 19%.

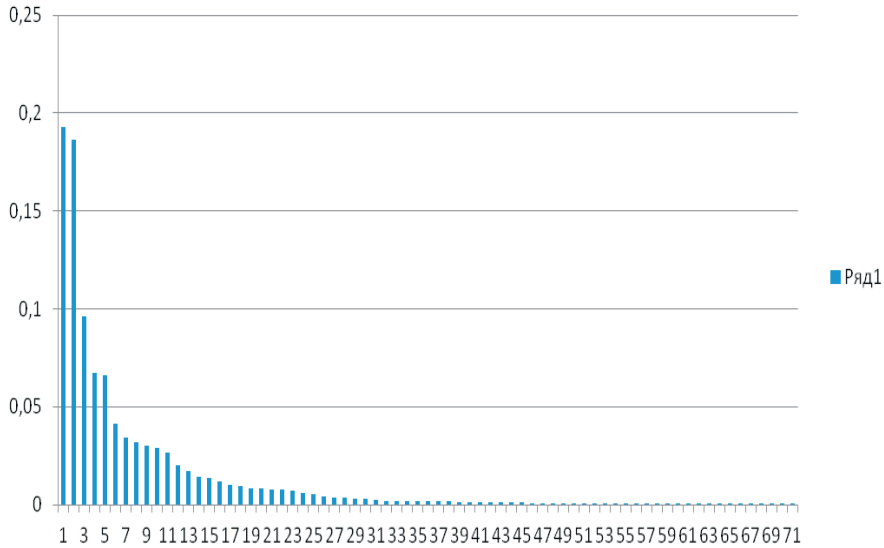


Рис. 1. Результати АВС-аналізу (ряд 1 – частка витрат)

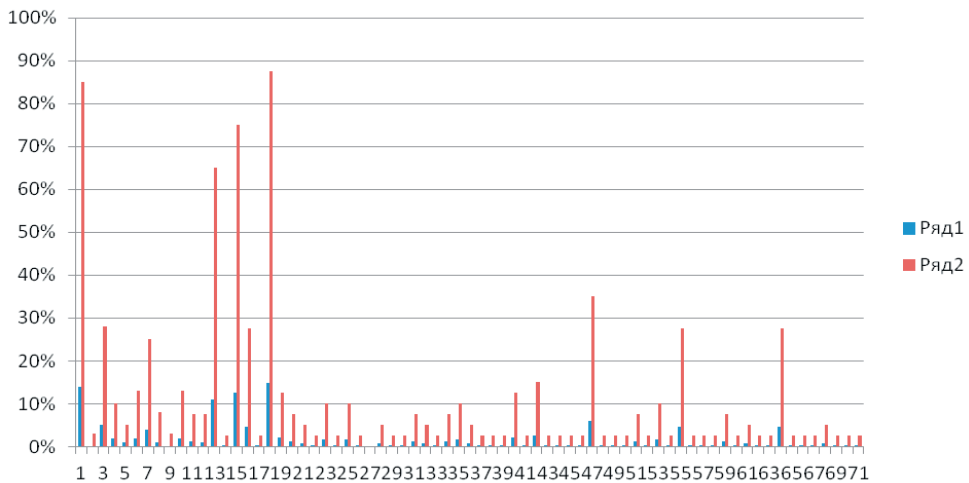


Рис. 2. Результати частотного аналізу (ряд 1 – частка призначень, %; ряд 2 – частка хворих, %)

Нами визначено кореляцію між частотою призначень препаратів (%) та питомою вагою витрат (%). Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) становить 0,35, що говорить про низьку силу кореляційного зв'язку.

Нами визначено t-критерій для оцінки статистичної значущості ($p < 0,05$) кореляційного зв'язку: t-критерій дорівнює 0,73 при критичному 1,994. Тобто ми можемо зробити висновок, що зв'язок між частотою призначень та витратами на ЛЗ являється статистично не значущим.

Наступним кроком було проведення інтегрованого частотного/VEN/ABC-аналізу.

Т а б л и ц я 2

Результати інтегрованого частотного/VEN/ABC-аналізу використання лікарських засобів при лікуванні ускладнень грипу та ГРВІ

Група	Частка призначень кожної категорії ЛЗ (призначень/%)		Частка ЛЗ кожної категорії за кількістю (n/%)		Частка витрат на кожну категорію ЛЗ (V і N), (грн./%)	
	V	N	V	N	V	N
A	66/86,8	10/13,2	9/90	1/10	85 969,13/74	3 975/26
B	96/76	30/24	11/78,6	3/21,4	14 500,99/74,2	5 048,7/25,8
C	38/34,5	72/65,5	21/44,7	26/55,3	2 724,23/42,13	3 741,26/57,87
Всього	200/64,1	112/35,9	41/57,7	30/42,3	103 194,35/88,99 – V	12 764,26/11 – N

Загальна кількість призначень ЛЗ – 312. Група А включає 76 призначень ЛЗ, з них категорія V – 66 призначень (86,8%), група В – 126 призначень, з яких категорія V становить 96 призначень (76%), група С – 110 призначень ЛЗ, з яких категорія V становить 38 призначень або 34,5%. Серед загальної кількості призначень категорія V становить 200 призначень ЛЗ або 64,1%. (табл. 2)

Лідером поведеного аналізу є реосорбілакт. Частка хворих, яким він призначався становить 85% (рис. 2). Частка призначень серед загальної кількості призначень становить 14%, частка витрат на реосорбілакт становить 19%. Результати ABC-аналізу, наведеного у табл. 1, висвітлюють той факт, що лєвова частка витрат приходить на один лікарський засіб (Тигацил, міжнародна непатентована назва (МНН) тайгециклін), який призначався одному пацієнту (частка витрат на нього становить 19% і це пов'язано з його високою вартістю. Ми дослідили також, що тигацил входить також до Британського національного формуляру, що доводить доцільність його використання. У випадку частотного аналізу ЛЗ для лікування грипу та його ускладнень необхідний комплексний підхід, оскільки ЛЗ відносяться до широкого ряду фармакотерапевтичних груп: тобто хворий, якому був призначений тигацил – це пенсіонер, який знаходився у стаціонарі протягом 14 днів з важкою формою грипу (з діагнозом тяжкий гострий респіраторний синдром, пневмонія, гепатит С). Для нього також була проведена полімеразна реакція. Необхідно відмітити, що в його листку призначень крім інших препаратів були присутні ще два антибіотики – тіактам та максицин, а також протівірусний препарат, інгібітор нейрамінідази таміфлю.

Загальна кількість найменувань ЛЗ – 71. У групу А входить 10 найменувань, групу В – 14 найменувань, групу С – 47 торгових назв лікарських засобів. Серед загальної кількості найменувань (71) категорія V становить 41 найменування або 57,7%. Категорія N складає 30 найменувань ЛЗ або 42,3%.

Загальна сума витрат на ЛЗ становить 115 958,61 грн. Частка витрат на препарати категорії V становить 88,99% або 103 194,35 грн.

Аналіз у кожній групі показав, що в групі А загальна кількість призначень – 76. За результатами частотного аналізу бачимо, що частка ЛЗ категорії V становить 86,8% (66 призначень).

Частка призначень категорії V в групі А становить 90%. Тобто в групу А входить десять найменувань ЛЗ. Усі вони, за виключенням одного входять до Національного формуляру десятого видання чи Національного переліку основних лікарських засобів.

Єдиний ЛЗ з групи А, який не входить до НФ та Національного переліку основних лікарських засобів – це мельдоній. Хоча частота призначень мельдонію 25% серед усіх пацієнтів та частота призначень у загальній кількості призначень становить 4%.

Частка витрат на препарати категорії V в групі А становить 74% (або 85 969,13 грн.)

Аналіз у кожній групі показав, що в групі В загальна кількість ЛЗ – 14, а кількість призначень – 126. За результатами частотного аналізу бачимо, що частка ЛЗ категорії V становить 78,6% (11 найменувань ЛЗ), кількість призначень – 96 (76%). Лише три найменування ЛЗ з групи В, не входять до НФ та Національного переліку основних лікарських засобів.

Загальна сума витрат на ЛЗ Групи В становить 19 548,99 грн. Частка витрат на препарати категорії V в групі В становить 74,18%, або 14 500,99 грн.

Аналіз у кожній групі показав, що в групі С загальна кількість призначень – 110. За результатами частотного аналізу бачимо, що частка ЛЗ категорії V в групі С становить 34,5% (38 призначень). 72 призначення ЛЗ з групи С не входять до Державного формуляру та Національного переліку основних лікарських засобів.

Загальна сума витрат на ЛЗ Групи С становить 6 465,49 грн. Частка витрат на препарати категорії V в групі С становить 42,13% або 2 724,23 грн.

Ми проаналізували частоту призначень протівірусних засобів та антибіотиків. Серед протівірусних засобів було використано таміфлю та реленза, що відповідає стандартам лікування [10–12]. Частка призначення таміфлю – 1%, реленза – менше одного відсотка. Низький відсоток призначення пояснюється тим, що лише ті хворі, для яких було проведено полімеразну ланцюгову реакцію і підтверджено наявність вірусу грипу, отримували для лікування озельтамівір або занамівір. Сучасний рівень діагностики, який проводиться в даному ЗОЗ також сприяє економному та раціональному використанню коштів.

Необхідно провести аналіз використання антибіотиків, які були призначені хворим з ускладненнями грипу. Усього було призначено 14 найменувань антибіотиків. Десять найменувань з чотирнадцяти входять у групу А та В проведеного АВС-аналізу (табл. 1). Частка витрат на антибіотики становить 46% від загальної суми витрат. Ми також проаналізували, що усі найменування антибіотиків входять до категорії препаратів V – життєво необхідні.

Отже, переважну частину лікарських призначень складають препарати категорії V, це свідчить про обґрунтованість фармакотерапії – її відповідність чинним стандартам та протоколам лікування, Державному формуляру та Національному переліку лікарських засобів.

Відповідно до АТС-класифікації встановлено розподіл ЛЗ за частотою призначень. Встановлено, що досліджувані лікарські засоби відносяться до десяти груп. Найвища частота призначень припадає на ЛЗ групи J – протимікробні засоби системного застосування, R – засоби, що діють на респіраторну систему, B – засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Оскільки спеціалізованої медичної допомоги потребували хворі, які крім грипу та ГРВІ мали ще супутні захворювання та ускладнення, то нами в майбутньому буде проведено детальний аналіз використання ЛЗ по АТС-групах, щоб визначити, які саме ЛЗ в першу чергу слід розглянути як претенденти на виключення з переліку на закупівлю за бюджетні кошти. Частка призначень ЛЗ категорії N становить 35,9%, отже фармакотерапія потребує подальшої стандартизації.

Висновки

1. Результати VEN-аналізу свідчать, що частка призначень ЛЗ категорії V становить 64,1%, а категорії N – 35,9%, отже фармакотерапія потребує подальшої стандартизації.

2. Найбільше коштів було витрачено на ЛЗ, які відносяться до життєво необхідних. Аналізуючи результати частотного, VEN- і ABC-аналізу ми бачимо, що лідером призначень є реосорбілакт (частка витрат становить 19%; частота призначень – 14%; частка пацієнтів, яким він був призначений – 85%). За ним слідує високовартісний антибіотик тигацил, далі – ксилат (частка витрат становить 10%, частота призначень – 5%, частка хворих – 28%).

3. Аналіз використання найбільш витратних ЛЗ показав, що витрати на антибіотик тигацил, який був використаний лише для одного хворого, становлять 19% від загальної суми витрат.

4. Таким чином, наявна реальна можливість скорочення витрат на фармакотерапію грипу та його ускладнень шляхом заміни високовартісних антибіотиків на більш дешеві антибіотики.

5. Даючи відповідь на запитання, чи використовуються основні кошти на необхідні та важливі ЛЗ, ми бачимо, що частка витрат на препарати категорії V становить 88,99%, тобто спостерігається раціональне використання коштів.

Список використаної літератури

1. Нормативно-директивні документи ВООЗ. – Режим доступу: [http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/]

2. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100329_3.html]

3. *Grohskopf L. A., Sokolow L. Z., Broder K. R. et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2018–19 Influenza Season // *Recommendations and Reports.* – 2018. – N 67 (3). – P. 1–20. Режим доступу: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.htm?s_cid=rr6703a1_w]

4. *Kovács G., Kaló Z., Jahnz-Rozyk K. et al.* Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2014. – V. 10 (2). – P. 428–440. <https://doi.org/10.4161/hv.26886>

5. EU-Council (2009). Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Official Journal of the European Union [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009H1019>]

6. WHO-Europe (2012). Overview of sentinel systems for hospitalized severe acute respiratory infections (SARI) presented in the weekly EuroFlu surveillance bulletin [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/186863/Overview-of-SARI-Surveillance-Systems-final.pdf]

7. *Fiore A. E., Fry A., Shay D. et al.* Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm. Rep.* – 2011. – N 60 (1). – P. 1–24.

8. *Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–summary // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2011. – N 17, Suppl. 6. – P. 1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>

9. *Морозов А. М., Яковлева Л. В., Бездітко Н. В. та ін.* Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи). – Харків: Вид-во НФаУ, 2012. – 59 с.

10. Наказ від 16 липня 2014 р. № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях»

11. Наказ МОЗ України від 10. 05. 2018 р. № 868 «Про затвердження десятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/1/5050-dn_20180510_868.pdf

12. Національний перелік основних лікарських засобів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України № 1081 від 13. 12. 2017 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf

References

1. Regulatory and legislative documents WHO. – Access [http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/]
2. Normativno-dyrectyvni document MOZ Ukrainu [Regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine]. – Access: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20100329_3.html]
3. *Grohskopf L. A., Sokolow L. Z., Broder K. R. et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2018–19 Influenza Season // Recommendations and Reports. – 2018. – N 67 (3). – P. 1–20. Access: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6703a1.htm?s_cid=rr6703a1_w]
4. *Kovács G., Kaló Z., Jahnz-Rozyk K. et al.* Medical and economic burden of influenza in the elderly population in central and eastern European countries // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2014. – V. 10 (2). – P. 428–440. <https://doi.org/10.4161/hv.26886>
5. EU-Council (2009). Council recommendation of 22 December 2009 on seasonal influenza vaccination (2009/1019/EU). Official Journal of the European Union. – Access: [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009H1019>]
6. WHO-Europe (2012). Overview of sentinel systems for hospitalized severe acute respiratory infections (SARI) presented in the weekly EuroFlu surveillance bulletin. – Access: [http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/186863/Overview-of-SARI-Surveillance-Systems-final.pdf]
7. *Fiore A. E., Fry A., Shay D. et al.* Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm. Rep. – 2011. – N 60 (1). – P. 1–24.
8. *Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–summary// Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – N 17, Suppl. 6. – P. 1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
9. *Morozov A. M., Yakovleva L. V., Besditko N. V. et al.* Metodichni rekomendacii z ocincu clinichnoi ta ekonomichnoi docilnosti vucorustannia likarskukh zasobiv v licuvalno-profilactuchnomu zacladi (suprovid formularnoi sustemu) [Methodical recommendations for assessing the clinical and economic feasibility of the use of drugs in the health care institution (support of the formular system)]. – Kharkiv: NPhU, 2012. – 59 s.
10. Nakaz Ministerstva Okhoronu Zdorovia Ukrainu vid 16. 07. 2014 № 499. «Pro zatverdzenia ta vprovadzhenia meduco-tekhnichnoi documentacii zi standartusacii meduco-tekhnichnoi dopomohu pru grupi ta gostrukh respiratornukh virusnukh infecciyzkh». [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated July 16, 2014 N 499. About the approval and implementation of medical-technological documents on the standardization of medical care for influenza and acute respiratory infections]
11. Nakaz Ministerstva Okhoronu Zdorovia Ukrainu vid 10. 05. 2018 № 868 Pro zatverdzenia Desiatogo vupusku Derzhavnogo Formulara licarskukh zasobiv ta zabezpechennia jogo dostupnosti. [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10th of May, 2018 p. No. 868 «On Approval of the Tenth Issue of the State Form of Medicines and Making it Accessible»] [Electronic Resource]. – Access: http://moz.gov.ua/uploads/1/5050-dn_20180510_868.pdf
12. Nacionalnuy perelik osnovnukh likarskukh zasobiv, zatverdzenyuy Postanovoju Cabinetu Ministriv Ukrainu № 1081 vid 13.12.2017. [National List of Essential Medicines, approved by the Cabinet of Ministers of Ukraine № 1081], dated 13.12.2017. – Access: [http://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf]

Надійшла до редакції 29 січня 2019 р.
Прийнято до друку 14 березня 2019 р.

М. В. Лелека¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-5614>),
Л. Л. Давтян¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>),
О. М. Заліська² (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
С. Ю. Кіт³ (<https://orcid.org/0000-0001-7252-1081>)

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, м. Київ

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня

ВИКОРИСТАННЯ ІНТЕГРОВАНОГО ЧАСТОТНОГО АВС/VEN-АНАЛІЗУ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРИПУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

Ключові слова: інтегрований частотний АВС/VEN-аналіз, лікарські засоби, грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, стаціонарне лікування

А Н О Т А Ц І Я

Проблема обмеженості та раціонального використання фінансових ресурсів у системі охорони здоров'я є актуальною у всьому світі. Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції викликають багато дискусій щодо лікування та профілактики захворювання.

Мета роботи – провести аналіз даних реальної практики призначень пацієнтам, які з важкою формою грипу та його ускладненнями були госпіталізовані в стаціонар Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні.

До аналізу даних реальної практики призначень було включено дані 260 медичних карт пацієнтів Львівської обласної інфекційної клінічної лікарні, яких було госпіталізовано у 2016–2017 рр. із діагнозом грип та ГРВІ. Нами використовувались статистичні методи, аналіз даних реальної практики, інтегрований частотний АВС/VEN-аналіз.

Результати VEN аналізу свідчать, що в даному відділенні фармакотерапія відповідає чинним протоколам медичної допомоги. Аналізуючи результати частотного, VEN- і АВС-аналізу ми бачимо, що: лідером призначень є реосорбілакт (частка витрат становить 19%, частота призначень – 14%, відсоток пацієнтів, яким він був призначений становить 85%). За ним слідує високовартісний антибіотик тигацил, далі – ксилат (частка витрат становить 10%, частота призначень – 5%, частка хворих – 28%). Даючи відповідь на запитання чи використовуються основні кошти на необхідні та важливі ЛЗ ми бачимо, що частка витрат на препарати категорії V становить 88,99%, тобто спостерігається раціональне використання коштів. Аналізуючи частоту використання найбільш витратних ЛЗ (витрати на антибіотики становлять 46% від загальної суми витрат на ЛЗ) буде доцільно вивчити можливість замінити на більш дешеві аналоги.

У загальному проведена фармакотерапія з клінічної та економічної точок зору є раціональною, однак потребує подальшої стандартизації, а проведений аналіз показує можливі шляхи її оптимізації та нагадує нам наскільки небезпечними є ускладнення грипу, і які ресурси необхідні для їх лікування.

М. В. Лелека¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-5614>),
Л. Л. Давтян¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>),
О. Н. Заліська² (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
С. Ю. Кіт³ (<https://orcid.org/0000-0001-7252-1081>)

¹ Національная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

³ Львовская областная клиническая инфекционная больница

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОГО ЧАСТОТНОГО АВС/VEN-АНАЛИЗА НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Ключевые слова: интегрированный частотный АВС/VEN анализ, лекарственные средства, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, стационарное лечение

А Н Н О Т А Ц И Я

Проблема ограниченности и рационального использования финансовых ресурсов в системе здравоохранения является актуальной во всем мире. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции вызывают много дискуссий по лечению и профилактике заболевания.

Цель – провести анализ данных реальной практики назначений пациентам с тяжелой формой гриппа и его осложнениями, которые были госпитализированы в стационар Львовской областной инфекционной клинической больницы.

Для анализа данных реальной практики назначений были включены данные 260 медицинских карт пациентов Львовской областной инфекционной клинической больницы, которые были госпитализированы

в 2016–2017 годах с диагнозом грипп и ОРВИ. Нами использовались статистические методы, анализ данных реальной практики, интегрированный частотный ABC/VEN-анализ.

Результаты VEN анализа свидетельствуют, что в данном отделении фармакотерапия соответствует действующим протоколам оказания медицинской помощи. Анализируя результаты частотного, VEN- и ABC-анализа мы видим, что лидером назначений является реосорбиллакт (доля расходов составляет 19%, частота назначений – 14%, процент пациентов, которым он был назначен – 85%). За ним следует антибиотик тигацил, у которого очень высокая стоимость, далее – Ксилат (доля расходов составляет 10%, частота назначений – 5%, доля больных – 28%). Отвечая на вопрос, используются ли основные средства на необходимые и важные ЛС мы видим, что доля расходов на препараты категории V (жизненнонеобходимые) составляет 88,99%, то есть наблюдается рациональное использование средств. Анализируя частоту использования наиболее затратных ЛС (расходы на антибиотики составляют 46% от общей суммы расходов на ЛС) будет целесообразно изучить возможность заменить на более дешевые аналоги.

В общем проведенная фармакотерапия с клинической и экономической точек зрения является рациональной, однако требует дальнейшей стандартизации, а проведенный анализ показывает возможные пути ее оптимизации и напоминает нам насколько опасны осложнения гриппа, и какие ресурсы необходимы для их лечения.

M. V. Leleka¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-5614>),

L. L. Davtyan¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>),

O. M. Zaliska² (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

S. Yu. Kit³ (<https://orcid.org/0000-0001-7252-1081>)

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv*

² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

³ *Lviv Regional Infectious Clinical Hospital*

THE USE OF INTEGRATED FREQUENCY ABC/VEN-ANALYSIS OF APPLICATION OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF INFLUENZA AND ITS COMPLICATIONS IN THE HOSPITAL

Key words: integrated frequency ABC/VEN-analysis, medicines, influenza, acute respiratory infections, inpatient treatment

A B S T R A C T

The problem of limiting and rational use of funds in the health care system is relevant worldwide. Influenza and acute respiratory viral infections are cause of a lot of discussion about the treatment and prevention of the disease.

The aim of the work – to conduct an analysis of the data of the actual practice of appointment for patients with severe forms of influenza and its complications that were hospitalized at the hospital of the Lviv Regional Infectious Diseases Clinical Hospital.

For the analysis of data of real practice of appointments were included data of 260 medical cards of patients of the Lviv Regional Infectious Clinical Hospital, which were hospitalized in 2016–2017 years with the diagnosis of influenza and SARI. We used statistical methods, real world evidence analysis, integrated frequency ABC/VEN analysis.

The results of the VEN analysis indicate that in this department pharmacotherapy performs according to the current Protocols for medical care. Integrated frequency, VEN and ABC analysis showed that the leader of applications is Reosorbilact (the rate of expenses is 19%, the frequency of applications – 14%, the percentage of patients to whom it was appointed is 85%). Very expensive antibiotic Tigacil followed them, the next medicines in this list – Xylat (a rate of expenses 10%, a frequency of applications is 5%, a share of patients – 28%). By answering the question about use the funds for important and vitally necessary medication, we can see that the rate of expenses for medicines of category V is 88.99%, it means that there is a rational use of funds. Analyzing the frequency of using the most expensive drugs (the cost of antibiotics is 46% of the total cost of drugs), it would be advisable to study the possibility of replacing it with cheaper counterparts.

In general, pharmacological therapy is clinically and economically viable, but requires further standardization, and the analysis shows possible ways to optimize it, and reminds us how dangerous are the complications of the influenza, and which resources are needed for their treatment.

Електронна адреса для листування з авторами: lelekatariya@gmail.com

(Лелека М. В.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.254:547.784].076

DOI: 10.32352/0367-3057.2.19.06

I. В. ДРАПАК (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>), канд. фарм. наук, доцент
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА QSAR-АНАЛІЗ N-(1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДУ

Ключові слова: N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді алканкарбонових кислот, синтез, діуретична активність, QSAR-аналіз

I. V. DRAPAK (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SYNTHESIS, DIURETIC ACTIVITY RESEARCH AND QSAR-ANALYSIS OF N-(1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)SUBSTITUTED AMIDES OF ALKANECARBOXYLIC ACIDS

Key words: N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, synthesis, diuretic activity, QSAR-analysis

Діуретики – це ефективні препарати, що мають широке застосування в медицині. Зокрема діуретики займають провідне місце в лікуванні серцевої недостатності і артеріальної гіпертензії [1]. Проте, не зважаючи на високу ефективність, більшість сечогінних засобів проявляють небажані побічні ефекти: порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія), метаболічні порушення, порушення слуху, втрата апетиту, зміна смакових відчуттів та ін. [2, 3], що обмежують їх застосування в медицині та спонукають до пошуку нових більш ефективних діуретичних препаратів. Похідні 1,3,4-тіадіазолу мають широкий спектр фармакологічної дії: протипухлинна, анальгезуюча, протизапальна, анксиолітична, антимікробна, протівірусна, протисудомна [4]. Похідне тіадіазолу ацетозоламід – відомий діуретик. За механізмом дії – інгібітор карбоангідрази, був введений в клінічну практику як ефективний діуретик, який лужнить і збільшує вироблення сечі [5]. Тому пошук діуретиків в цьому ряду та встановлення кількісних залежностей «структура–активність» (QSAR) є доцільним.

Метою роботи був синтез N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, дослідження їх діуретичної активності та QSAR-аналіз.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонового ряду, які одержано взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами. Схему синтезу наведено на рисунку. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР ¹H-спектроскопію та елементний аналіз. Спектри ЯМР ¹H знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник – ДМСО-D6, стандарт – тетраметилсилан.

Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук за методом Є. Б. Берхіна [6] проведено на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом ст. наук. співроб. Нектегаєва І. О.

Дослідження зв'язку «структура–активність» здійснювали шляхом розрахунку параметрів їх молекулярної будови – молекулярних дескрипторів та побудови моделей кількісної залежності діуретичної активності сполук від обчислених дескрипторів.

З використанням програмного пакета HyperChem 7.5 проводили молекулярне моделювання структур досліджуваних сполук методами молекулярної механіки MM+ та напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 і розрахунок молекулярних дескрипторів [7].

© I. В. Драпак, 2019

QSAR-моделі були отримані за допомогою програми BuildQSAR [8]. Побудову QSAR-моделей проводили за методикою GA-MLRA (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [9, 10].

Результати дослідження та обговорення

Загальна методика одержання похідних *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. В конічній колбі розчиняють при нагріванні в безводному діоксані 5 ммоль 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу (5-метилъне похідне розчиняється в безводному диметилформаміді з додаванням безводного діоксану), охолоджують до 80 °С, додають 5ммоль 3-етиламіну і при перемішуванні додають поступово розчин 5,5 ммоль ацетил-(пропіоніл-, бутирил-, або ізобутирил)хлориду в безводному діоксані, нагрівають 10 хв при температурі 90 °С, періодично перемішуючи, охолоджують, розводять водою, підкислюючи розведеною хлоридною кислотою, перекристалізують з ацетатної кислоти або з розведеної ацетатної кислоти (ацетатна кислота–вода 2:1 для ізобутироїлпохідних). У табл. 1 наведено структурні особливості, температуру плавлення та вихід синтезованих сполук – *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот.

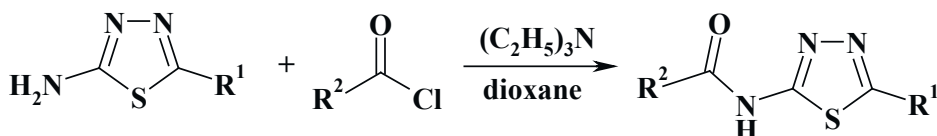
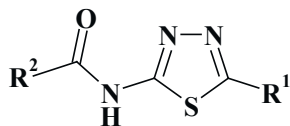


Рис. Схема синтезу *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот



Сполука№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід, %	T _{пл} , °С
1	CH ₃	CH ₃	C ₅ H ₇ N ₃ OS	69,6	> 260
2	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₃ N ₃ OS	69,3	182–183
3	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	C ₈ H ₁₃ N ₃ OS	66,3	186–187
4	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₉ N ₃ OS	98,6	258–260
5	CH ₃ (CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₅ N ₃ OS	88,5	163–164
6	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₅ N ₃ OS	90,3	179–180
7	CH ₃	C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS	80,6	237–239
8	CH ₃ (CH ₂) ₃	C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS	75,9	157–158
9	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	C ₃ H ₇	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS	80,6	155–156
10	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS	74,7	227–228
11	CH ₃ (CH ₂) ₃	(CH ₃) ₂ CH	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS	92,9	105–106
12	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	(CH ₃) ₂ CH	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ OS	98,1	125–127

Склад і структуру синтезованих сполук підтверджено ЯМР¹ Н-спектроскопією та елементним аналізом.

N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-ацетамід **1** ¹H NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ, ppm: 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.58 (s, 3H, CH₃), 12.27 (s, 1H, NH). Вирахувано, C₅H₇N₃OS %: С, 38.20; Н, 4.49; N, 26.73.

Знайдено,%: С, 38.34; Н, 4.58; N, 26.91.

N-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ацетамід **2** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.89 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.30-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.69 (m, 2H, CH_2), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.95 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 12.34 (s, 1H, NH). Вирахувано, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 48.22; H, 6.58; N, 21.09.

Знайдено %: C, 48.41; H, 6.74; N, 21.31.

N-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ацетамід **3** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.92 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz, 2^*CH_3), 1.96-2.02 (m, 1H, CH), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.83 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 12.32 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 48.22; H, 6.58; N, 21.09.

Знайдено %: C, 48.47; H, 6.78; N, 21.28.

N-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **4** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 1.08 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2.45 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2.59 (s, 3H, CH_3), 12.23 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 42.09; H, 5.30; N, 24.54.

Знайдено %: C, 42.31; H, 5.48; N, 24.76.

N-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **5** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.08 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH_3), 1.31-1.36 (m, 2H, CH_2), 1.63-1.68 (m, 2H, CH_2), 2.45 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2), 2.95 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 12.31 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 50.68; H, 7.09; N, 19.70.

Знайдено %: C, 50.89; H, 7.26; N, 19.91.

N-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **6** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.93 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz, 2^*CH_3), 1.09 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 1.97-2.02 (m, 1H, CH), 2.47 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$), 2.85 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 12.21 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 50.68; H, 7.09; N, 19.70.

Знайдено %: C, 50.92; H, 7.28; N, 19.94.

N-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **7** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.88 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.58-1.63 (m, 2H, CH_2), 2.42 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 2.49 (s, 3H, CH_3), 12.30 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 45.39; H, 5.99; N, 22.68.

Знайдено %: C, 45.56; H, 6.12; N, 22.82.

N-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **8** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.87-0.91 (m, 6H, 2^*CH_3), 1.30-1.37 (m, 2H, CH_2), 1.57-1.69 (m, 4H, 2^*CH_2), 2.42 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.95 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 12.35 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.04; H, 7.69; N, 18.67.

N-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **9** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 0.88 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 0.92 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2^*CH_3), 1.57-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.96-2.01 (m, 1H, CH), 2.42 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 2.83 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 12.32 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.08; H, 7.65; N, 18.65.

N-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **10** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$), δ , ppm: 1.10 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, 2^*CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 2.72-2.77 (m, 1H, CH), 12.29 (s, 1H, NH).

Вирахувано, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ %: C, 45.39; H, 5.99; N, 22.68.

Знайдено %: C, 45.62; H, 6.08; N, 22.87.

N-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **11** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ, ppm: 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 1.10 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, 2*CH₃), 1.31-1.36 (m, 2H, CH₂), 1.63-1.69 (m, 2H, CH₂), 2.72-2.77 (m, 1H, CH), 2.95 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 12.33 (s, 1H, NH).

Вирахувано, C₁₀H₁₇N₃OS %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.04; H, 7.72; N, 18.63.

N-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **12** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ, ppm: 0.92 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, 2*CH₃), 1.10 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, 2*CH₃), 1.95-2.00 (m, 1H, CH), 2.72-2.79 (m, 1H, CH), 2.83 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 12.34 (s, 1H, NH).

Вирахувано, C₁₀H₁₇N₃OS %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 52.98; H, 7.62; N, 18.59.

Діуретичну активність вивчали *in vivo* на білих лабораторних нелінійних щурах масою 170–190 г за методом Є. Б. Берхіна [6]. Експериментальних тварин утримували у стандартних умовах віварію згідно з санітарно-гігієнічними нормами на стандартному раціоні та стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [11]. Експериментальні тварини були поділені на 4 групи по 6 тварин у кожній (*n* = 6). Тварини першої групи слугували інтактним контролем і отримували розчинник – воду дистильовану. Тварини другої та третьої групи отримували стандартні діуретики – гідрохлортіазид та ацетазоламід відповідно, які вводили внутрішньошлунково в дозах 25 мг/кг. Тваринам четвертої групи вводили внутрішньошлунково досліджувані речовини в дозі 5 мг/кг. Попередньо тестовані сполуки суспендували з дистильованою водою та вводили з розрахунку 10 мл/кг. Для всіх груп експериментальних тварин було проведено водне навантаження – питну воду об'ємом 5% від маси тіла вводили в шлунок за допомогою металевого зонда. Проби сечі у тварин збирали протягом 24 год. Діуретичну активність досліджуваних речовин оцінювали за їх здатністю змінювати сечовиділення у дослідних групах порівняно з групою інтактного контролю і розраховували у перерахунку на 100 г маси тіла тварин; розрахунок проводили за формулою:

$$V = V_c / m_{\text{тв}} \times 100\%,$$

де *V* – відносний об'єм сечі, мл/100 г;

*V*_с – об'єм сечі, що був виділений кожною твариною за проміжок часу, мл;

*m*_{тв} – маса тіла тварини, г.

Результати проведених експериментальних досліджень діуретичної активності *in vivo* синтезованих сполук та препаратів порівняння наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Діуретична дія синтезованих речовин при внутрішньошлунковому введенні інтактним щурам, (*M* ± *m*, *n* = 6)

Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба	Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба	Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба
1	7,46 ± 0,73 [#]	6	6,76 ± 0,56*	11	4,38 ± 0,71
2	3,79 ± 0,62	7	6,65 ± 0,52*	12	6,54 ± 0,58*
3	6,14 ± 0,68*	8	3,28 ± 0,53	Гідрохлортіазид	5,32 ± 0,59*
4	8,59 ± 0,73 [#]	9	5,04 ± 0,55*	Ацетазоламід	4,90 ± 0,67
5	4,47 ± 0,69	10	8,21 ± 0,68 [#]	Інтактний контроль	3,47 ± 0,53

П р и м і т к и: * – *p* ≤ 0,05; [#] – *p* ≤ 0,001 відносно групи «інтактний контроль».

Сполука **1** збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,14 раза ($p \leq 0,001$), порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,4 раза та ацетазоламідом – в 1,5 раза. Сполука **4** N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза ($p \leq 0,001$), порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Сполуки **6**, **7**, **12** проявили діуретичну активність в 1,9 раза ($p \leq 0,001$) більшу порівняно з інтактним контролем. Сполука **10** в 2,36 раза ($p \leq 0,001$) порівняно з інтактним контролем збільшила діурез, порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,5 раза та ацетазоламідом – в 1,67 раза.

Молекулярне моделювання структур досліджуваних сполук проводили методами молекулярної механіки та напівемпіричними квантово-хімічними методами: методом молекулярної механіки (ММ+) проводили попередню оптимізацію структур і досліджували термодинамічну можливість існування конформерів; на наступному етапі одержані структури піддавали подальшій оптимізації з застосуванням напівемпіричного методу АМ1 з алгоритмом оптимізації за Полаком–Рібієром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å) [7].

Підготовлені структури досліджуваних сполук були використані для розрахунку молекулярних дескрипторів [7]. Було розраховано такі молекулярні дескриптори: коефіцієнт ліпофільності (logP), енергія гідратації (EH), площа поверхні (S), об'єм молекули (V), рефрактивність (R) та поляризованість (P) молекули, загальна енергія (TE), енергія зв'язків (BE), іольована енергія атомів (IAE), електронна енергія (EE), енергія міжатомних взаємодій (CCI), енергія вищої зайнятої та нижчої вакантної орбіталей (HOMO LUMO), дипольний момент (D), теплота утворення (HF), заряд на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу (Ch_S), на атомі Оксигену карбонільної групи (Ch_O), заряди на атомах Нітрогену тіадіазольного циклу (Ch_N₃, Ch_N₄) і амідної групи Ch_N_a, міжатомні відстані (D_S-O), величини валентних кутів між атомами Сульфуру тіадіазольного циклу, Нітрогену амідної групи та Оксигену A_S-N_a-O, та валентні кути між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи A_N₄-O-N_a. Розраховані молекулярні дескриптори наведено в табл. 3.

QSAR. На основі обчислених величин молекулярних дескрипторів і величин діуретичної активності 12 синтезованих сполук проведений QSAR-аналіз.

Побудову математичних QSAR-моделей проводили за GA-MLRA методикою, яка дає змогу вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS) [8–10]. Вибрані моделі в подальшому досліджували на підтвердження адекватності за допомогою коефіцієнта Фішера (F). Для встановлення прогнозуючої здатності QSAR-моделей, що характеризується коефіцієнтом крос-валідації (Q^2), була використана «leave-one-out» методика [10]. Отримані одно-, дво-, та трипараметричні QSAR-моделі залежності діуретичної активності (V) та молекулярних дескрипторів (X_1, X_2, X_3)

$V = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$ наведено в табл. 4. Статистичні дані одержаних одно-, дво- та трипараметричних QSAR-моделей наведено в табл. 5.

При побудові однопараметричних моделей залежності структура–діуретична активність найбільший коефіцієнт кореляції (0,7) одержаний при використанні таких молекулярних дескрипторів як площа та об'єм молекули. Коефіцієнт кореляції збільшується до 0,9 при побудові двопараметричних QSAR-моделей, та до 0,996 при побудові трипараметричних моделей.

Молекулярні дескриптори N-(1,3,4-гіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот

	logP	R	Ch_S	Ch_O	A_S-N _a -O	A_N ₄ -O-N _a	P	EH	S	V	D	TE	BE	IAE	EE	CCI	HOMO	LUMO	HF
1	0.68	39.28	0.551	-0.341	64.87	28.87	15.48	-10.50	314.62	477.03	3.18	-43151	-1666	-41484	-189823	146672	-9.26	-0.61	17.63
2	2.10	53.11	0.556	-0.342	64.73	28.92	20.98	-8.42	415.96	634.74	3.10	-53931	-2511	-51419	-282226	228295	-9.25	-0.58	-2.13
3	2.04	53.06	0.559	-0.343	64.87	28.87	20.98	-8.13	405.58	621.82	3.03	-53928	-2509	-51419	-288114	234185	-9.22	-0.57	0.30
4	1.31	43.91	0.552	-0.339	64.25	29.2	17.32	-10.05	344.00	530.36	3.40	-46743	-1947	-44796	-220238	173494	-9.23	-0.58	11.78
5	2.73	57.74	0.555	-0.340	64.34	29.15	22.82	-7.99	445.67	688.04	3.30	-57524	-2792	-54731	-316313	258789	-9.22	-0.55	-7.97
6	2.66	57.69	0.558	-0.340	64.7	28.9	22.82	-7.71	435.52	675.09	3.40	-57521	-2790	-54731	-322377	264855	-9.19	-0.54	-5.53
7	1.71	48.51	0.549	-0.342	64.46	29.09	19.15	-9.60	381.16	585.29	3.47	-50337	-2229	-48108	-250198	199860	-9.23	-0.58	4.78
8	3.13	62.34	0.560	-0.341	64.18	29.2	24.65	-7.55	482.54	742.28	3.40	-61117	-3074	-58043	-349522	288405	-9.22	-0.55	-14.9
9	3.06	62.29	0.550	-0.340	64.46	29.1	24.65	-7.25	472.37	729.21	3.33	-61115	-3072	-58043	-355811	294695	-9.19	-0.54	-12.5
10	1.87	48.48	0.549	-0.341	64.57	29.08	19.15	-9.41	372.25	576.36	3.45	-50335	-2227	-48108	-255017	204681	-9.21	-0.57	7.16
11	3.29	62.31	0.554	-0.341	64.56	29.07	24.65	-7.37	474.19	733.55	3.36	-61115	-3072	-58043	-354541	293426	-9.20	-0.54	-12.6
12	3.23	62.26	0.557	-0.340	64.78	28.94	24.65	-7.11	464.81	721.00	3.29	-61113	-3069	-58043	-360911	299798	-9.18	-0.53	-10.2

Одно-, дво- і трипараметричні QSAR-моделі: $V = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$

Модель	<i>a</i>	X_1	<i>b</i>	X_2	<i>c</i>	X_3	<i>d</i>
1-1	-0.047	S	-	-	-	-	31.665
1-2	-0.029	V	-	-	-	-	30.559
2-1	-0.655	R	152.829	HOMO	-	-	1455.956
2-2	0.010	BE	152.721	HOMO	-	-	1447.075
2-3	-0.056	V	137.066	HOMO	-	-	1311.240
3-1	69.506	P	0.462	BE	116.768	HOMO	791.192
3-2	-0.492	EH	-0.076	S	131.423	HOMO	1251.084
3-3	0.597	logP	-0.714	R	151.212	HOMO	1442.885
3-4	1.908	logP	-0.072	V	127.572	HOMO	1229.788
3-5	-0.085	S	1.066	D	124.336	HOMO	1189.829
3-6	-0.689	R	83.574	Ch_S	158.639	HOMO	1465.063
3-7	-0.087	S	-0.878	A_S-N-O	129.504	HOMO	1298.603
3-8	-0.085	S	154.029	Ch_O	123.622	HOMO	1239.198
3-9	-0.056	V	1.876	A_N4-O-N	138.148	HOMO	1267.251

Таблиця 5

Статистичні характеристики QSAR-моделей

Модель	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	Q^2	<i>SPRESS</i>	<i>p</i>
1-1	12	0.751	2.413	12.917	0.383	2.869	< 0,0001
1-2	12	0.727	2.508	11.220	0.335	2.980	< 0,0001
2-1	12	0.993	5,026	39,586	0,765	6,103	< 0,0001
2-2	12	0.993	0.460	311.024	0.974	0.627	< 0,0001
2-3	12	0.992	0.496	266.818	0.967	0.698	< 0,0001
3-1	12	0.996	0.383	301.287	0.971	0.696	< 0,0001
3-2	12	0.994	0.455	212.087	0.972	0.689	< 0,0001
3-3	12	0.993	0.486	185.286	0.968	0.735	< 0,0001
3-4	12	0.992	0.500	174.897	0.962	0.794	< 0,0001
3-5	12	0.994	0.455	212.402	0.970	0.702	< 0,0001
3-6	12	0.996	0.377	309.547	0.980	0.577	< 0,0001
3-7	12	0.995	0.422	247.225	0.972	0.681	< 0,0001
3-8	12	0.994	0.446	221.192	0.972	0.688	< 0,0001
3-9	12	0.994	0.452	214.897	0.971	0.701	< 0,0001

Аналіз дво- та трипараметричних QSAR-моделей свідчить, що на величини діуретичної активності досліджуваних сполук найсуттєвіше впливають такі молекулярні властивості: поляризованість, рефрактивність, ліпофільність, зокрема діуретична активність зростає при збільшенні показника logP, зменшенні рефрактивності та збільшенні поляризованості молекули. Зменшення енергії гідратації та збільшення величини дипольного моменту також призводить до зростання діуретичної активності. Розмір молекул також має вплив на прояв діуретичної дії, зокрема діуретична дія зростає при зменшенні площі та об'єму молекули.

Всі двопараметричні і трипараметричні моделі містять значення енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО, збільшенні величин якої сприяє зростанню діуретичної активності досліджуваних сполук. Тобто, діуретична дія сполук зростає

при посиленні їх відновних властивостей. Збільшення заряду Ch_S та Ch_O, зменшення валентного кута A_S-N_a-O та збільшення кута A_N₄-O-N_a також призводить до зростання діуретичної активності.

Одержані QSAR-моделі характеризуються високим рівнем статистичної якості та прогнозуючої здатності.

В и с н о в к и

1. Здійснено синтез 12 сполук із групи N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, структура яких підтверджена ЯМР ¹H-спектроскопією та елементним аналізом.

2. Проведені дослідження діуретичної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені діуретичні властивості, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарати порівняння. Сполука 4 N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід показала найкращу діуретичну дію: збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза, порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Одержані результати діуретичної дії сполук демонструють потенціал пошуку діуретичних агентів серед похідних 1,3,4-тіадіазолу.

3. Здійснено розрахунок молекулярних дескрипторів N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. Аналіз структура–діуретична активність показав найбільший вплив ліпофільності, енергетичних параметрів, просторової будови та розмірів молекули. Причому діуретична активність зростає при збільшенні показника logP, зменшенні рефрактивності, об'єму та площі молекули, збільшенні енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Збільшення заряду на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу та атомі Оксигену карбонільної групи, зменшення кута між атомами Сульфуру, Нітрогену амідної групи та Оксигену та збільшення кута між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи також призводить до зростання діуретичної активності.

4. Одержані QSAR-моделі будуть використані для моделювання і прогнозування активності потенційних діуретиків.

Список використаної літератури

1. *Shah S. U., Anjum S., Littler W. A.* Use of diuretics in cardiovascular disease // *Postgrad. Med. J.* –2004. – V. 80 – P. 271–276. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.010843>

2. *Brater D. C.* Pharmacology of diuretics // *Am. J. Med. Sci.* –2000. – V. 319. – P. 38–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40678-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40678-0)

3. *Радченко О. М.* Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання // *Раціональна фармакотерапія.* – 2016. – № 3 (40). – С. 5–10 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua-issue-article-1588>

4. *Matysiak J.* Biological and Pharmacological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Based Compounds // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2015. – V. 15. – P. 762–775. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519104057>

5. *Claudiu T.* Supuran Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2012. – V. 27, N 6. – P. 759–772. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983>

6. *Берхин Е. Б.* Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // *Хим.-фарм. журн.* – 1977. – Т 11, № 5. –С. 3–11.

7. HyperCube, Inc.: Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>

8. *De Olivera D. B. Gaudio A. C.* Build QSAR: A new computer program for QSAR Studies // *Quant. Struct. – Act. Relat.* – 2000. – V. 19, N 6. – P. 599–560. [https://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B)

9. *Saxena A. K., Prathipati P.* Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // *SAR and QSAR in Environmental Research.* – 2003. –V. 14, N 5–6. – P. 433–445. <https://doi.org/10.1080/10629360310001624015>

10. Hasegawa K., Funatsu K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2000. – V. 11. – P. 189–209. <https://doi.org/10.1080/10629360008033231>

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с. (С. 84–90).

References

1. Shah S. U., Anjum S., Littler W. A. Use of diuretics in cardiovascular disease // Postgrad. Med. J. –2004. – V. 80 – P. 271–276. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.010843>

2. Brater D. C. Pharmacology of diuretics // Am. J. Med. Sci. –2000. – V. 319. – P. 38–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40678-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40678-0)

3. Radchenko O. M. Pobichni efekty diuretychnoyi terapiyi ta shlyahy yih podolannya // Racionalnaya farmakoterapiya. – 2016. – № 3 (40). – S. 5–10 [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://rpht.com.ua/ua-issue-article-1588>

4. Matysiak J. Biological and Pharmacological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Based Compounds // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2015. – V. 15. – P. 762–775. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519104057>

5. Claudiu T. Supuran Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // J. Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 27, N 6. – P. 759–772. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983>

6. Berchin E. B. Metody isucheniya deystviya novykh chimicheskikh soedineniy na funkciyu pochek // Chim.-farm. journal. – 1977. – T 11, № 5. –S. 3–11.

7. HyperCube, Inc.: Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>

8. De Olivera D. B. Gaudio A. C. Build QSAR: A new computer program for QSAR Studies // Quant. Struct. – Act. Relat. – 2000. – V. 19, N 6. – P. 599–560. [https://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B)

9. Saxena A. K., Prathipati P. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2003. –V. 14, N 5–6. – P. 433–445. <https://doi.org/10.1080/10629360310001624015>

10. Hasegawa K., Funatsu K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2000. – V. 11. – P. 189–209. <https://doi.org/10.1080/10629360008033231>

11. Doklinichni doslidjennya likarskykh zasobiv (metod. rekomendaciyi) / Za red. O. V. Stefanova. – К.: Avicena, 2001. – 528 s.(S. 84–90).

Надійшла до редакції 1 лютого 2019 р.

Прийнято до друку 20 лютого 2019 р.

I. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА QSAR-АНАЛІЗ N-(1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДУ

Ключові слова: N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді алканкарбонівих кислот, синтез, діуретична активність, QSAR-аналіз

А Н О Т А Ц І Я

Діуретики – це ефективні препарати, що мають широке застосування в медицині, однак проявляють небажані побічні ефекти. Похідне тіадіазолу ацетозоламід – відомий діуретик. Тому пошук діуретиків в цьому ряду та встановлення кількісних залежностей «структура–активність» (QSAR) є доцільним.

Метою роботи був синтез N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонівих кислот, дослідження їх діуретичної активності та QSAR-аналіз.

Об'єктами дослідження були N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонівих ряду, які одержано взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами. Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук проведено за методом Берхіна. Для розрахунку молекулярних дескрипторів та QSAR-аналізу використовували програми Hyper-Chem і BuildQSAR.

Здійснено синтез 12 N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонівих кислот, структуру яких підтверджено ПМР-спектроскопією та елементним аналізом. Проведені дослідження діуретичної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені діуретичні властивості, а деякі з них

за показниками активності наближаються до або перевищують препарати порівняння. Сполука N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід показала найкращу діуретичну дію: збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза, порівняно з гідрохлортиазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Здійснено розрахунок молекулярних дескрипторів N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. На основі обчислених величин молекулярних дескрипторів і величин діуретичної активності 12 синтезованих сполук проведений QSAR аналіз. Аналіз структура–діуретична активність показав найбільший вплив ліпофільності, енергетичних параметрів, просторової будови та розмірів молекули. Причому діуретична активність зростає при збільшенні показника $\log P$, зменшенні рефрактивності, об'єму та площі молекули, збільшенні енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Збільшення заряду на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу та атомі Оксигену карбонільної групи, зменшення кута між атомами Сульфуру, Нітрогену амідної групи та Оксигену та збільшення кута між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи також призводить до зростання діуретичної активності.

Одержані результати діуретичної дії синтезованих N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот демонструють потенціал пошуку діуретичних агентів серед похідних 1,3,4-тіадіазолу. Одержані QSAR-моделі будуть використані для моделювання і прогнозування активності нових потенційних діуретиків.

И. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И QSAR-АНАЛИЗ N-(1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДА

Ключевые слова: N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщенні амиди алканкарбонових кислот, синтез, діуретическа активність, QSAR-аналіз

А Н Н О Т А Ц И Я

Диуретики – это эффективные препараты, имеющие широкое применение в медицине, но проявляют нежелательные побочные эффекты. Производное тиадиазола ацетозоламид – известный диуретик. Поэтому поиск диуретиков в этом ряду и установление количественных зависимостей «структура–активность» (QSAR) является целесообразным.

Целью работы был синтез N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, исследование их диуретической активности и QSAR-анализ.

Объектами исследования были N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщенні амиды кислот алканкарбонового ряда, полученные взаимодействием 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадіазола с соответствующими ацилхлоридами. Исследование диуретической активности синтезированных соединений проведено по методу Берхина. Для расчета молекулярных дескрипторов и QSAR-анализа использовали программы Nureg-Chem и BuildQSAR.

Осуществлен синтез 12 N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, структура которых подтверждена ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Проведенные исследования диуретической активности показали, что синтезированные соединения обладают выраженными диуретическими свойствами, а некоторые из них по показателям активности аналогичны или превышают препараты сравнения. Соединение N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід продемонстрировало наилучший диуретический эффект: увеличивает суточный диурез у белых крыс по сравнению с интактным контролем в 2,47 раза, по сравнению с гидрохлортиазидом – в 1,6 раза и ацетазоламідом – в 1,75 раза. Осуществлен расчет молекулярных дескрипторов N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. На основе вычисленных величин молекулярных дескрипторов и величин диуретической активности 12 синтезированных соединений проведен QSAR анализ. Анализ структура–диуретическая активность показал наибольшее влияние липофильности, энергетических параметров, пространственного строения и размеров молекулы. Причем диуретическая активность возрастает при увеличении показателя $\log P$, уменьшении рефрактивности, объема и площади молекулы, увеличении энергии высшей занятой молекулярной орбитали. Увеличение заряда на атоме серы тиадіазольного цикла и атоме кислорода карбонильной группы, уменьшение угла между атомами серы, азота амідной группы и кислорода, а также увеличение угла между атомами азота тиадіазольного цикла, кислорода и азота амідной группы тоже приводит к усилению диуретической активности.

Полученные результаты диуретического действия синтезированных N-(1,3,4-тиадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот свидетельствуют о потенциале поиска диуретиков среди производных 1,3,4-тиадіазола. Полученные QSAR-моделі будут использованы для моделирования и прогнозирования активности новых потенциальных диуретиков.

I. V. Drapak (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SYNTHESIS, DIURETIC ACTIVITY RESEARCH AND QSAR-ANALYSIS OF N-(1,3,4-THIA DIAZOL-2-IL)SUBSTITUTED AMIDES OF ALKANECARBOXYLIC ACIDS

Key words: N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, synthesis, diuretic activity, QSAR-analysis

A B S T R A C T

Diuretics are effective drugs that are widely used in medicine, but have unwanted side effects. The derivative of thiadiazole – acetazolamide is a known diuretic. Therefore, the search for diuretics in this series and the establishment of quantitative «structure–activity» (QSAR) dependencies is appropriate.

The aim of the work was to synthesis N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted alkanes of alkanecarboxylic acids, study their diuretic activity, and QSAR analysis.

The objects of the study were N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted alkanes of alkanecarboxylic acids, obtained by the interaction of 2-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazole with the corresponding acylchlorides. Investigation of diuretic activity of synthesized compounds was carried out by the method of Berchin. Hyper-Chem and BuildQSAR software were used for calculation of molecular descriptors and QSAR-models.

Synthesis of 12 N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, the structure of which was confirmed by PMR spectroscopy and elemental analysis. Studies of diuretic activity showed that the synthesized compounds had pronounced diuretic properties, and some of them according to activity indicators were approaching or exceeding comparative preparations. Compound N-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)propionamide showed the best diuretic effect: increased daily diuresis in white rats, in comparison with intact control, in 2.47 times ($p \leq 0,001$), in comparison with hydrochlorothiazide was in 1,6 times and acetazolamide was 1,75 times. The calculation of the molecular descriptors of N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids was conducted. Based on the calculated values of molecular descriptors and diuretic activity values of 12 synthesized compounds, a QSAR analysis was performed. Analysis of structure-diuretic activity showed the greatest influence of lipophilicity, energy parameters, spatial structure and size of the molecule. Moreover, diuretic activity increases with increasing logP, decreasing the refractive, volume and area of the molecule, increasing the energy of the higher occupied molecular orbital. Increasing the charge on the Sulfur atom of the thiadiazole ring and the Oxygen atom of the carbonyl group, reducing the angle between the Sulfur atoms, the Nitrogen of the amide group and the Oxygen, and increasing the angle between the Nitrogen atoms of the thiadiazole ring, the Oxygen and the Nitrogen of the amide group, also increases diuretic activity.

The results of the diuretic activity of the synthesized compounds N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids show the potential for the search for diuretic agents among 1,3,4-thiadiazole derivatives. The resulting QSAR models will be used to modelling and prediction the activity of new potential diuretics.

*Електронна адреса для листуванняз автором: iradrapak@ukr.net
(Драпак І. В.)*

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

УДК 615.072:615.11:614.272

DOI: 10.32352/0367-3057.2.19.07

О. А. ЗДОРИК (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>), канд. фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СТРАТЕГІЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ В АПТЕКАХ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, забезпечення якості, управління ризиками, якість шляхом розробки

О. А. ZDORYK (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

QUALITY ASSURANCE STRATEGY OF PHARMACY COMPOUNDED DRUGS

Key words: pharmacy compounded drugs, quality assurance, risk management, quality by design

Рецептура та технологія виготовлення лікарських засобів (ЛЗ) в аптеках склалися сторіччями, і з першого погляду не викликають ніякого сумніву до якості виготовлення препаратів, сумісності інгредієнтів, стабільності при зберіганні чи використанні. Тим не менш, на сьогоднішній день спостерігається оновлення рецептури лікарських засобів аптечного виготовлення (ЛЗАВ), впроваджуються нові стандарти виготовлення, вимоги до виробничих приміщень, АФІ, допоміжних матеріалів та ін. [1–5]. Враховуючи сучасні тенденції до забезпечення якості та стандартизації ЛЗ, належні практики – якість виготовлення препарату може бути доведена шляхом системного підходу, який ґрунтується на фармацевтичній системі якості, аналізі та управлінні ризиками, контролі характеристик процесу та якості продукції [6–9]. З одного боку різноманіття препаратів, що виготовлені індивідуально для кожного пацієнта або невеликою серією про запас унеможливує валідацію процесів для кожного найменування, а з другого – мінливість умов виготовлення, технологічного обладнання у різних аптеках, відмінність навичок персоналу вимагає розробки визначених стандартів, правил та узагальненої стратегії забезпечення якості ЛЗАВ.

Метою роботи є визначення критичних факторів та розробка стратегії забезпечення якості ЛЗАВ.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження є нормативна база України, міжнародні документи, керівництва та власні дослідження стосовно вимог виготовлення та контролю якості ЛЗАВ. У роботі використано такі методи: системного аналізу, бібліосемантичний, узагальнення даних.

Результати дослідження та обговорення

Незалежно від того де виготовляються чи виробляються лікарські препарати в аптеці чи на фармацевтичній фабриці, вони мають бути безпечними, ефективними і доступними для пацієнта. Запорукою цього є належне виготовлення, контроль якості, відповідне зберігання і використання ЛЗ. Важливою є наявність системного підходу до забезпечення якості, який ґрунтується на фармацевтичній системі якості, аналізі та управлінні ризиками, контролі характеристик процесу та якості продукції.

При виготовленні ЛЗАВ, незалежно від типу лікарської форми, здійснюється ціла низка одноманітних стадій: аналіз рецепту, розрахунки, документування, подрібнення, розчинення, змішування субстанцій, фільтрування, стерилізація, наповнення та закупорювання контейнера, фасування, маркування, контроль якості та ін. Має бути доведено, що всі процеси, які здійснюються при виготовленні гарантують стабільну якість продукту протягом терміну зберігання, та їх виконання не призводить до руйнування АФІ та допоміжних речовин. Стадії виготовлення достатньо різноманітні, і

© О. А. Здорик, 2019

якщо їх вплив недостатньо вивчено це може призвести до істотної і непередбачуваної мінливості в кінцевому продукті.

Сучасними підходами до створення підходу забезпечення якості ЛЗАВ можуть бути «якість шляхом розробки» (Quality by Design) [10, 11] та «процесна аналітична технологія» (Process Analytical Technology) [12]. Концепція підходу «якість шляхом розробки» полягає у плануванні якості та усуненні більшості проблем, які пов'язані з неналежним її плануванням. «Якість шляхом розробки» використовується для підвищення якості продукції та процесів у провідних галузях економіки розвинутих країн світу. І останнім часом, дана концепція все більше використовується при розробці та виробництві ЛЗ. «Процесна аналітична технологія» – є системою проектування, аналізу і контролю виробництва на основі виміру критичних параметрів якості та технічних характеристик. З точки зору GMP «процесна аналітична технологія» підтримує валідацію, допомагаючи виявити критичні процеси та їх етапи, визначити критичні параметри та контрольні точки. Для забезпечення якості ЛЗ необхідно використовувати обладнання, яке за конструкцією і функціональними можливостями дозволяє здійснювати процедури кваліфікації та валідації процесу, і вносити відповідні корегувальні зміни у процес виготовлення. Концепція «якість шляхом розробки» та використання «процесної аналітичної технології» замість тестування кінцевого продукту дає змогу забезпечувати відповідність ЛЗ специфікаціям.

Досягнення якості ЛЗАВ може бути представлене у вигляді покрокового алгоритму, який ґрунтується на ідентифікації та оцінці ризиків та передбачає:

- дотримання належних процедур та норм виготовлення (аптечне виготовлення);
- знання особливостей ЛЗ, лікарської форми, розуміння процесів (розуміння продукту і процесу);
- впровадження системи управління якістю для документації, обладнання та персоналу (система якості) (рис. 1).



Рис. 1. Якість шляхом розробки лікарських засобів аптечного виготовлення

При застосуванні підходу «якість шляхом розробки» можна виділити низку кроків, які необхідні для досягнення необхідної безпеки, ефективності, технології виготовлення та стабільності ЛЗАВ:

1. Початкова оцінка ризиків;
2. Аналіз ризиків із розумінням кожної стадії виготовлення, з метою зменшення ризику;
3. Зменшення ризику до прийняттого рівня з урахуванням вимог до лікарської форми та процесів;
4. Зменшення ризику до прийняттого рівня з урахуванням засобів управління, які призводять до результатів у визначених межах.

За результатами аналізу технологічних схем ЛЗАВ [13–14] (концентровані розчини, очні краплі, оральні розчини, порошки, супозиторії та ін.) були визначені критичні фактори та побудована діаграма Ішикави (рис. 2). Всі визначені фактори у сукупності є складовими загальної стратегії забезпечення якості ЛЗАВ. Дана стратегія включає такі частини: 1) аналіз рецепту, 2) персонал, 3) нормативна база, 4) методична база, 5) умови виготовлення та обладнання, 6) документація, 7) відпуск, 8) властивості АФІ та допоміжних речовин, 9) дизайн виготовлення, 10) виготовлення, 11) тара та упаковка, 12) контроль якості, 13) стабільність, 14) маркування тощо.



Рис. 2. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення

На рис. 2. наведено обґрунтовану узагальнену схему забезпечення якості, слід зазначити, що не всі зазначені складові залежать від діяльності аптеки. Розробка положень нормативних документів – ДФУ, наказів МОЗ України, методичних рекомендацій, валідація технологічного процесу та аналітичних методик, визначення термінів придатності та стабільності ЛЗАВ є завданням для контролюючих, законодавчих органів, науковців та науково-дослідних установ. Але в аптеці персонал має розумітися на вимогах до готової продукції, виробничих процесах та на аналізі ризиків, щоб правильно оцінювати та виконувати поставлені завдання.

Відповідно до запропонованої діаграми одним з першочергових завдань є визначення цільового профілю якості ЛЗАВ. Для чого перевіряється рецепт, визначаються прописані дози, лікарська форма, спосіб введення. Основну увагу необхідно зосереджувати на якісних ознаках, які забезпечують клінічну безпеку та ефективність. Слід зазначити, що як сама стратегія забезпечення якості, так і процес виготовлення ЛЗАВ мають відповідати нормативним вимогам та рекомендаціям (ДФУ, накази МОЗ України) [15, 16].

Виготовлення лікарських засобів залежить від досвіду персоналу, підвищення кваліфікації та доступних методичних розробок, тому такі фактори виділені окремо. Виготовлення серій лікарських засобів, внутрішньоаптечної заготовки та лікарських засобів про запас в аптеках здійснюється згідно з технологічними інструкціями [16]. Якщо ЛЗАВ виготовляється в аптеці вперше, або на нього немає технологічної ін-

струкції чи фармакопейної статті необхідно провести огляд сучасної літератури та вивчити досвід виготовлення схожих ЛЗ та лікарських форм. Всі важливі процеси з точки зору частки внесення ризику у його якість мають бути задокументовані. Для процесів, що часто повторюються, важливим є розробка інструкцій або стандартних операційних процедур (СОП). На відміну від ЛЗ промислового виробництва для ЛЗАВ відсутня інструкція щодо застосування, тому фармацевту/провізору важливо звернути увагу пацієнта на спосіб та режим застосування.

Не менш важливим є оцінка фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин, що безпосередньо впливають на властивості лікарської форми, хімічну та фізичну сумісність компонентів та, як наслідок, стабільність ЛЗАВ. При виготовленні персонал аптеки має постійно ідентифікувати та оцінювати потенційні ризики, які пов'язані з виготовленням ЛЗАВ, що може вплинути на безпеку або ефективність. У разі виготовлення ЛЗАВ вперше необхідним є проведення досліджень з розробки та технології виготовлення та доказу, що обрана технологія надає можливість отримати ЛЗ очікуваної якості. З метою контролю якості при виготовленні та готового продукту мають бути розроблені та валідовані аналітичні методики, за допомогою яких можна було б оцінити якість ЛЗАВ як в умовах аптеки, так і в умовах лабораторії з контролю якості.

Запропонована стратегія забезпечення якості залежить від розуміння властивостей ЛЗ, лікарської форми, процесу виготовлення та оцінки ризиків, і забезпечує належне виконання та якість виготовлення. Дану діаграму причин та наслідків можна використовувати як шаблон для ідентифікації ризиків при виготовленні та контролі якості ЛЗАВ та при їх кількісній оцінці, що було викладено у попередніх роботах [17, 18] присвячених кількісній оцінці ризиків методом аналізу режимів, наслідків і критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)). За результатами проведених досліджень було встановлено, що у залежності від лікарської форми, умов виготовлення та ін. пріоритетне число ризику (ПЧР) для основних етапів виготовлення та процесів відрізняється, а найвагомішими за розрахованими значеннями ПЧР є процеси пов'язані із виготовленням, хімічним контролем якості, зберіганням і використанням ЛЗАВ. Така оцінка дає змогу краще розуміти процеси, планувати коригувальні процедури та оцінювати їх ефективність, проводити порівняльну характеристику відтворюваних процесів в умовах аптеки.

Висновок

Запропонована загальна система забезпечення якістю ЛЗАВ є необхідною для організації та оптимізації процесів моніторингу виготовлення та контролю якості, впровадження коригувальних та запобіжних заходів, відстеження причин, невідповідностей та запобігання їх повторенню, управління змінами (визначення ризику та впливу змін на якість, безпеку та/або ефективність ЛЗ), визначення можливостей вдосконалення, проведення аудиту та скарг.

Список використаної літератури

1. *Снегірьов П.* Аптечне виготовлення ліків: чинна належна практика PIC/S крізь призму сучасних українських реалій // *Еженедельник Аптека.* – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/452076>
2. *Снегірьов П.* Аптечне виготовлення ліків: система якості та оцінка ризиків — світовий догмат // *Еженедельник Аптека.* – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/452991>
3. *Снегірьов П.* Аптечне виготовлення ліків. Олег Клімов: досвід спеціаліста – погляд прогресиста // *Еженедельник Аптека.* – 2018 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/455179>
4. *Самборський О. С.* Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном // *Фармац. часопис.* 2018. – № 1 (45). – С. 102–114.
5. *Сметаніна К. І.* Сучасні аспекти екстемпорального виготовлення ліків для гериатричних хворих // *Ліки України плюс.* – 2015. – № 2 (23). – С. 17–18.

6. *Holcombe D. G., Marcoux R., Vogenberg F. R.* Sterile Compounding Needs Risk Management: Access, Reconstitution Or Preparation, and Administration // P & T: a peer-reviewed journal for formulary management. – 2018. – N 43 (5). – P. 282–286.
7. *Siamidi A., Pippa N., Demetzos C.* Pharmaceutical compounding: Recent advances, lessons learned and future perspectives // *Glob. Drugs Therap.* – 2017. – № 2 (2). – С. 1–3. <http://doi.org/10.15761/GDT.1000115>
8. *Bonnabry P., Cingria L., Sadeghipour F. et al.* Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions // *Quality & safety in health care.* – 2005. – V. 14 (2). – P. 93–98.
9. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». – Київ, МОЗ України, 2016. – 31 с. <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
10. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 42 с.
11. *Timko R. J.* Applying Quality by Design Concepts to Pharmacy Compounding // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2015. – V. 19 (6). – P. 453–463. PubMed PMID: 26891559.
12. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. – 2004.
13. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, затвержені Наказом МОЗ України № 398 від 01. 07. 15. – К., 2015. – 109 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
14. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, затверджено Наказом МОЗ України № 398 від 01. 07. 15. – К., 2015. – 76 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
15. Державна Фармакологія України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с. ISBN 978-966-96478-9-4.
16. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках: Наказ МОЗ України № 812 від 17. 10. 2012 р. – К., 2012. – 28 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121017_812.html
17. *Здорик А., Штримайтис О., Георгиянц В.* Оценка рисков изготовления и контроля качества концентрированных растворов в условиях аптеки // *Вестник фармации.* – 2014. – № 1. – С. 16–21.
18. *Prokopets V., Zdoryk O., Georgiyants V.* Risk Assessment of Manufacturing and Usage of Test-Systems for Quality Control of Compounded Preparations // *Scripta Scientifica Pharmaceutica.* – 2017. – V. 3 (2). <http://dx.doi.org/10.14748/ssp.v3i2.1867>

Referens

1. *Sniehiro P.* Aptechne vyhotovlennia likiv: chynna nalezhna praktyka PIC/S kriz pryizmu suchasnykh ukrainykykh realii // *Ezhenedelnyk Apteka.* – 2018. Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/452076>
2. *Sniehirov P.* Aptechne vyhotovlennia likiv: systema yakosti ta otsinka ryzykiv — svitovyi dohmat // *Ezhenedelnyk Apteka.* – 2018. Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/452991>
3. *Sniehirov P.* Aptechne vyhotovlennia likiv. Oleh Klimov: dosvid spetsialista — pohliad prohresysta // *Ezhenedelnyk Apteka.* – 2018. Retrieved from <https://www.apteka.ua/article/455179>
4. *Samborskyi O. S.* Doslidzhennia mozhyvosti ekstemporalnoho vyhotovlennia v Ukraini ta za kordonom. *Farmatsevtichnyi chasopys.* – 2018. – № 1 (45). – P. 102–114.
5. *Smetanina K. I.* Suchasni aspekty ekstemporalnoho vyhotovlennia likiv dlia heriatrychnykh khvorykh // *Liky Ukrainy plus.* – 2015. – № 2 (23). – S. 17–18.
6. *Holcombe D. G., Marcoux R., Vogenberg F. R.* Sterile Compounding Needs Risk Management: Access, Reconstitution Or Preparation, and Administration // P & T: a peer-reviewed journal for formulary management. – 2018. – V. 43 (5). – P. 282–286.
7. *Siamidi A., Pippa N., Demetzos C.* Pharmaceutical compounding: Recent advances, lessons learned and future perspectives // *Glob. Drugs Therap.* 2017. – V. 2 (2). – P. 1–3. <http://dx.doi.org/10.15761/GDT.1000115>.
8. *Bonnabry P., Cingria L., Sadeghipour F. et al.* Use of a systematic risk analysis method to improve safety in the production of paediatric parenteral nutrition solutions // *Quality & safety in health care.* – 2005. – V. 14 (2). – P. 93–98.
9. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів» – Київ, МОЗ України, 2016. – 31 с. <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
10. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст]. – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 42 с.
11. *Timko R. J.* Applying Quality by Design Concepts to Pharmacy Compounding // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2015. – V. 19 (6). – P. 453–463. PubMed PMID: 26891559.
12. Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. – 2004.
13. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015, затвержені Наказом МОЗ України № 398 від 01.07.15. – К., 2015. – 109 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf

14. Vymohy do vyhotovlennia steryl'nykh ta aseptychnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek: nastanova ST-N MOZU 42-4.5:2015, zatverdzhenni Nakazom MOZ Ukrainy # 398 vid 01. 07. 15. – K., 2015. – 76 s. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf

15. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2-e vyd. – Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 732 s. – ISBN 978-966-96478-9-4

16. Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh: nakaz MOZ Ukrainy № 812 vid 17. 10. 2012 r. – K., 2012. – 28 s. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121017_812.html

17. Zdorik A., Shtrimaitis O., Georgiants B. Otsenka riskov izgotovlennia i kontrolia kachestva kontsentririvanykh rastvorov v usloviakh apteki // Vestnik farmatsii. – 2014. – № 1. – P. 16–21.

18. Prokopets V., Zdoryk O., Georgiyants V. Risk Assessment of Manufacturing and Usage of Test-Systems for Quality Control of Compounded Preparations // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2017. – V. 3 (2). doi:<http://dx.doi.org/10.14748/ssp.v3i2.1867>

Надійшла до редакції 4 березня 2019 р.
Прийнято до друку 12 березня 2019 р.

О. А. Здорик (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

СТРАТЕГІЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ВИГОТОВЛЕНИХ В АПТЕКАХ

Ключові слова: лікарські засоби аптечного виготовлення, забезпечення якості, управління ризиками, якість шляхом розробки

А Н О Т А Ц І Я

Рецептура та технологія виготовлення лікарських засобів в аптеках склалися сторіччями, і з першого погляду не викликають сумнівів щодо якості, сумісності інгредієнтів, стабільності при зберіганні чи використанні. Враховуючи сучасні тенденції до забезпечення якості та стандартизації лікарських засобів, якість виготовлення препарату може бути доведена шляхом системного підходу, який ґрунтується на фармацевтичній системі якості. Мінливість умов виготовлення, технологічного обладнання у різних аптеках, відмінність навичок персоналу вимагає розробки визначених стандартів, правил та узагальненої стратегії забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення.

Метою роботи є визначення критичних факторів та розробка стратегії забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення.

Матеріалами дослідження є нормативна база України, міжнародні документи, керівництва та власні дослідження стосовно вимог виготовлення та контролю якості лікарських засобів аптечного виготовлення. У роботі використані наступні методи: системного аналізу, бібліосемантичний, узагальнення даних.

Досягнення належної якості лікарських засобів аптечного виготовлення може бути представлене у вигляді покрокового процесу, який передбачає дотримання належних процедур виготовлення, а також знання особливостей лікарських засобів, розуміння процесів, ідентифікацію ризиків та їх оцінку, мінімізацію та впровадження системи управління якістю для документації, обладнання та персоналу. За результатами аналізу технологічних схем були визначені критичні фактори та побудована діаграма Ішикави. Визначені складові загальної стратегії забезпечення якості лікарських засобів аптечного виготовлення: аналіз рецепту, персонал, нормативна база, методична база, умови виготовлення та обладнання, документація, відпуск, властивості АФІ та допоміжних речовин, дизайн виготовлення, виготовлення, тара та упаковка, контроль якості, стабільність, маркування. Дану діаграму причин та наслідків можна використовувати як шаблон для ідентифікації ризиків при виготовленні та контролі якості лікарських засобів аптечного виготовлення та при їх кількісній оцінці.

Запропонована загальна система забезпечення якості є необхідною для організації та оптимізації процесів моніторингу виготовлення та контролю якості, впровадження коригувальних та запобіжних заходів, відстеження причин, невідповідностей та запобігання їх повторенню, управління змінами, визначення можливостей вдосконалення, проведення аудиту.

А. А. Здорик (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

СТРАТЕГІЯ ОБЕСПЕЧЕННЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКАХ

Ключевые слова: лекарственные средства аптечного приготовления, обеспечение качества, управление рисками, качество путем разработки

А Н Н О Т А Ц И Я

Рецептура и технология приготовления лекарственных средств в аптеках складывались столетиями, и, на первый взгляд, не вызывают сомнений касательно качества, совместимости ингредиентов, стабильности при хранении или использовании. Учитывая современные тенденции к обеспечению качества и стандартизации лекарственных средств, качество приготовления препарата может быть доказано

путем системного подхода, основанного на фармацевтической системе качества. Изменчивость условий приготовления, технологического оборудования в различных аптеках, отличие навыков персонала требует разработки определенных стандартов, правил и обобщенной стратегии обеспечения качества лекарственных средств аптечного приготовления.

Целью работы является определение критических факторов и разработка стратегии обеспечения качества лекарственных средств аптечного приготовления.

Материалами исследования являются нормативная база Украины, международные документы, руководства и собственные исследования относительно требований производства и контроля качества лекарственных средств аптечного приготовления. В работе использовали следующие **методы**: системного анализа, библиосемантический и обобщение данных.

Достижение должного качества лекарственных средств аптечного приготовления может быть представлено в виде пошагового процесса, который предусматривает соблюдение надлежащих процедур приготовления, а также знание особенностей лекарственных средств, понимание процессов, идентификацию рисков и их оценку, минимизацию и внедрение системы управления качеством для документации, оборудования и персонала. По результатам анализа технологических схем были определены критические факторы и построена диаграмма Ишикавы. Определены составляющие общей стратегии обеспечения качества лекарственных средств аптечного приготовления: анализ рецепта, персонал, нормативная база, методическая база, условия приготовления и оборудование, документация, отпуск, свойства АФИ и вспомогательных веществ, дизайн приготовления, приготовление, тара и упаковка, контроль качества, стабильность, маркировка. Данную диаграмму причин и следствий можно использовать как шаблон для идентификации рисков при приготовлении и контроле качества лекарственных средств аптечного приготовления и при их количественной оценке.

Предложенная общая система обеспечения качества является необходимой для организации и оптимизации процессов мониторинга производства и контроля качества, внедрения корректирующих мер, отслеживания причин, несоответствий и предотвращения их повторения, управления изменениями, определения возможностей совершенствования, проведения аудита.

O. A. Zdoryk (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

QUALITY ASSURANCE STRATEGY OF PHARMACY COMPOUNDED DRUGS

Key words: pharmacy compounded drugs, quality assurance, risk management, quality by design

Formulations and in-pharmacy preparation process of compounded drugs were being created for centuries, and seem to have no concerns regarding the quality, compatibility and stability during storage or usage. Taking in mind modern trends for quality assurance and standardization of drugs, quality of preparation process of compounded drugs can be proved by using of a systematic approach that is based on pharmaceutical quality systems. Variability of preparation conditions, preparation equipment from pharmacy to pharmacy, personal professional skills require the development of defined standards, rules and summarized the strategy of quality assurance of compounded drugs.

The aim of this paper was determination of critical factors and development of the design for quality assurance of compounded drugs.

The materials of this study were the regulative base of Ukraine, international documents, guidances and own investigations concerning the requirements for the preparation process and quality control of compounded drugs. The methods used were data systematical analysis, bibliosemantic and summary.

The achievement of good quality of compounded drugs can be present as a step-by-step process, that cover adherence to necessary preparation procedure and knowledge of peculiarities of drugs, process understanding, identification of risks and its evaluation, minimization and implementation of the quality management system for documentation, equipment and personnel. As a result of preparation schemes analysis, the critical factors were determined and the Fishbone diagram was proposed. The factors contributing to the general strategy of compounded drugs quality assurance, such as prescription analysis, personnel, regulative base, conditions of preparation process and equipment, documentation, dispensing, characteristics of active ingredients and additives, compounding design, preparation technology, containers and package, quality control, stability and labelling were determined. The proposed diagram of causes and effects can be used as a template for the identification and quantification of risks during preparation and quality control of compounded drugs.

The proposed general scheme for quality assurance is necessary for organization and optimization of monitoring preparation and quality control, implementation of remedial and preventive measures, tracking of causes, nonconformities, and prevention of its repetition, management of variables, determination of improvement possibilities and audit conducting.

Електронна адреса для листування з автором: oleksandr_zdoryk@ukr.net

(Здорик О. А.)

О. Р. ВРУБЕЛЬ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8859-278>),

А. Р. ЗИНЬ² (<https://orcid.org/0000-0001-7485-0620>), канд. біол. наук,

В. О. АНТОНЮК^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0002-3643-4957>), д-р фарм. наук, проф.

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² Львівський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

³ Інститут біології клітини НАН України, м. Львів

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН ЛИСТКІВ ТА КВІТІВ
БРУСЛИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ (*EUONYMUS EUROPAEA* L.)**

Ключові слова: *Euonymus europaea* L., газова хроматографія-мас-спектрометрія, ліпофільні речовини, терпенові і стероїдні сполуки

O. R. VRUBEL¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8859-278>),

A. R. ZIN² (<https://orcid.org/0000-0001-7485-0620>),

V. O. ANTONYUK^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0002-3643-4957>)

¹ Danylo Galickyi Lviv National Medical University

² Lviv Research Forensic Centre of MIA of Ukraine

³ Institute of Cell Biology National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv

**INVESTIGATION OF LIPOPHILIC SUBSTANCES OF THE LEAVES AND
FLOWERS OF SPINDLE TREE (*EUONYMUS EUROPAEA* L.)**

Key words: *Euonymus europaea* L., gas chromatography-mass spectrometry, lipophilic matters, terpene and steroid substances

Бруслина європейська (*Euonymus europaea* L.) – кущ або невисоке дерево, яке поширене майже по всій території України. У країнах Європи здавна всі частини рослини використовували в народній медицині. Зокрема, відвар та порошок із листків використовували для лікування дерматомікозів та як протипаразитарний і антигельмітний засіб. При педикульозі був ефективний відвар із плодів [1]. Раніше на моделі неалергічного контактного дерматиту нами досліджена протизапальна активність олії бруслини європейської та показано, що це значною мірою пов'язано з високим вмістом у ній каротиноїдів та токоферолів.

Також нами раніше було проведено дослідження ліпофільних речовин кори бруслини європейської, екстрагованих етанолом та хлороформом (табл. 1) [2]. В той же час ліпофільні речовини листків та квітів цієї рослини майже не досліджені. Є коротке повідомлення про очистку трьох тритерпенових сполук (епіфріделанолу, фріделіну, α -амірину) та β -ситостеролу з петролейно-ефірного екстракту листків [3]. Не так давно опублікований ґрунтовний огляд, який стосується хімічного складу різних видів роду *Euonymus* L., однак про хімічний склад листків *Euonymus europaea* L. там наведено мало відомостей [4].

В той же час біосинтез більшості вторинних метаболітів відбувається саме в листках і квітах, звідти потрапляє в кору, корені та насіння рослин [5]. Тому є цікавим дослідити, наскільки склад ліпофільних речовин кори, листків та квітів співпадає і чим він відрізняється.

Метою цієї роботи було порівняльне дослідження хімічного складу ліпофільних речовин кори, листків та квітів бруслини європейської.

Матеріали та методи дослідження

Квіти бруслини європейської (*Euonymus europaea* L.) збирали на околицях м. Львова під час цвітіння рослини, на початку травня 2018 року, а листя трохи пізніше, в кінці травня, після досягнення ними функціональної зрілості.

Квіти і листя висушували в сушильній шафі при температурі +52 °С, після чого повітряно-суху сировину, подрібнену до часточок менше 0,5 мм діаметром екстрагували петролейним ефіром ($t_{\text{кип}} = 40\text{--}70$ °С) у співвідношенні 1:5 при постійному перемішуванні суміші протягом 30 хв. Екстрагент після екстракції відганяли, досушували в сушильній шафі при +52 °С, сухий залишок зважували, частину його розчиняли в хлороформі і розчин аналізували за допомогою газової-хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС).

Ідентифікацію речовин у фракціях здійснювали за допомогою мас-спектрометра 6С/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 В (США), приєднаного до хроматографічної колонки (модель НР-5МС, довжина 30 м, діаметр 0,25 мм, наповнювач: 95% диметилполісилоксан + 5% дифенілполісилоксан); газ-носії – гелій з постійним потоком 1,5 мл/хв). Колонку промивали метанолом. Газова хроматографія була запрограмована на рівень зростання температури на 15 °С/хв від 75 до 300 °С. Початкова температура підтримувалася протягом 1 хв, а кінцева – протягом 8 хв. Використовували мас-селективний детектор із температурою інтерфейсу $T = 250$ °С. Іонізацію здійснювали електронним ударом, енергія іонізації – 70 еВ, температура іонного джерела 230 °С; температура квадруполя – 150 °С.

Результати дослідження та обговорення

Із 29,4 г висушених квітів рослини було одержано 0,245 г екстрактивних речовин, що складає 0,83% від взятої маси. Відповідно з 22,6 г висушеного листя було одержано 0,139 г екстрактивних речовин, що складає 0,62% від маси листя. Це менше, ніж екстрагується хлороформом з кори рослини (2,84%) [1].

Газову хроматограму ліпофільних речовин листя та квітів подано на рис. 1 і рис. 2.

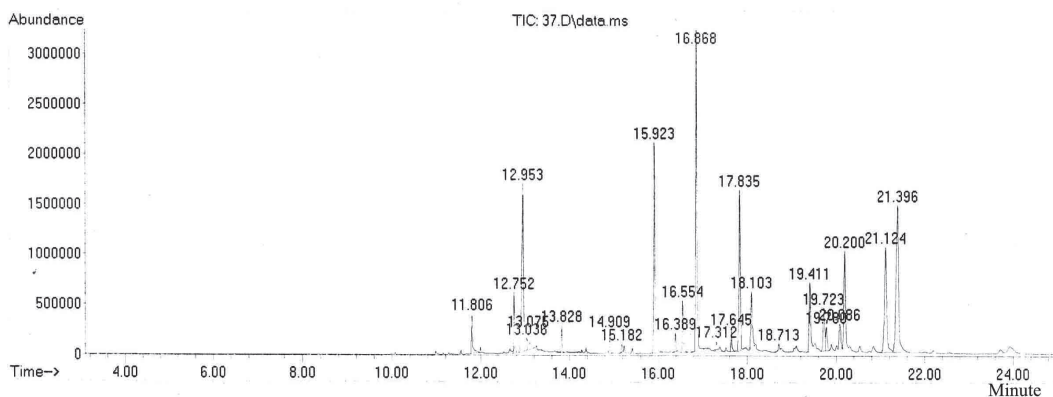


Рис. 1 Газова хроматограма ліпофільних речовин листків бруслини європейської

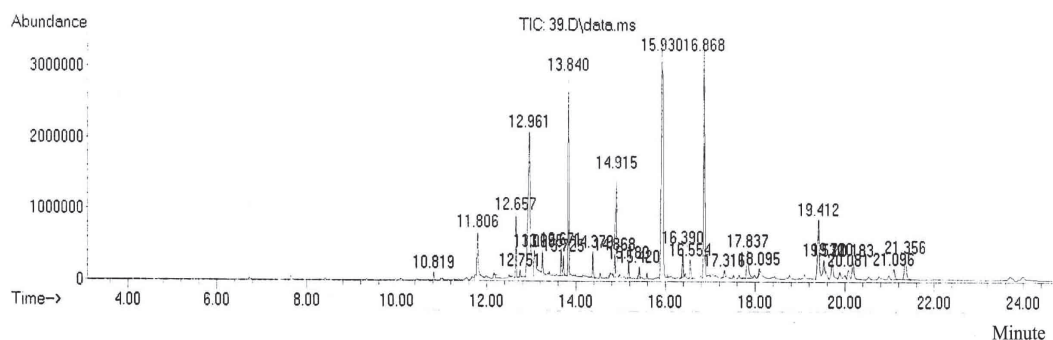


Рис. 2 Газова хроматограма ліпофільних речовин квітів бруслини європейської

Хроматографічні профілі обох хроматограм достатньо подібні. Однак в квітах при цьому виявляється 28 сполук, а в листях – 19. За допомогою мас-спектрометра більшість сполук була ідентифікована. Для ідентифікації компонентів використовували бібліотеку мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 з загальною кількістю спектрів більш ніж 470 000 в поєднанні з комп'ютерними програмами для ідентифікації AMDIS. Відносна похибка визначення вищенаведених компонентів не перевищує 10% при довірчій ймовірності 0,95.

Ці результати наведено в таблиці. Для порівняння використані дані попередніх досліджень, які стосуються ліпофільних речовин кори бруслини [2].

Т а б л и ц я

**Хімічний склад ліпофільного залишку кори, квітів та
листя бруслини європейської**

№ з/п	Назва речовини	Вміст, %		
		квіти	листя	кора
<i>Парафінові вуглеводні</i>				
1	Декан (C ₁₀ H ₂₂)	0,4	–	–
2	Ейкозан (C ₂₀ H ₄₂)	5,75	1,03	17,87
3	Генейкозан (C ₂₁ H ₄₄)	2,41	–	0,15
4	Докозан (C ₂₂ H ₄₆)	1,3	–	0,64
5	Трикозан (C ₂₃ H ₄₈)	9,15	0,79	1,35
6	Тетракозан (C ₂₄ H ₅₀)	1,08	–	3,11
7	Пентакозан (C ₂₅ H ₅₂)	–	–	3,15
8	Гексакозан (C ₂₆ H ₅₄)	–	–	3,37
9	Гептакозан (C ₂₇ H ₅₆)	15,14	8,71	0,10
10	Октакозан (C ₂₈ H ₅₈)	–	0,67	–
11	Нонакозан (C ₂₉ H ₆₀)	14,68	14,31	6,30
12	Гентриаконтан (C ₃₁ H ₆₄)	–	9,15	–
13	Гексатриаконтан (C ₃₆ H ₇₄)	0,6	–	–
	Всього по розділу:	50,51	34,66	36,04
<i>Похідні вуглеводнів</i>				
1	Гексадеканаль	0,33	–	–
2	9-трикозен	2,17	–	–
3	1-докозанол	0,94	–	–
4	1-ейкозанол	3,25	–	–
5	9,17-октадекадісиналь	–	0,49	–
6	Інші сполуки вуглеводнів	–	–	3,65
	Всього по розділу:	6,69	0,49	3,65
<i>Жирні кислоти та їх ефіри</i>				
1	Олеїнова к-та	18,11	12,64	–
2	Пальмітинова к-та	3,32	2,1	3,41
3	Стеаринова кислота	–	–	0,87
	Метилловий естер 9-октадеканової к-ти	3,16	–	–
	Інші жирні кислоти та їх ефіри в сумі	–	–	2,23
	Всього по розділу:	24,59	14,74	6,51
<i>Стероїдні та терпенові сполуки</i>				
1	Сквален	1,1	2,06	–
2	Гама-ситостерол	5,51	4,38	2,38
	Альфа-амірин	–	–	3,88
3	Бета-амірин	2,17	2,83	3,25
4	Бета-амірен	1,99	–	–
5	Лупеол	0,89	1,77	–
6	Фріделін	2,53	14,88	10,90
7	Фрідеолеанан-3-ол	1,08	–	–

№ з/п	Назва речовини	Вміст,%		
		квіти	листя	кора
8	D:В-фрієдо-В:А-неограмацер-5-ен3-он	1,76	–	–
9	Фітол	0,3	1,92	–
10	Тараксерол*	–	–	2,00
11	3-кето-урс-12-ен	–	–	1,91
	Всього по розділу:	17,33	28,26	24,32
<i>Інші сполуки</i>				
1	Дибутил фталат	–	–	5,83
2	Біс(2-етилгексил)фталат	0,69	0,25	0,74
3	Альфа-токоферол	0,16	2,67	–
4	Гама-токоферол	–	0,99	–
5	Квінндолін	–	6,36	–
6	1,1,6,6-тетраметил-спіро[4,4]нонан	–	9,24	–
7	9,17-октадекадісналь	–	1,3	–
8	Діетилсаліцилат	–	–	1,34
	Всього по розділу:	0,85	20,81	7,91
	Всього речовин з низьким ступенем достовірності	0,03	1,04	21,57
	Всього по розділу:	–	–	29,44
	Всього	100,00	100,00	100,00

П р и м і т к а: ступінь достовірної ідентифікації ліпофільних компонентів квітів та листя в усіх випадках був не нижчим за 90%.

Аналізуючи одержані результати, подані в таблиці, можна відмітити, що кора, квіти і листя бруслини європейської містять високий вміст парафінових вуглеводів (від $C_{20}H_{42}$ до $C_{31}H_{64}$). Їх вміст як за асортиментом, так і за кількістю у квітів є найвищим.

Вважається, що парафінові вуглеводні в чистому вигляді не мають якоїсь вираженої специфічної дії і їх використовують лише зовнішньо, наприклад, для лікування теплом при різного роду невралгіях (парафін, озокерит) та в якості мазевих основ, але вони можуть посилювати проникнення інших речовин через шкірні покриви або оболонки клітин. Крім того, як показали дослідження, вуглеводні можуть проявляти протимікробну та протигрибкову дію [6].

Жирні кислоти у цих органах рослини представлені олеїновою та пальмітиновою кислотами. В той же час вміст стероїдних і терпенових сполук є вищим в листках рослини. Можна відмітити високий вміст фріделіну в листках та корі рослини, а також високий вміст сквалену в листках, який складає понад 2% від маси петролейно-ефірного екстракту. Відомо, що основними джерелами сквалену рослинного походження є амарантова та оливкова олії з вмістом сквалену близько 5% та 1,2% відповідно. Хоча він і міститься і у інших оліях, проте його вміст є значно нижчим [7]. Зважаючи на доступність листків бруслини європейської як сировини можна прогнозувати її перспективність для одержання сквалену.

З літератури відомо, що найвищий вміст сквалену в тканинах людини знайдено в ліпідах шкіри (біля 500 $\mu\text{г}/\text{г}$) та жировій тканині ($\approx 300 \mu\text{г}/\text{г}$) [8], де він відіграє важливу фізіологічну роль. Він легко проникає крізь шкіру всередину організму, і є потужним імуностимулятором при цьому є нетоксичним і безпечним. Пом'якшуючі та гідратуючі властивості сквалену та його біосумісність з шкірою людини є причиною його введення у цілий ряд косметичних продуктів [9]. У складі косметичних засобів він діє як ефективний ранозагоюючий засіб, а також також захищає шкіру від вільно радикального ушкодження та запобігає її старінню, яке відбувається через перекисне окиснення ліпідів під впливом УФ-випромінювання [9].

Тригерпенові сапоніни (фріделін, β-амірин, лупеол) які становлять значну частину петролейно-ефірного екстракту листків володіють різноманітною фізіологічною дією: протисклеротичною і діуретичною; кортикотропною; адаптогенною, седативною; противиразковою; проносною [10]. Стероїдний спирт γ-ситостерол, як показали дослідження є сильний інгібітор компоненту C₁ системи комплекменту [11].

Цікавим є доволі високий вміст в листках рослини квініндоліну – гетероциклічної азотовмісної сполуки, яка не була виявлена в квітах та корі рослини. Відомо, що квініндолін та його похідні володіють високою антимікробною та протівірусною активністю [12].

Квіти бруслини європейської – дрібні жовто-зелені, невеликі і непоказні, майже без запаху і містять невелику кількість ліпофільних речовин, серед яких є значно менше цікавих в фармакологічному відношенні речовин, ніж в листках і корі рослини. Тому, на наш погляд, з точки зору ліпофільних речовин, практичне використання листя та кори бруслини європейської є більш перспективним, ніж квітів.

Висновки

1. За допомогою ГХ-МС здійснено аналіз ліпофільних речовин, екстрагованих петролейним ефіром із листків та квітів бруслини європейської. Всього в квітах виявлено 28 сполук, а в листях – 19.

2. Кора, квіти і листя бруслини європейської характеризуються високим вмістом парафінових вуглеводів (від C₂₀H₄₂ до C₃₁H₆₄). Їх вміст є найвищим у квітів (понад 50% від усіх ліпофільних речовин), а в листках і корі становить близько 35%.

3. Стероїдні та терпенові сполуки у ліпофільному залишку з листків та кори рослини становлять відповідно 28,26% і 24,32%. Серед них кількісно переважає фріделін. Встановлено доволі високий вміст сквалену (2,06%) в листках рослини.

4. Аналіз одержаних результатів вказує на більшу перспективність застосування в медицині ліпофільних речовин кори та листків бруслини європейської, ніж квітів.

Список використаної літератури

1. *Guarrera P. M.* Traditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. // *J. Ethnopharmacology.* 1999 – V. 68, N 1–3. – P. 183–192. PMID: 10624877
2. *Врубель О. Р., Зінь А. Р., Антонюк В. О.* Комплексне використання кори бруслини європейської (*Euonymus europaea* L.): дослідження ліпофільних речовин. // *Фармац. журн.* – 2016. – № 6 – С. 79–87.
3. *Pasich B., Bishay D. W., Kowalewski Z., Rompel H.* Chemical investigation of *Euonymus europaeus* // *Planta Medica.* – 1980. – V. 39, N 4. – P. 391.
4. *Jia-Xian Zhu, Jiang-Jiang Qin, Rui-Jie Chang et al.* Chemical Constituents of Plants from the Genus *Euonymus* // *Chemistry and Biodiversity.* – 2012. – V. 9 – P. 1055–1076. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201100170>
5. *Луцнер М.* Вторичний метаболізм у мікроорганізмів, рослин і тварин. – М.: Мир, 1979. – 548 с.
6. *Sikkema J., de Bont J. A. M., Poolman B.* Mechanism of Membrane toxicity of hydrocarbons // *Microbiol. Reviews.* – 1995. – V. 59, N 2. – P. 201–222. PubMed 7603409
7. *Popa O., Bsbeanu N. E., Popa I., Nit S. et al.* Methods for Obtaining and Determination of Squalene from Natural Sources // *BioMed Res. Inter.* – 2015, Article ID 367202, 16 P. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/367202>
8. *Tsimidou M.* «Squalene and tocopherols in olive oil: importance and methods of analysis» in: *Olives and Oliv eOil in Health and Disease Prevention*, V. R. Preedy and R. R. Watson, Eds., Academic Press, Elsevier, London, UK, 2010. – P. 561–567.
9. *Huang Z.-R., Lin Y.-K., Fang J.-Y.* «Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology» *Molecules.* – 2009. – V. 14, N 1. – P. 540–554. <https://doi.org/10.3390/molecules14010540>
10. *Soetan K. O., Ajibade T. O., Akinrinde A. S.* Saponins; a ubiquitous phytochemical: a review of its biochemical, physiological and pharmacological effects in: *Recent Progress in Medicinal Plants, Volume 44: Phytotherapeutics III*, Editors Govil JN & Manohar Pathak, Studium press London, UK, 2014. – P. 439–463.
11. *Cerqueira F., Watanadilok R., Sonchaeng P. et al.* Clionasterol: A Potent Inhibitor of Complement Component C1 // *Planta Med.* – 2003. – V. 69, N 2. – P. 174–176. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37719>
12. *Pordel M., Ramezani S., Jajarmi M., Sokhanvar M.* Imidazo[4,5-a]quinindolines as highly effective antibacterial agents // *Russian J. Bioorganic Chem.* – 2016. – V 4, N 1. – P. 106–110. <https://doi.org/10.1134/S106816201601012X>

References

1. Guarretera P. M. Traditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. // J. Ethnopharmacology. – 1999 – V. 68, N 1–3. – P. 183–192. PMID: 10624877
2. Vrubel O. R., Zun A. R., Antonyuk V. O. Kompleksne vykorystannia kory bruslyny yevropeiskoi (*Euonymus europaea* L.): doslidzhennialipophilnykh rechovyn. // Farmatsevychnyi Zh. – 2016. – № 6. – S. 79–87.
3. Pasich B., Bishay D. W., Kowalewski Z., Rompel H. Chemical investigation of *Euonymus europaeus* // Planta Medica – 1980. – V. 39, N 4. – P. 391.
4. Jia-Xian Zhu, Jiang-Jiang Qin, Rui-Jie Chang et al. Chemical Constituents of Plants from the Genus *Euonymus* // Chemistry and Biodiversity. – 2012. – V. 9 – P. 1055–1076. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201100170>
5. Lukner M. Vtorychnyi metabolizm u mikroorganizmiv, rastenii i zhivotnykh. – Moskva: Mir, 1979. – 548 s.
6. Sikkema J., de Bont J. A. M., Poolman B. Mechanism of Membrane toxicity of hydrocarbons // Microbiol. Reviews. – 1995. – V. 59, N 2. – P. 201–222. PubMed 7603409
7. Popa O., Bsbeanu N. E., Popa I., Nit S. et al. Methods for Obtaining and Determination of Squalene from Natural Sources // BioMed Res. Inter. – 2015, Article ID 367202, 16 P. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/367202>
8. Tsimidou M. «Squalene and tocopherols in olive oil: importance and methods of analysis» in: *Olive Oil in Health and Disease Prevention*, V. R. Preedy and R. R. Watson, Eds., Academic Press, Elsevier, London, UK, 2010. – P. 561–567.
9. Huang Z.-R., Lin Y.-K., and Fang J.-Y. «Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology» *Molecules*. – 2009. – V. 14, N 1. – P. 540–554. <https://doi.org/10.3390/molecules14010540>
10. Soetan K. O., Ajibade T. O., Akinrinde A. S. Saponins; a ubiquitous phytochemical: a review of its biochemical, physiological and pharmacological effects in: *Recent Progress in Medicinal Plants, Volume 44: Phytotherapeutics III*, Editors Govil JN& Manohar Pathak, Studium press London, UK, 2014. – P. 439–463.
11. Cerqueira F., Watanadilok R., Sonchaeng P. et al. Clonasterol: A Potent Inhibitor of Complement Component C1 // *Planta Med.* – 2003. – V. 69, N 2. – P. 174–176. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37719>
12. Pordel M., Ramezani S., Jajarmi M., Sokhanvar M. Imidazo[4,5-a]quinindolines as highly effective antibacterial agents // *Russian J. Bioorganic Chem.* – 2016. – V 4, N 1. – P. 106–110. <https://doi.org/10.1134/S106816201601012X>

Надійшла до редакції 29 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 28 лютого 2019 р.

О. Р. Врубель¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8859-278>),

А. Р. Зинь² (<https://orcid.org/0000-0001-7485-0620>),

В. А. Антонюк^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0002-3643-4957>)

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

³ Інститут біології клітини НАН України, м. Львів

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНИХ РЕЧОВИН ЛИСТЯ І КВІТІВ БРУСЛИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ (*EUONYMUS EUROPAEA* L.)

Ключові слова: *Euonymus europaea* L., газова хроматографія-мас-спектрометрія, ліпофільні речовини, терпенові і стероїдні сполуки

А Н О Т А Ц І Я

Бруслина європейська (*Euonymus europaea* L.) здавна використовувалась у народній медицині для лікування дерматомікозів та як протипаразитарний і антигельмінтний засіб. Однак, з якими речовинами це пов'язано, достеменно не відомо. У попередній роботі була описана схема екстракції кори бруслини європейської (*Euonymus europaea* L.) для отримання водорозчинних і ліпофільних речовин та методом ГХ-МС досліджено склад ліпофільної фракції.

Метою цієї роботи було отримання ліпофільних речовин з квітів і листя бруслини європейської і порівняння їх хімічного складу зі складом речовин, отриманим з кори рослини.

Квіти і листя висушували в сушильній шафі при температурі +52 °С, після чого екстракцією петролейним ефіром отримували фракцію ліпофільних речовин, яку аналізували за допомогою газової хроматографії-мас-спектрометрії (ГХ-МС). Для цього використовували хроматографічну колонку, яку промивали метанолом (модель HP-5МС, довжина 30 м, діаметр 0,25 мм, наповнювач: 95% диметилполісилоксан + 5% дифенілполісилоксан; газ-носії – гелій з постійним потоком 1,5 мл/хв) і мас-спектрометр 6С/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 В (США).

Екстракцією петролейним ефіром було одержано фракцію ліпофільних речовин в кількості 0,83% від взятої маси висушених квітів і 0,62% від маси висушеного листя. Всього у квітах виявлено 28 сполук, а в листях – 19. Встановлено, що квіти і листя бруслини європейської, як і кора, характеризуються високим вмістом парафінових вуглеводів (від $C_{20}H_{42}$ до $C_{31}H_{64}$). Їх вміст вищий у квітках (понад 50% складу фракції), а в листках і корі $\approx 35\%$. Стероїдні і терпенові сполуки в ліпофільних фракціях листя і кори рослини становлять відповідно 28,26% і 24,32%. Серед них кількісно переважає фріделін. Виявлено доволі високий вміст сквалену (2,06%) в листках рослини. Серед інших сполук вагому частку складають жирні кислоти та їх ефіри, які становлять 24,59% маси ліпофільної фракції квітів та 14,74% маси ліпофільної фракції листків.

Аналіз отриманих результатів вказує на більшу перспективність застосування в медицині ліпофільних речовин кори і листя бруслини європейської, ніж квітів.

О. Р. Врубель ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8859-278>),

А. Р. Зынь ² (<https://orcid.org/0000-0001-7485-0620>),

В. А. Антоноук ^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0002-3643-4957>)

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Львовский научно-исследовательский экспертно-криминалистический центр МВД Украины

³ Институт биологии клетки НАН Украины, г. Львов

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ И ЦВЕТОВ БЕРЕСКЛЕТА
ЕВРОПЕЙСКОГО (*EUONYMUS EUROPAEA* L.)

Ключевые слова: *Euonymus europaea* L., газовая хроматография-масс-спектрометрия, липофильные вещества, терпеновые и стероидные соединения

А Н Н О Т А Ц И Я

Бересклет европейский (*Euonymus europaea* L.) издавна использовался в народной медицине для лечения дерматомикозов и как противопаразитарное и антигельминтное средство. Однако, с какими веществами это связано, достоверно не известно. В предыдущей работе была описана схема экстракции коры бересклета европейского (*Euonymus europaea* L.) для получения водорастворимых и липофильных веществ и методом ГХ-МС исследован состав липофильной фракции.

Целью этой работы было получение липофильных веществ из цветов и листьев бересклета европейского и сравнение их химического состава с составом веществ, полученным из коры растения.

Цветы и листья высушивали в сушильном шкафу при температуре 52 °С, после чего экстракцией петролейным эфиром получали фракцию липофильных веществ, которую анализировали с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для этого использовали хроматографическую колонку, которую промывали метанолом (модель НР-5мс, длина 30 м, диаметр 0,25 мм, наполнитель: 95% диметилполисилоксан + 5% дифенилполисилоксан; газ-носитель – гелий с постоянным потоком 1,5 мл/мин) и масс-спектрометр 6С/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 В (США).

Экстракцией петролейным эфиром была получена фракция липофильных веществ в количестве 0,83% от взятой массы высушенных цветов и 0,62% от массы высушенных листьев. Всего в цветах выявлено 28 соединений, а в листьях – 19. Установлено, что цветы и листья бересклета европейского, как и кора, характеризуются высоким содержанием парафиновых углеводов (от $C_{20}H_{42}$ до $C_{31}H_{64}$). Их содержание выше в цветах (более 50% состава фракции), а в листьях и коре $\approx 35\%$. Стероидные и терпеновые соединения в липофильных фракциях листьев и коры растения составляют соответственно 28,26% и 24,32%. Среди них количественно преобладает фриделин. Виявлено доволі високе содержание сквалена (2,06%) в листьях растения. Среди других соединений весомую долю составляют жирные кислоты и их эфиры, которых 24,59% от массы липофильной фракции цветов и 14,74% от массы липофильной фракции листьев.

Анализ полученных результатов указывает на большую перспективность применения в медицине липофильных веществ коры и листьев бересклета европейского, чем цветов.

O. R. Vrubel ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8859-278>),
A. R. Zin ² (<https://orcid.org/0000-0001-7485-0620>),
V. O. Antonyuk ^{1,3} (<https://orcid.org/0000-0002-3643-4957>)

¹ *Danylo Galickiy Lviv National Medical University*

² *Lviv Research Forensic Centre of MIA of Ukraine*

³ *Institute of Cell Biology National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv*

INVESTIGATION OF LIPOPHILIC SUBSTANCES OF THE LEAVES AND FLOWERS OF SPINDLE TREE (*EUONYMUS EUROPAEA* L.)

Key words: *Euonymus europaea* L., gas chromatography-mass spectrometry, lipophilic matters, terpene and steroid substances

ABSTRACT

Spindle Tree (*Euonymus europaea* L.) has long been used in folk medicine for the treatment of dermatomycoses and as an antiparasitic and anthelmintic agent. However, with what substances it is associate this activity, it is not known for certain. In a previous work, a was developed extracting scheme from the bark of Spindle Tree (*Euonymus europaea* L.) to obtain water-soluble and lipophilic substances and the composition of the lipophilic fraction was studied using the GC-MS method.

The purpose of this work was to obtain lipophilic substances from the flowers and leaves of Spindle Tree and to compare their chemical composition with the composition of substances obtained from the bark of the plant.

Flowers and leaves were dried in a drying oven at a temperature of 52 °C, after which a fraction of lipophilic substances was obtained by extraction with petroleum ether. This fraction was analyzed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). For this, a chromatographic column was used, which was washed with methanol (model NR-5ms, length 30 m, diameter 0.25 mm, filler: 95% dimethylpolysiloxane + 5% diphenylpolysiloxane; carrier gas – helium with a constant flow of 1.5 ml/min) and 6C/MS Agilent Technologies 6890 N/5975 B mass spectrometer (USA).

The extraction by petroleum ether was obtained fraction of lipophilic substances in the amount of 0.83% of the taken weight of dried flowers and 0.62% by weight of dried leaves. In total, 28 compounds were detected in flowers, and 19 in leaves. It was established that flowers and leaves of Spindle Tree, like bark, are characterized by a high content of paraffinic carbohydrates (from C₂₀H₄₂ to C₃₁H₆₄). Their content is higher in flowers (more than 50% of the composition of the fraction), and in leaves and bark ≈ 35%. Steroid and terpene compounds in the lipophilic fractions of the leaves and bark of the plant are respectively 28.26% and 24.32%. Among them quantitatively dominated by freedeen. A rather high content of squalene (2.06%) was found in the leaves of the plant. Among other compounds, a significant proportion of fatty acids and their esters, of which 24.59% by weight of the lipophilic fraction of flowers and 14.74% by weight of the lipophilic fraction of leaves.

An analysis of the results indicates a greater promise for the use in medicine of lipophilic substances of the bark and leaves of Spindle Tree than of flowers.

Електронна адреса для листування з авторами: antonyukvo@gmail.com
(Антонюк В. О.)

М. Я. ГОЛОВЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>), академік НАМН України, д-р біол. наук, проф.,

В. Б. ЛАРИОНОВ ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>), д-р біол. наук,

С. С. БАСОК ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6389-5081>), канд. хім. наук, ст. наук. співроб.,

А. С. РЕДЕР ² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>), канд. хім. наук

¹ *Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса*

² *ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса*

ВИЗНАЧЕННЯ МУТАГЕНОЇ АКТИВНОСТІ ГІДРОХЛОРИД N-(γ -АМІНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-15-КРАУН-5 У МІКРОПЛАНШЕТНИХ ВАРІАНТАХ ТЕСТУ ЕЙМСА

Ключові слова: генні мутації, тест Еймса, N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан гідрохлорид

М. Ya. GOLOVENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

V. B. LARIONOV ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),

S. S. BASOK ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6389-5081>),

A. S. REDER ² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>)

¹ *Bogatskiy Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa*

² *SLC «INTERCHEM», Odesa*

TESTING OF THE MUTAGENIC POTENTIAL OF N-(γ -AMINOBTURYL)-1-AZA-15-CROWN-5 HYDROCHLORIDE IN AMES TEST MICROPLATE MODIFICATION

Key words: gene mutations, Ames test, N-(γ -aminobuturyl)-1-aza-15-crown-5 hydrochloride

Макроциклічні поліефіри (краун-етери) є сімейством сполук із унікальними іоноформними характеристиками, що сприяють їх широкому використанню у різних галузях промисловості [1]. Вони утворюють стійкі ліпофільні комплекси з катіонами лужних та лужноземельних металів. При цьому катіон включається у внутрішню порожнину краун-етеру і втримується там завдяки йон-дипольній взаємодії з гетероатомами. Краун-етери здатні екстрагувати солі металів і деякі органічні сполуки (аміни, амінокислоти та ін.) з водної фази в органічну і здійснювати їх транспорт через рідкі мембрани. Біологічна активність краун-етерів зумовлена їх впливом на іонну і субстратну проникність біологічних мембран, а також на ферментні системи [2]. Краун-етери виявляють протимікробну та протипаразитарну активність, забезпечують виведення важких металів і радіоактивних ізотопів цезію та стронцію з організму [3, 4].

У пошуках нових препаратів нейротропної дії синтезовано гідрохлорид N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан (аббревіатура, ТОЦПД), в якому аза-15-краун-5 ковалентно з'єднаний із γ -аміномасяною кислотою. Сполука ТОЦПД має широкий спектр протигіпоксичних властивостей та виявляє анксиолітичну, антиагресивну та протисудомну дію [5].

Механізм дії ТОЦПД зумовлений його здатністю спричинювати зміни білкового метаболізму мозку, збільшувати вміст білків у різних відділах головного мозку (неокортексі, гіпокампі, мозочку, гіпоталамусі), активізувати синтез білків як сумарних, так і окремих фракцій (тих, що розчинні та нерозчинні у воді) у корі і гіпокампі експериментальних тварин. Відзначено виражену активність включення 3Н-лейцину і 35S-метіоніну в сумарні білки крові, що може свідчити про периферичні ефекти сполуки. [6]. Механізм дії ТОЦПД пов'язують [7] також із активацією ефектів ГАМК-ергічної системи, про що свідчить збільшення вмісту ГАМК у гомогенаті головного мозку щурів і зменшення ферментативної активності ГАМК-трансамінази, а такі ефекти як антиамнестичний та протисудомний усуваються конкурентним антагоністом ГАМКА-рецептора бікукуліном.

© Колектив авторів, 2019

Незважаючи на широке використання різних похідних краун-етерів все ще залишається мало вивченою проблема їх токсичності та особливо генотоксичності, що не дає гарантії їх безпечності, особливо у фармацевтичній галузі.

Мета цього дослідження – виявити можливе індукування генних мутацій за дії ТОЦПД на штамх *S. typhimurium* TA 98 (мутації за типом зсуву рамки зчитування) і TA 100 (мутації типу заміни пар основ) без та з метаболічною активацією (фракція S9) у мікропланшетних варіантах тесту Еймса: μ Ames kit, Moltox та Muta-ChromoPlate kit.

Матеріали та методи дослідження

У досліджах використано гідрохлорид N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан, який представляє собою тверду порошкоподібну речовину, що добре розчинна у воді. У дослідженні використовували класичні для «мікробного» мутагенезу дози: від 10 до 1 000 мкг/мл.

У роботі застосовано мікропланшети μ Ames kit, Moltox та ChromoPlate kit, до ключових перевагах їх відносять використання якісних та сертифікованих штамів, невелику кількість досліджуваної хімічної речовини, а також можливість автоматизації низки стадій при проведенні великих скринінгових програм. Зручності надає і те, що на відміну від класичного варіанту з використанням агаризованого твердого середовища, для мікропланшетного варіанту методу в умовах активації не потрібно готувати мікросомну фракцію печінки тварин, оскільки S9 безпосередньо вміщується у лунках.

З метою виявлення різних типів мутацій в експерименті використовували наступні штами *S. typhimurium*:

- TA_98 (his D 3052, rfa, Δ uvr B, + R: pkM 101), рееструючий мутації за типом зсуву рамки зчитування;
- TA_100 (his G 46, rfa, Δ uvr B, + R: pkM 101), несе мутацію у гістидиновому опероні (місенс-мутація his G46), що дає можливість зафіксувати точкові мутації типу заміни пар основ.

Експерименти в обох тестах проводили у двох паралельних варіантах – без метаболічної активації та з активацією мікросомною активуючою сумішшю (S9 mix). У варіантах без метаболічної активації реестрували дію прямих мутагенів – сполук, які індукують мутації за рахунок активності первинної структури досліджуваної речовини. Дія ж промутагенів – речовин, ефект яких зумовлений утворенням мутагенних метаболітів – реестрували в варіантах експерименту з метаболічною активацією.

У дослідженні використано варіант тесту Еймса, який засновано на визначенні ревертованих бактерій за їх метаболічною активністю [8]. Як негативний контроль використовували розчинник досліджуваних сполук – воду. Як позитивні контролю використовували відомі мутагени: 2-нітрофлуорен для *S. typhimurium* TA 98 і азид натрію для *S. typhimurium* TA 100 в тестах без активації. Усі дослідження здійснювали у 3-разових варіантах позитивного контролю і при нормальному фоновому рівні.

Оцінка отриманих даних базувалася на підрахунку кількості лунок, в яких спостерігається зміна кольору середовища з пурпурного на жовтий. Появу ревертантів в тесті μ Ames kit, Moltox оцінювали за кількістю колоній, що виростили у лунках 24-лункових планшетів на твердому поживному середовищі через 48–72 год та розрахунком співвідношення (K) між кількістю ревертантних колоній у досліді (досліджувана сполука) та негативним контролем (розчинник) за формулою:

$$K = \frac{a + 0,5}{b + 0,5},$$

де a – середня кількість ревертантних колоній у досліді;

b – середня кількість ревертантних колоній у негативному контролі.

Результат вважається позитивним за $K > 2$ та його зростанні пропорційно концентрації хоча б при одній експериментальній точці.

У дослідженні використано флуктаційний варіант тесту Еймса ChromoPlate kit, який засновано також на визначенні ревертованих бактерій за їх метаболічною активністю [8]. Версія цього тесту передбачає дослідження генотоксичності в рамках належної лабораторної практики. Усі визначення проводили у 3-разових повторях. Результати враховували по порівнянням мутагенних ефектів у всіх варіантах позитивного контролю з аналогічними показниками нормального фонового рівня. Оцінка отриманих даних базувалася на підрахунку кількості лунок, в яких спостерігається зміна кольору середовища з пурпурного на жовтий. При цьому матеріал із кожного варіанта досліду вноситься у 48 лунок 96-лункових планшетів. Негативним результатом (відсутність мутагенної активності) вважається наявність менш ніж 15 ревертантних лунок серед 48 лунок, позитивним (наявність мутагенної активності) – 25 і більше ревертантних лунок серед 48 лунок і пряма залежність ефекту від концентрації досліджуваної сполуки. Існує і інший підхід, у якому незалежно від коливань дисперсії досліду, мутагенний ефект в тесті Еймса вважається встановленим при перевищенні кількості ревертантів в дослідних варіантах над контрольними штамами для ТА 98 – в 2 рази, для ТА 100 – в 1,8 рази [9].

Результати дослідження та обговорення

Використані у роботі експериментальні токсикологічні моделі відповідають загальним цілям програми досліджень безпеки лікарських засобів і вмщують результати визначення дії прямих мутагенів (варіант без метаболічної активації сполук) та промутагенів (ефект, яких пов'язаний з утворенням мутагенних метаболітів), а також аналогічну процедуру для контрольного варіанту, тобто розчинника. Таким чином, реєструється можливість досліджуваної речовини і/або його метаболітів індукувати реверс мутації від ауксотрофності до прототрофності по гістидину у індикаторних штамів *S. typhimurium*, які несуть *his* мутації і не здатні синтезувати гістидин.

Тест μ Ames передбачає оцінку генотоксичності на ранній стадії вивчення безпеки нової сполуки. Версія тесту Moltox та Muta-ChromoPlate kit є наступним дослідженням генотоксичності речовини в рамках належної лабораторної практики. Дані, що отримані у тесті μ Ames були використані для екстраполяції дизайну дослідження в умовах стандартного тесту Muta-ChromoPlate kit.

Контрольні дані, одержані з використанням штамів *Salmonella typhimurium* ТА 98 і ТА 100, наведено в табл. 1. Стандартними мутагенами для штамів було використано 2-нітрофлуорен та азид натрію, відповідно.

Т а б л и ц я 1

Контрольні показники для штамів *Salmonella typhimurium* ТА 98 і ТА 100

(кількість лунок з ревертантами серед 24, $M \pm m$, $n = 3$)

Варіант	Контроль стерильності	Негативний контроль (вода)	Позитивний контроль (мутаген)
<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 98			
Без активації	0	1,3 ± 0,3	10,0 ± 0,58
<i>K</i>			5,3
З активацією +S9		1,7 ± 0,3	12,3 ± 0,8
<i>K</i>			5,8
<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 100			
Без активації	0	5,7 ± 0,33	27,7 ± 1.45
<i>K</i>			4,6
З активацією +S9	0	7,3 ± 0,67	44,3 ± 4,3
<i>K</i>			5,7

Активність сполуки ТОЦПД в тесті з *S. typhimurium* штамів ТА 98 і ТА 100

Варіант	Активність ТОЦПД за використання у різних концентраціях (мкг/мл)				
	10	100	250	500	1 000
<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 98					
Без активації	0,3 ± 0,3	0,7 ± 0,30,3	1,3 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,0 ± 0,2
<i>K</i>	0,44	0,67	1,00	1,22	0,83
З активацією +S9	0,3 ± 0,3	2,7 ± 0,67	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,7 ± 0,67
<i>K</i>	0,36	1,45	1,00	1,27	1,45
<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 100					
Без активації	4,3 ± 0,3	4,3 ± 0,3	5,3 ± 0,3	6,7 ± 0,88	7,0
<i>K</i>	0,77	0,77	0,94	1,16	1,21
З активацією +S9	3,7 ± 0,3	6,0 ± 1,2	7,7 ± 0,88	7,7 ± 0,88	7,3 ± 0,67
<i>K</i>	0,54	0,83	1,05	1,05	1,0

Як показують результати експериментів у тесті μ Ames, у контрольному (негативний контроль) варіанті частота спонтанних мутацій не перевищувала стандартного рівня відповідного до генетичних особливостей кожного з референтних штамів. Для обох штамів нами отримано (табл. 1) близькі за значенням дані щодо контролю стерильності, негативного контролю (розчинник) та позитивного контролю (відповідні мутагени). Незважаючи на те, що в обох випадках дані дослідження мутагенної активності зразків сполуки ТОЦПД (табл. 2) дещо перевищують аналогічні показники контролю (табл. 1), можна зробити висновок, що в межах чутливості даного методу сполука не є мутагеном прямої або непрямої дії, яка спроможна індукувати мутації типу зсуву рамки зчитування генетичної інформації або заміни пар основ.

Близькими по значенням були результати отримані нами на планшеті Muta-ChromoPlate kit, щодо контрольних показників штаму *Salmonella typhimurium* ТА 98 і ТА 100 (табл. 3) та активності сполуки ТОЦПД у аналогічних умовах (табл. 4).

Т а б л и ц я 3

Контрольні значення для штаму *S. typhimurium* ТА 98 і ТА 100 (Muta-ChromoPlate kit)

Варіант тесту	Контроль стерильності	Негативний контроль, вода	Позитивний контроль, мутаген
<i>S. typhimurium</i> ТА 98			
Без активації	0	2 ± 0,3	43,5 ± 2,03
З активацією + S9	0	1,3 ± 0,3	41,0 ± 2,89
<i>S. typhimurium</i> ТА 100			
Без активації	0	2 ± 0,3	43,5 ± 2,03
З активацією + S9	0	1,3 ± 0,3	41 ± 2,89

Т а б л и ц я 4

Активність сполуки ТОЦПД у тесті з *S. typhimurium* ТА 98 і ТА 100 (Muta-ChromoPlate kit)

Варіант	Концентрація, мкг/мл				
	10	100	250	500	1 000
<i>S. typhimurium</i> ТА 100					
Без активації	4,3 ± 0,88	3,7 ± 0,88	4,7 ± 0,88	5,3 ± 0,33	4,3 ± 0,88
З активацією	3,3 ± 0,88	2,7 ± 0,33	1,7 ± 0,33	3,7 ± 0,88	2,7 ± 0,33
<i>S. typhimurium</i> ТА 98					
Без активації	7,0 ± 0,58	6,7 ± 0,33	7,0 ± 0,58	5,7 ± 0,33	4,0 ± 0,58
З активацією	3,0 ± 0,58	2,3 ± 0,33	1,3 ± 0,33	2,3 ± 0,33	3,3 ± 0,33

Негативні результати (табл. 2 та табл. 4) у тестах з активацією (+S9) свідчать про відсутність мутагенної активності також у метаболітів досліджуваної сполуки. Цей

факт не є незвичайним, так як відомо, що сполука ТОЦПД не піддається окисному метаболізму (залежному від СУР450), а в організмах експериментальних тварин утворює ацетильоване похідне, що не є реакційноздатним метаболітом [11].

Отже, сполука ТОЦПД не є ні «прямим», ні «непрямим» мутагеном для штамів *S. typhimurium*. Незначне перевищення середнього числа ревертантів у дослідах щодо контролю (табл. 2, 4) не є статистично достовірним. Чутливість обох тест-штамів щодо досліджуваних речовин виявилася приблизно однаковою, тобто перевищення контрольних значень в обох варіантах дослідів практично не мінялося, що свідчить про однозначність дії сполуки. Загальним для всього експерименту є також відсутність перевищення числа ревертантів в дослідних варіантах на максимальних дозах.

Таким чином, дані, отримані в ході проведення мікропланшетних варіантів тесту Еймса (μ Ames kit, Moltox та Muta-ChromoPlate kit) на штамів *Salmonella typhimurium* TA 98 і TA 100, свідчать про відсутність мутагенної активності сполуки ТОЦПД у вивчених концентраціях. Більшість краун-етерів різної структури у дозах 0,176–15 408 мг на лунку при використанні не тільки штамів *Salmonella typhimurium* TA 98 і TA 100, але й TA1530 і TA1537 також не проявляли генотоксичної дії [11]. У зв'язку з цим, наявність у сполуки ТОЦПД канцерогенних властивостей, пов'язаних з генотоксичністю, є також малоімовірною.

Висновок

Сполука ТОЦПД у концентраціях 10–1 000 мкг/мл не спричинює мутацій у штамів *Salmonella typhimurium* TA 98 і *Salmonella typhimurium* TA 100 в тестах з та без активації при дослідженні у двох варіантах тесту Еймса: Muta-ChromoPlate kit, Канада та μ Ames kit, Moltox, США, що свідчить про відсутність мутагенної активності сполуки та наявності у неї мутагенних метаболітів.

Список використаної літератури

1. Khalid M., Shireen M. Crown ether schiff bases and their complexes: Recent advances (A Review) // Orient. J. Chem. – 2018. – V. 34 (4). – P. 1701–1718. <https://doi.org/10.13005/ojc/340402>
2. Богатський А. В., Назаров Е. И., Головенко Н. Я. Биологические аспекты действия краун-эфиров, криптандов и их аналогов. // ЖВХО. – 1985. – Т. XXX, № 5. – С. 593–599.
3. Yildiz M., Kiraz A., Dülger A. Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type // J. Serb. Chem. Soc. – 2007. – 72 (3). – P. 215–224. <https://doi.org/10.2298/JSC0703215Y>
4. Basim I. Alabdaly, Mohammed H. A. Al-Almery, Mustafa K. Albayaty. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new complexes of some lanthanide ions with benzo 18-crown-6 and 221-cryptand // IOSR-JAC. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 32–39. <https://doi.org/10.13005/ojc/320228>
5. Богатський О. В., Лук'яненко М. Г., Вороніна Т. О. та ін. Пат. 7121 Україна, МКИ С 07 Д 273/01. N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гідрохлорид, що має антиамнестичну, антигіпоксичну та протисудомну активність. Бюл. № 2. 8 с.
6. Карасьова Т. Л., Цапенко Ж. М., Басок С. С., Кулигіна К. Ю., Лук'яненко М. Г. Вплив похідного аза-15-краун-5 із ноотропною властивістю на обмін білків у різних відділах головного мозку і крові шурів // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2010. – N 1. – P. 67–70.
7. Карасьова Т. Л., Цапенко Ж. М., Онуфрієнко О. В., Шандра О., А. Дослідження ролі ГАМК-ергічної системи в реалізації нейротропних ефектів похідного аза-15-краун-5-естеру // Одеський мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 37–42.
8. Curieux F., Marzin D., Erb F. Study of the genotoxic activity of five chlorinated propanones using the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the new micronucleus test // Mutation Res. – 1994. – V. 341. – P. 1–15. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90019-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90019-1)
9. Kim B., Margolin B. Statistical methods for the Ames Salmonella assay: a review Mutation Research // Reviews in Mutation Research. – 1999. – V 436 (1). – P. 113–122. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(98\)00025-8](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(98)00025-8)
10. Плотникова Е. К., Головенко Н. Я., Зиньковський В. Г. и др. Кинетика выведения мембранного макрогетероцикла из организма мышей // Фармакол. токсикол. – 1986. – № 7. – С. 64–67.
11. Arenaz P., Bitticks L., Pannell K., Garcia S. Genotoxic potential of crown ethers in *Salmonella typhimurium* // Mutagenesis. – 1989. – V. 4, N 6. – P. 437–438. <https://doi.org/10.1093/mutage/4.6.437>

References

1. Khalid M., Shireen M. Crown ether schiff bases and their complexes: Recent advances (A Review) // Orient. J. Chem. – 2018. – V. 34 (4). – P. 1701–1718. <https://doi.org/10.13005/ojc/340402>

2. Bogatsky A. V., Nazarov Ye. I., Golovenko N. Ya. Biologicheskiye aspekty deystviya kraun-efirov, kriptandov i ikh analogov // JVCO. – 1985. – V. XXX, № 5. – P. 593–599.
3. Yildiz M., Kiraz A., Dülger A. Synthesis and antimicrobial activity of new crown ethers of Schiff base type // J. Serb. Chem. Soc. – 2007. – 72 (3). – P. 215–224. <https://doi.org/10.2298/JSC0703215Y>
4. Basim I. Alabdaly, Mohammed H. A. Al-Almery, Mustafa K. Albayaty. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new complexes of some lanthanide ions with benzo 18-crown-6 and 221-cryptand // IOSR-JAC. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 32–39. <https://doi.org/10.13005/ojc/320228>
5. Bogatsky O. V., Luk'yanenko M. G., Voronina T. O. ta in. Pat. 7121 Ukraïna, MKI S 07 D 273/01. N-(γ -aminobutiril)-1-aza-4,7,10,13-tetraoksatsiklopentadekan-gidrokhlorid, shcho maе antiamnesticynu, antigipoksichnu ta protisudomnu aktivnist. Bull. № 2. 8 p.
6. Karasyova T. L., Tsapenko Zh. M., Basok S. S., Kuligina K. Yu., Luk'yanenko M. G. Vpliv pokhidnogo aza-15-kraun-5 iz nootropnoyu vlastivystu na obmin bilkiv u riznikh viddilakh golovnoho mozku i krovi shchuriv // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2010. – N 1. – P. 67–70.
7. Karasyova T. L., Tsapenko Zh. M., Onufrienko O. V., Shandra O. A. Doslidzhennya roli GAMK-ergichnoi sistemi v realizatsii neyrotropnikh effektiv pokhidnogo aza-15-kraun-5-eteru // Odeskiy med. zh. – 2013. – № 6. – P. 37–42.
8. Curieux F., Marzin D., Erb F. Study of the genotoxic activity of five chlorinated propanones using the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the new micronucleus test // Mutation Res. – 1994. – V. 341. – P. 1–15. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90019-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90019-1)
9. Kim B., Margolin B. Statistical methods for the Ames Salmonella assay: a review Mutation Research // Reviews in Mutation Research. – 1999. – V 436 (1). – P. 113–122. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(98\)00025-8](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(98)00025-8)
10. Plotnikova Ye. K., Golovenko N. Ya., Zinkovsky V. G., Yakubovskaya L. N., Plotnikova Ye. K., Basok S. S. Kinetika vyvedeniya membranogo makrogeterotsikla iz organizma myshey // Pharmacol. toksikol. – 1986. – N 7. – S. 64–67.
11. Arenaz P., Bitticks L., Pannell K., Garcia S. Genotoxic potential of crown ethers in *Salmonella typhimurium* // Mutagenesis. – 1989. – V. 4, N 6. – P. 437–438. <https://doi.org/10.1093/mutage/4.6.437>

Надійшла до редакції 16 січня 2019 р.

Прийнято до друку 31 січня 2019 р.

М. Я. Головенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

В. Б. Ларіонов ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),

С. С. Басок ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6389-5081>),

А. С. Редер ² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),

¹ Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

² ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

ВИЗНАЧЕННЯ МУТАГЕНОЇ АКТИВНОСТІ ГІДРОХЛОРИД N-(γ -АМІНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-15-КРАУН-5 У МІКРОПЛАНШЕТНИХ ВАРІАНТАХ ТЕСТУ ЕЙМСА

Ключові слова: генні мутації, тест Еймса, N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан гідрохлорид

А Н О Т А Ц І Я

За останні роки дослідження в області хімічного мутагенезу отримали значний розвиток, що пов'язано з впровадженням великої кількості різних хімічних речовин та науковими досягненнями зі створення та використання нових тест-систем, що дає змогу провести повну оцінку як самих мутагенів, так і їх метаболітів. Мета роботи – виявити можливе індукування генних мутацій за дії гідрохлориду N-(γ -амінобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан (сполука ТОЦПД), що виявляє ноотропну, анксиолітичну та протисудомну дію.

Здатність ТОЦПД викликати генні мутації оцінювали у тесті Еймса на штамх *Salmonella typhimurium* TA 98 (мутації за типом зсуву рамки зчитування) і TA 100 (точкові мутації типу заміни пар основ). Сполуку використовували у концентраціях 10, 100, 250, 500 та 1 000 мкг/мл. Стандартними мутагенами слугували 2-нітрофлуорен для *Salmonella typhimurium* TA 98 і азид натрію для *Salmonella typhimurium* TA 100 у тестах без метаболічної активації. У варіанті з активацією використовували мікросомну активуючу суміш (S9 міх). В тестах з активацією для обох штамів був застосований 2-аміноантрацен. У роботі використовували тест-набір μ Ames kit, Molttox (США) та Muta-ChromoPlate kit (Канада). Результати оцінювали за кількістю лунок із мутуваними клітинами, що ресстрували за зміною забарвлення середовища з пурпурного на жовтий.

Одержані дані показали, що у контролі та за дії відповідних мутагенів відсоток лунок з мутуваними клітинами відповідав стандартним показникам, визначеним протоколом мікропланшетного тесту. За дії сполуки ТОЦПД у межах використаних концентрацій не відмічено генних мутацій у штамів *S. typhimurium* TA 98 і TA 100.

Н. Я. Головенко ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

В. Б. Ларионов ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),

С. С. Басок ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6389-5081>),

А. С. Редер ² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>)

¹ Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, г. Одеса

² ОДО «ІНТЕРХІМ», г. Одеса

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРОХЛОРИДА N-(γ -АМИНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-15-КРАУН-5 В МИКРОПЛАНШЕТНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕСТА ЭЙМСА

Ключевые слова: генные мутации, тест Эймса, N-(γ -аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан гидрохлорид

А Н Н О Т А Ц И Я

За последние годы достижения в области химического мутагенеза получили значительное развитие, что связано с внедрением большого количества разных химических веществ и научными достижениями по созданию и использованию новых тест-систем, позволяющих провести полную оценку как самих мутагенов, так и их метаболитов.

Цель работы – выявить возможную индукцию генных мутаций при действии гидрохлорида N-(γ -аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекана (соединение ТОЦПД), проявляющего ноотропное, анксиолитическое и противосудорожное действие.

Способность ТОЦПД вызывать генные мутации оценивали в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 98 (мутации по типу сдвига рамки считывания) и TA 100 (точные мутации замены пар оснований). Соединение использовали в концентрациях 10, 100, 250, 500 и 1 000 мкг/мл. Стандартными мутагенами служили 2-нитрофлуорен для *Salmonella typhimurium* TA 98 и азид натрия для *Salmonella typhimurium* TA 100 в тестах без метаболической активации. В вариантах с активацией использовали микросомальную активирующую смесь (S9 mix). В тестах с активацией для обоих штаммов был использован 2-аминоантрацен. В работе использовали тест-набор μ Ames kit, Molttox (США) и Muta-ChromoPlate kit (Канада). Результаты оценивали по количеству лунок с мутировавшими клетками, которые регистрировали по изменению цвета среды с пурпурного на желтый.

Полученные данные показали, что в контроле и при действии соответствующих мутагенов процент лунок соответствовал стандартным показателям, установленным протоколом микропланшетного теста. При действии соединения ТОЦПД в границах использованных концентраций не отмечено генных мутаций штаммов *S. typhimurium* TA 98 и TA 100.

М. Ya. Golovenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

V. B. Larionov ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),

S. S. Basok ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6389-5081>),

A. S. Reder ² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),

¹ Bogatskiy Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa

² SLC «INTERCHEM», Odesa

TESTING OF THE MUTAGENIC POTENTIAL OF N-(γ -AMINO BUTYRYL)-1-AZA-15-CROWN-5 HYDROCHLORIDE IN AMES TEST MICROPLATE MODIFICATION

Key words: gene mutations, Ames test, N-(γ -aminobutyryl)-1-aza-15-crown-5 hydrochloride

A B S T R A C T

In recent years, studies in the field of chemical mutagenesis have undergone significant development, due to the introduction of a large number of different chemicals and scientific advances in the creation and use of new test systems, allowing a complete assessment of both mutagens themselves and their metabolites. The aim of the work was to determine possible induction of gene mutations under influence of hydrochloride N-(γ -aminobutyryl)-1-aza-4,7,10,13-tetraazacyclopentadecan (TOCPD), which has nootropic, anxiolytic and anticonvulsant activity.

The ability of TOCPD to induce gene mutations was evaluated in Ames test on strains *Salmonella typhimurium* TA 98 (frame shift mutations) and TA 100 (substitution point mutations). The compound was used at concentrations of 10, 100, 250, 500 and 1 000 μ g/ml. Standard mutagens were 2-nitrofluorene for *Salmonella typhimurium* TA 98 and sodium azide for *Salmonella typhimurium* TA 100 in test without metabolic activation. In an activation variant a microsomal activating mixture was used (S9 mix). In tests with activation for both strains, 2-aminoanthracene was used. The μ Ames kit, Molttox (USA) and Muta-ChromoPlate kit (Canada) were used in the work. The results were evaluated by the number of wells with mutated cells with medium color changing from purple to yellow.

The obtained data showed that in the control and according to the action of corresponding mutagens, the percentage of wells with mutated cells corresponded to the standard parameters determined by protocol of the microplate test. For the action of TOCPD compound, no gene mutations were detected in both *S. typhimurium* TA 98 and TA 100 strains within the concentrations used.

Електронна адреса для листування з авторами: n.golovenko@gmail.com

(Головенко М. Я.)

Г. В. ЗАЙЧЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>), д-р мед. наук, проф.,

О. А. ПОКОТИЛО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

Н. С. НІКІТИНА ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>), канд. біол. наук

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

ВПЛИВ КРЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЦЕРІУ ДІОКСИДУ НА ДЕЯКІ ЖИТТЄВІ ПОКАЗНИКИ ЩУРІВ ПРИ НАШКІРНМУ НАНЕСЕННІ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Ключові слова: наночастинки церію діоксиду, хронічна токсичність, доклінічні дослідження, нашкірне нанесення, щури лінії Wistar

G. V. ZAYCHENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),

O. A. POKOTYLO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

N. S. NIKITINA ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv

² SOE «State scientific centre of drugs and healthcare products», Kharkiv

AN INFLUENCE OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON SOME VITAL SIGNS OF RATS IN THE SETTING OF A TOPICAL APPLICATION IN A CHRONIC EXPERIMENT

Key words: cerium dioxide nanoparticles, chronic toxicity, preclinical studies, topical application, Wistar rats

На сьогодні меланома та немеланомні злоякісні новоутворення шкіри є глобальною проблемою медицини через значне зростання захворюваності [1]. За даними Національного канцер-реєстру України станом на 2016 р. цей показник становив, відповідно, 7,6 і 42,5 на 100 000 населення, а смертність за рік – 2,6 і 1,4 на 100 000 населення [2].

Одним з основних етіологічних факторів розвитку меланоми, плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри згідно з М. С. Martens та співавт. є ультрафіолетове (УФ) опромінення [3]. Канцерогенному впливу цього чинника запобігає застосування фотопротекторів – засобів, здатних переважно поглинати (органічні фільтри), або розсіювати чи відбивати (неорганічні фільтри) УФ промені [4]. Перевага неорганічних фільтрів полягає у меншій взаємодії з УФ, а отже, менш інтенсивному утворенню активних форм кисню [5].

А. Б. Щербаков та співавт., Ф. Caputo та співавт. узагальнили дані щодо УФ фільтру нового покоління – наночастинок церію діоксиду (НЦД), які мають подвійний механізм дії – поєднують фотопротекторну активність (відбивання та розсіювання УФ променів) з антиоксидантним ефектом (нейтралізація вільних радикалів) [6, 7]. Останній обумовлює відсутність фотокаталітичної дії, а отже, кращий профіль безпеки НЦД порівняно з іншими неорганічними фільтрами, такими як титану діоксид та цинку оксид [4].

Впровадження у медичну практику сонцезахисних кремів з НЦД розширить арсенал заходів профілактики УФ уражень, зокрема, злоякісних новоутворень шкіри. Розробка таких засобів передбачає проведення комплексу доклінічних досліджень з фармакології безпеки. Згідно з оглядом Y. Li та співавт. НЦД мають прийнятний профіль безпеки, підтверджений у експериментах *in vitro* та *in vivo* [8], однак дана проблема вимагає подальшого вивчення, адже кожна синтезована субстанція наночастинок має власний унікальний набір характеристик (розмір, форма, заряд, хімія поверхні), які обумовлюють фармакологічну активність та токсикологічні властивості [9].

За результатами нашого попереднього дослідження гострої токсичності крем з НЦД при нанесенні на шкіру або внутрішньошлунковому введенні щурам у дозі 5 г/кг не викликав загибелі тварин, не мав негативного впливу на загальний стан і поведінку щурів, динаміку зміни маси тіла [10].

В експерименті з вивчення субхронічної токсичності крему з НЦД виявлено, що при повторному нашкірному нанесенні кроликам протягом 90 днів дозами 0,06, 0,18 і

0,60 г/кг не спостерігали змін загального стану і поведінки тварин, споживання корму і води, динаміки зміни маси тіла, значень гематологічних (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, лейкограма) та біохімічних (вміст загального білку, альбуміну, глюкози, холестерину, сечовини, калію, натрію і хлоридів, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспаратамінотрансферази (АсАТ)) показників крові [11].

Згідно з планом доклінічного вивчення представленого засобу **метою** наукового дослідження виступило встановлення впливу крему з НЦД на деякі життєві показники щурів при нашкірному нанесенні в умовах хронічного експерименту.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано із дотриманням положень Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22. 09. 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Наказу МОЗ України № 944 від 14. 12. 2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України № 3447-IV від 21. 02. 2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Експеримент проводили на 100 білих щурах самках лінії Wistar масою 150–240 г, віком 2,5–3,0 місяці. Тварин утримували у стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за температури повітря 16–25 °С та відносної вологості 40–70%, з вільним доступом до корму і води. Період карантину та акліматизації тривав 7 діб.

Дослідні групи формували методом рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел.

Тварин виводили з експерименту під хлороформним наркозом.

Стандартизовані НЦД розміром 6–15 нм синтезовано у ТОВ «НаноМедТех», лікарська форма – дермальний крем з 0,25% НЦД – розроблена у НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Дослідження здійснено згідно з методичними рекомендаціями [12].

Експериментальні тварини розподілені на 5 груп, по 20 особин у кожній: група 1 – контрольні здорові інтактні тварини (інтактний контроль), група 2 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг, група 3 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 0,5 г/кг, група 4 – тварини, яким наносили крем з НЦД дозою 1,0 г/кг, група 5 – тварини, яким наносили кремову основу (плацебо).

Крем із НЦД наносили на вистрижену ділянку шкіри спини щурів (третина верхньої тіла) один раз на добу протягом 6 місяців [12]. Найменша доза (0,1 г/кг) відповідала 1/50 від дози, яку вивчали в експерименті з гострої токсичності [10]. Кожна тварина з груп застосування крему з НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг отримувала, відповідно, НЦД дозами 0,25, 1,25 і 2,5 мг/кг.

Протягом експерименту спостерігали за виживаністю, загальним станом і поведінкою тварин, споживанням корму і води, динамікою зміни маси тіла. Зважування проводили щотижня протягом першого місяця, потім – через 2, 4 і 6 місяців від початку експерименту та через 1 місяць після закінчення нанесення крему (післядія).

Визначення маркерних гематологічних показників (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, лейкограма) проводили із застосуванням гематологічного аналізатора Mythic 22 (PZ CORMAY S.A., Польща) після відбору крові з хвостової вени через 1 та 6 місяців експерименту.

Біохімічні показники визначали із застосуванням наборів стандартних діагностикумів для клініко-діагностичних та біохімічних лабораторій виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» після відбору крові з хвостової вени через 1 та 6 місяців експерименту. Активність АлАТ і АсАТ визначали за методом Райтмана-Френкеля, вміст загального білку – за біуретовою реакцією, альбуміну – за реакцією з бромкрезоло-

вим зеленим, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою, глюкози – глюкозо-оксидазним методом, холестерину – ферментативним методом, калію – за реакцією з натрію тетрафенілборатом, натрію – за реакцією з цинку ураніацетатом, фосфору – за реакцією з амонію молібдатом, хлоридів – за реакцією з ртуті (II) роданідом та заліза (III) нітратом [13, 14]. Оптичну густину розчинів вимірювали за допомогою фотоелектроколориметру КФК-3 (ВАТ «Загорський оптико-механічний завод», Російська Федерація) та спектрофотометру СФ-46 (ВАТ «Ломо», Російська Федерація).

На 210 добу (через 1 місяць після закінчення нанесення крему) проводили евтаназію щурів, після розтину здійснювали макроскопічний огляд внутрішніх органів (розміри, забарвлення, форма, взаємне розташування) і вилучали головний мозок, серце, легені, печінку, селезінку та нирки. Після відокремлення жирової (сполучної) тканини органи промивали у фізіологічному розчині натрію хлориду з подальшим прибиранням надлишкової вологи за допомогою фільтрувального паперу та зважували на електронних вагах. На основі абсолютних значень маси органів розраховували коефіцієнти маси у відсотках.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США) [15]. Нормальність розподілу визначали за W-критерієм Шапіро-Уїлка. Надалі проводили однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з post-hoc порівняннями із застосуванням HSD-критерію Тьюкі або парний двовибірковий t-тест для середніх. Відмінності показників вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Протягом експерименту загибелі щурів не спостерігали. Відмінності у загальному стані і поведінці тварин, споживанні корму і води між дослідними групами відсутні. При зовнішньому огляді виявлено, що шерсть щурів м'яка, блискуча, щільно прилягала до поверхні тіла, без ознак розчісування, попрілості, ділянок облісіння і лущення. Шкіра в місцях нанесення крему без патологічних змін. Огляд кон'юнктиви очей, носових отворів, ротової порожнини та шкіри вух ознак подразнення і запалення не виявив.

Всі щури набирали вагу протягом досліду, негативної динаміки зміни маси тіла не відмічено (рисунок). У більшості груп вже через 1 тиждень, а у групі застосування крему з НЦД дозою 1,0 г/кг – через 2 тижні спостерігали зростання показника порівняно з вихідним значенням. На 4-й місяць експерименту в групі нанесення крему з НЦД дозою 0,5 г/кг відмічали меншу масу тіла тварин (на 4,1%) у порівнянні з інтактним контролем, але не з плацебо, а на 6-й місяць досліду відмінностей вже не реєстрували.

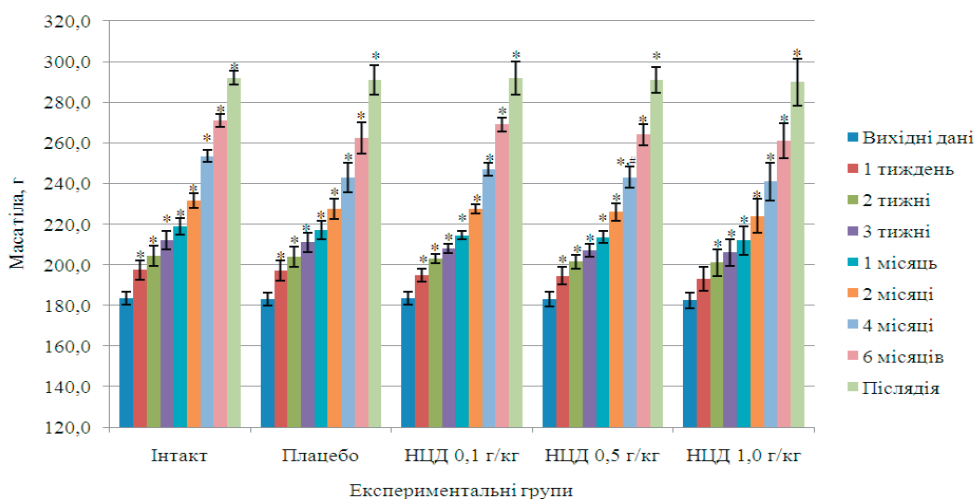


Рис. Динаміка зміни маси тіла щурів (г) після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20, M \pm m$)

Примітка: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з вихідним значенням; # – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю.

Щодо впливу на гематологічні показники щурів, у групах інтактного контролю та плацебо розбіжностей не спостерігали як через 1, так і через 6 місяців досліджу (табл. 1). У всіх групах нанесення крему з НЦД не реєстрували відмінностей у кількості еритроцитів і тромбоцитів, відносному вмісті нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів у порівнянні з інтактним контролем та плацебо.

Т а б л и ц я 1

Гематологічні показники крові щурів після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20, M \pm m$)

Гематологічні показники	Групи тварин				
	інтактний контроль	плацебо	крем із НЦД		
			0,1 г/кг	0,5 г/кг	1,0 г/кг
1 місяць					
Гемоглобін, г/л	128,8 ± 1,2	128,1 ± 1,0	128,1 ± 0,9	128,2 ± 0,7	125,3 ± 0,7 *.,†,§
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,92 ± 0,13	5,81 ± 0,11	5,83 ± 0,08	5,85 ± 0,07	5,71 ± 0,14
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	552,3 ± 10,5	531,7 ± 22,2	541,9 ± 7,9	534,0 ± 15,3	523,2 ± 22,2
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	16,49 ± 1,15	15,43 ± 0,61	13,08 ± 1,11 *.,#	13,38 ± 0,97 *.,#	14,80 ± 1,53
Нейтрофіли, %	16,00 ± 1,77	15,70 ± 1,64	16,70 ± 1,92	17,10 ± 1,47	18,30 ± 1,60
Еозинофіли, %	2,60 ± 0,58	2,60 ± 0,58	1,40 ± 0,16 *.,#	2,00 ± 0,58	2,00 ± 0,26†
Лімфоцити, %	79,80 ± 1,89	79,80 ± 1,89	80,50 ± 1,79	79,50 ± 1,86	78,40 ± 1,01
Моноцити, %	1,60 ± 0,27	1,60 ± 0,27	1,40 ± 0,31	1,40 ± 0,43	1,30 ± 0,42
6 місяців					
Гемоглобін, г/л	131,2 ± 1,4	131,0 ± 0,7	131,1 ± 0,9	131,0 ± 0,6	131,1 ± 1,0
Еритроцити, 10 ¹² /л	6,15 ± 0,12	6,14 ± 0,06	6,15 ± 0,08	6,11 ± 0,06	6,10 ± 0,10
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	606,9 ± 16,7	600,0 ± 24,3	582,8 ± 20,6	601,6 ± 25,6	591,9 ± 23,6
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	15,40 ± 1,08	14,37 ± 1,01	14,34 ± 0,94	14,05 ± 1,08	14,39 ± 2,08
Нейтрофіли, %	18,70 ± 1,00	19,40 ± 1,13	18,80 ± 2,14	18,80 ± 1,86	20,10 ± 1,61
Еозинофіли, %	1,80 ± 0,39	2,00 ± 0,26	1,90 ± 0,23	1,30 ± 0,21*.,†	1,60 ± 0,31
Лімфоцити, %	78,70 ± 1,10	78,70 ± 1,10	78,60 ± 2,11	79,40 ± 1,86	77,80 ± 1,47
Моноцити, %	0,80 ± 0,20	0,50 ± 0,22	0,70 ± 0,21	0,50 ± 0,22	0,50 ± 0,27

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг; § – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем із НЦД дозою 0,5 г/кг.

Застосування крему з НЦД не приводило до змін вмісту гемоглобіну, за виключенням найбільшої дози (1,0 г/кг), при використанні якої показник знижувався на 2,2% порівняно з групою плацебо, через 1 місяць досліджу. Однак через 6 місяців експерименту вміст гемоглобіну нормалізувався.

Щодо кількості лейкоцитів, через 1 місяць досліджу в групах нанесення крему з НЦД дозами 0,1 і 0,5 г/кг відмічали зменшення показника на 15,2% і 13,3%, відповідно, у порів'язанні з групою плацебо, з подальшою нормалізацією параметра на 6-й місяць експерименту.

У групі застосування плацебо через 1 місяць експерименту спостерігали підвищення вмісту натрію у сироватці крові на 9,3% у порів'язанні з інтактним контролем, що було єдиною відмінністю у значеннях біохімічних показників у даних тварин (табл. 2). Нанесення крему з НЦД не приводило до зміни вмісту загального білку, альбуміну, креатиніну, глюкози та калію порів'язанно з групою плацебо, активності АлАТ, АсАТ, вмісту холестерину і хлоридів – порів'язанно з групою інтактного контролю. Вміст натрію і фосфору в сироватці крові щурів через 1 місяць експерименту в групі нанесення крему з НЦД дозою 1,0 г/кг був, відповідно, на 14,7% і 24,3% вищим, ніж у інтактних тварин, але нормалізувався наприкінці досліджу.

**Біохімічні показники крові щурів після повторного нашкірного нанесення
крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20, M \pm m$)**

Біохімічні показники	Групи тварин				
	інтактний контроль	плацебо	крем з НЦД		
			0,1 г/кг	0,5 г/кг	1,0 г/кг
1 місяць					
АлАТ, мккат/л	0,45 ± 0,05	0,47 ± 0,03	0,40 ± 0,04	0,34 ± 0,01 [#]	0,43 ± 0,03
АсАТ, мккат/л	0,71 ± 0,08	0,77 ± 0,08	0,79 ± 0,06	0,53 ± 0,19	0,56 ± 0,05 ^{#,†}
Загальний білок, г/л	64,18 ± 3,74	68,96 ± 6,01	64,34 ± 4,40	71,06 ± 4,23	66,34 ± 3,13
Альбумін, г/л	36,90 ± 0,71	37,26 ± 2,19	36,63 ± 1,56	38,63 ± 0,95	38,23 ± 1,17
Креатинін, ммоль/л	63,66 ± 8,42	64,60 ± 12,09	58,20 ± 9,38	55,58 ± 7,04	65,34 ± 14,24
Глюкоза, ммоль/л	5,58 ± 0,29	5,63 ± 0,28	5,90 ± 0,28	5,49 ± 0,21	5,62 ± 0,33
Холестерин, ммоль/л	1,93 ± 0,37	2,92 ± 0,66	2,46 ± 0,55	2,06 ± 0,42	1,97 ± 0,16 [#]
Калій, ммоль/л	4,86 ± 0,19	5,05 ± 0,16	4,80 ± 0,15	4,73 ± 0,25	4,79 ± 0,12
Натрій, ммоль/л	72,54 ± 2,69	79,32 ± 1,47 [*]	74,02 ± 2,62 [#]	72,50 ± 3,11 [#]	83,18 ± 6,31 ^{*,†,§}
Фосфор, ммоль/л	1,48 ± 0,17	1,37 ± 0,19	1,50 ± 0,13	1,36 ± 0,10	1,84 ± 0,13 ^{*,†,§}
Хлориди, ммоль/л	104,08 ± 1,74	105,66 ± 1,54	104,76 ± 1,52	103,86 ± 1,16	103,32 ± 1,14
6 місяців					
АлАТ, мккат/л	0,52 ± 0,05	0,55 ± 0,05	0,54 ± 0,06	0,56 ± 0,06	0,44 ± 0,03
АсАТ, мккат/л	0,93 ± 0,08	0,94 ± 0,08	0,93 ± 0,07	0,89 ± 0,08	0,88 ± 0,08
Загальний білок, г/л	75,02 ± 2,78	75,75 ± 3,45	79,13 ± 4,16	79,45 ± 5,57	76,30 ± 3,21
Альбумін, г/л	35,87 ± 1,93	37,19 ± 2,34	36,76 ± 0,97	36,52 ± 2,15	36,04 ± 1,94
Креатинін, ммоль/л	64,32 ± 4,69	68,02 ± 25,06	75,76 ± 7,72	67,85 ± 8,05	68,52 ± 18,97
Глюкоза, ммоль/л	5,47 ± 0,21	5,51 ± 0,29	5,37 ± 0,25	5,40 ± 0,04	5,37 ± 0,13
Холестерин, ммоль/л	2,45 ± 0,15	2,42 ± 0,20	2,34 ± 0,14	2,37 ± 0,28	2,38 ± 0,29
Калій, ммоль/л	4,63 ± 0,24	4,62 ± 0,28	4,43 ± 0,22	4,83 ± 0,23	4,46 ± 0,46
Натрій, ммоль/л	141,68 ± 5,01	137,48 ± 7,09	129,38 ± 3,32 [*]	129,62 ± 7,25	138,46 ± 5,64
Фосфор, ммоль/л	1,80 ± 0,07	1,88 ± 0,04	1,67 ± 0,10 [#]	1,86 ± 0,10	1,76 ± 0,06
Хлориди, ммоль/л	104,64 ± 1,67	106,48 ± 0,95	105,48 ± 1,32	103,40 ± 1,49 [#]	104,22 ± 1,62

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг; § – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,5 г/кг.

Через 6 місяців дослідження вміст натрію в сироватці крові щурів групи застосування крему з НЦД дозою 0,1 г/кг знижувався на 8,7% порівняно з інтактним контролем, але не мав відмінностей порівняно з групою плацебо. Вміст фосфору у тварин даної групи нанесення крему з НЦД знижувався на 11,2% у порівнянні з плацебо, але не змінювався порівняно з інтактним контролем. У групі застосування крему з НЦД дозою 0,5 г/кг відмічали зниження вмісту хлоридів (на 2,9%) у порівнянні з групою плацебо, але не інтактного контролю.

Наприкінці експерименту після розтину виявлено, що положення органів черевної порожнини у тварин всіх груп анатомічно правильне. У підшкірній клітковині – помірне відкладення жиру, очеревина прозора, гладка, без крововиливів. У порожнині стороннього вмісту не знайдено. У печінці добре вирізнялися всі дольки, капсула її не напружена, краї дольок не заокруглені, поверхня органу гладка, без вузликів утворень, на розрізі паренхіма рівного червоно-коричневого кольору. Селезінка пружна, червонувато-коричневого кольору, на розрізі видно дрібнозернистість тканини. Нирки з капсулою, яка легко знімалася, на розрізі темно-червоні, щільні, зі збереженим малюнком шарів. Слизова шлунка з характерним рельєфом складок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Кишечник і органи малого тазу без видимих змін. Внутрішні статеві органи звичайні. Спинний мозок не розтинався.

Макроскопічне дослідження грудної порожнини показало, що у всіх тварин легені на дотик рівномірні, еластичні, повітряні, без спайок між листками плеври, займають всю плевральну порожнину, стінки бронхів не потовщені. Розташування органів середостіння відповідало нормальному: трахея та стравохід прохідні, слизова стравоходу рожева. Серце звичайної форми – видовжено-конусоподібне, м'язові стінки щільні, пружні, без ознак ожиріння. Порожнини лівого і правого шлуночка вузькі, щілиноподібні, в порожнині серцевої сумки рідини не виявлено, поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі трохи волокнистий. Головний мозок звичайного розміру, кольору і кровонаповнення, набряку тканин не виявлено.

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів з груп застосування крему з НЦД не відрізнялися від контролю, за винятком розміру печінки тварин з групи нанесення крему з НЦД дозою 1,0 г/кг – показник на 13,0% і 17,8%, відповідно, перевищував такий у групах інтактного контролю і плацебо (табл. 3). Однак значення цього параметру не виходило за межі фізіологічної норми для даного виду тварин [16].

Т а б л и ц я 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів (%) після повторного нашкірного нанесення крему з наночастинками церію діоксиду ($n = 20$; $M \pm m$)

Внутрішні органи	Інтактний контроль	Плацебо	Крем з НЦД		
			0,1 г/кг	0,5 г/кг	1,0 г/кг
Головний мозок	0,57 ± 0,00	0,57 ± 0,03	0,58 ± 0,01	0,59 ± 0,01	0,60 ± 0,02
Серце	0,31 ± 0,01	0,34 ± 0,01	0,32 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,02
Легені	0,68 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,76 ± 0,04	0,73 ± 0,02	0,77 ± 0,04
Печінка	2,99 ± 0,06	2,87 ± 0,14	2,81 ± 0,08	3,03 ± 0,14	3,38 ± 0,16 ^{*,†}
Селезінка	0,33 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,35 ± 0,02
Нирка (ліва)	0,29 ± 0,01	0,30 ± 0,02	0,27 ± 0,00	0,28 ± 0,01	0,30 ± 0,01

П р и м і т к а: n – кількість тварин у групі; * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю; # – $p < 0,05$ порівняно з групою плацебо; † – $p < 0,05$ порівняно з групою тварин, яким наносили крем з НЦД дозою 0,1 г/кг.

Незважаючи на представлення у літературі, проблема токсичності НЦД вивчена недостатньо. Однією з причин є необхідність дослідження кожної субстанції наночастинок окремо, із врахуванням їх хімічних і біофармацевтичних характеристик, таких як нанорозмірність, дисперсність, форма, заряд та хімія поверхні (особливо співвідношення іонів $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$), які обумовлюють унікальність фармакологічних і токсикологічних властивостей [9, 17]. Таким чином, «НЦД» слід розглядати як збірне поняття.

Токсичність НЦД вивчали при інгаляційному, пероральному та парентеральних шляхах введення тваринам, що відображено у оглядах J. Gagnon та співавт., В. А. Rzigalinski та співавт. і R. A. Yokel та співавт. [18–20]. При цьому аналіз результатів даних експериментів не дозволяє виявити однорідної картини отруєння чи встановити однозначний профіль безпеки, що пояснюється різними фізико-хімічними характеристиками досліджуваних наночастинок. Інгаляційний шлях введення/надходження НЦД розглядають як найбільш ймовірний на виробництві [21]. За даними Y. Li та співавт. після потраплення у організм у такий спосіб частинки можуть накопичуватися у легенях, серці, головному мозку та печінці і викликати системну запальну відповідь [8]. Також відомо, що НЦД погано всмоктуються у шлунково-кишковому тракті [21], що пояснює безпеку при внутрішньошлунковому введенні та є однією з переваг субстанції – обумовлює низьку ймовірність отруєння при випадковому пероральному прийомі.

Вивчення деяких параметрів хронічної токсичності крему з НЦД, представлене у даній статті, ґрунтується на отриманих раніше даних щодо гострої та субхронічної токсичності. Встановлена безпека лікарської форми при повторному нашкірному нанесенні кроликам у широкому діапазоні доз – 0,06, 0,18 і 0,60 г/кг [10], а також в

умовах гострого експерименту, при внутрішньошлунковому введенні та нашкірному нанесенні щурам дозою 5 г/кг [11].

Згідно з отриманими у даному дослідженні результатами крем з НЦД при нашкірному нанесенні щурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг є безпечним – не викликає загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку щурів, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла тварин, не має негативного впливу на гематологічні та біохімічні показники периферичної крові, не змінює значною мірою макроскопічну структуру та коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів. Зареєстровані поодинокі відмінності зазначених параметрів у порівнянні з групами контролю не мають систематичного характеру та не виходять за межі фізіологічної норми для щурів.

Пошук літератури не виявив публікацій, які висвітлюють проблему хронічної токсичності НЦД при нашкірному нанесенні тваринам. У *in vitro* дослідженні T. Herrling та співавт. продемонстровано, що однократне нанесення крему з НЦД (розмір наночастинок < 50 нм) на зразки опроміненої УФ шкіри свиней не приводило до утворення активних форм кисню, що вказує на відсутність фотокаталітичного ефекту [22] – перевагу порівняно з такими фізичними фільтрами, як титану діоксид та цинку оксид [7, 23]. За даними огляду В. Gulson та співавт. неорганічні фільтри не потрапляють у системний кровообіг через інтактну шкіру [24]. Але при порушенні цілісності цього природного бар'єру, наприклад, під впливом УФ опромінення, можливе всмоктування наночастинок з подальшим токсичним впливом на внутрішні органи [25], що обумовлює важливість подальшого вивчення фармакокінетики НЦД при нашкірному нанесенні тваринам в умовах фотодинамічної травми.

В и с н о в к и

1. Дослідження показало, що крем із НЦД при нашкірному нанесенні щурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг не спричинює загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла щурів.

2. За показниками, що характеризують білковий, ліпідний, вуглеводний та водно-сольовий обмін, а також активністю АлАТ і АсАТ, крем із НЦД є безпечним у широкому діапазоні доз. Відмінності зазначених параметрів порівняно з групами контролю не мають систематичного характеру та вкладаються в межі фізіологічної норми для щурів.

3. Нашкірне нанесення щурам крему із НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг один раз на добу протягом 6 місяців не спричинює значних змін макроскопічної структури та коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин.

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. *Apalla Z., Nashan D., Weller R. B. et al.* Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther.* (Heidelb). – 2017. – V. 7, Suppl. 1. – P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>

2. *Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін.* Бюлетень Національного канцер-реєстру № 19 – «Рак в Україні, 2016–2017» / Під ред. *О. О. Колеснік*. – К.: Національний інститут раку, 2018. – 136 с.

3. *Martens M. C., Seebode C., Lehmann J. et al.* Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update // *Anticancer Res.* – 2018. – V. 38, N 2. – P. 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>

4. *Stiefel C., Schwack W.* Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – V. 37, N 1. – P. 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>

5. *Particulate products: tailoring properties for optimal performance* / Ed. *H. G. Merkus, G. M. H. Meesters*. – Springer International Publishing Switzerland, 2014. – 469 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00714-4>

6. *Щербяков А. Б., Иванова О. С., Спивак Н. Я. и др.* Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия. – Томск: Издательский дом Томского государственного университета, 2016. – 476 с.

7. Caputo F, De Nicola M, Sienkiewicz A. et al. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis // *Nanoscale*. – 2015. – V. 7, N 38. – P. 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
8. Li Y, Li P, Yu H. et al. Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – V. 44. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.004>
9. Chen B. H., Stephen Inbaraj B. Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2018. – V. 38, N 7. – P. 1003–1024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1426555>
10. Єфанов В. С., Зайченко Г. В., Нікітіна Н. С., Покотило О. А. Дослідження гострої токсичності крему з наночастинками діоксиду церію / Тези до. V нац. з'їзду фармакологів України, м. Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р. – Запоріжжя, 2017. – С. 43.
11. Pokotylo O. A., Nikitina N. S. The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles / Topical Issues of New Drugs Development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, м. Харків, 18–20 квітня 2018 р. – Харків: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 335–336.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. Рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
13. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / Ed. R. A. McPherson, M. R. Pincus. – 22-nd ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. – 1568 p.
14. Sunheimer R. L., Graves L. Clinical laboratory chemistry. – Upper Saddle River: Pearson, 2011. – 688 p.
15. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.
16. Marino D. J. Age-specific absolute and relative organ weight distributions for Fischer 344 rats // *J. Toxicol. Environ. Health A*. – 2012. – V. 75, N 24. – P. 1484–1516. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722520>
17. Charbgo F, Ahmad M. B., Darroudi M. Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications // *Int. J. Nanomedicine*. – 2017. – V. 12. – P. 1401–1413. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124855>
18. Gagnon J., Fromm K. M. Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – N 27. – P. 4510–4517. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500643>
19. Rzigalinski B. A., Carfagna C. S., Ehrlich M. Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2017. – V. 9, N 4. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1002/wnan.1444>
20. Yokel R. A., Hussain S., Garantziotis S. et al. The Yin: an adverse health perspective of nanoceria: uptake, distribution, accumulation, and mechanisms of its toxicity // *Environ. Sci. Nano*. – 2014. – V. 1, N 5. – P. 406–428. <https://doi.org/10.1039/C4EN00039K>
21. Rajeshkumar S., Naik P. Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles – a review // *Biotechnol. Rep. (Amst)*. – 2017. – V. 17. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.11.008>
22. Herrling T., Seifert M., Jung K. Cerium dioxide: future UV-filter in sunscreen? // *SOFW J.* – 2013. – V. 139, N 5. – P. 10–14.
23. McSweeney P. C. The safety of nanoparticles in sunscreens: an update for general practice // *Aust. Fam. Physician*. – 2016. – V. 45, N 6. – P. 397–399.
24. Gulson B., McCall M. J., Bowman D. M. et al. A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies // *Arch. Toxicol.* – 2015. – V. 89, N 11. – P. 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
25. Larese Filon F., Mauro M., Adami G. et al. Nanoparticles skin absorption: new aspects for a safety profile evaluation // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – V. 72, N 2. – P. 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.005>

References

1. Apalla Z., Nashed D., Weller R. B. et al. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2017. – V. 7, Suppl. 1. – P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
2. Kolesnik O. O., Fedorenko Z. P., Mykhailovych Yu. Y. et al. Biuletен Natsionalnoho kantser-reiestru № 19 – «Rak v Ukraini, 2016–2017». – Kyiv: Natsionalnyi instytut raku, 2018. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index.htm
3. Martens M. C., Seebode C., Lehmann J. et al. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update // *Anticancer Res.* – 2018. – V. 38, N 2. – P. 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>
4. Stiefel C., Schwack W. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – V. 37, N 1. – P. 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>

5. Particulate products: tailoring properties for optimal performance / Ed. *H. G. Merkus, G. M. H. Meesters*. – Springer International Publishing Switzerland, 2014. – 469 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00714-4>
6. *Shcherbakov A. B., Ivanova O. S., Spivak N. Ya., Kozyk V. V., Ivanov V. K.* Sintez i biomeditsynskie primeneniia nanodispersnogo dioksida tseriia. – Tomsk: Izdatelskii dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta, 2016. <http://elib.tomsk.ru/purl/1-11997/>
7. *Caputo F., De Nicola M., Sienkiewicz A. et al.* Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis // *Nanoscale*. – 2015. – V. 7, N 38. – P. 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
8. *Li Y., Li P., Yu H. et al.* Recent advances (2010–2015) in studies of cerium oxide nanoparticles' health effects // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2016. – V. 44. – P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.004>
9. *Chen B. H., Stephen Inbaraj B.* Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2018. – V. 38, N 7. – P. 1003–1024. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1426555>
10. *Yefanov V. S., Zaychenko G. V., Nikitina N. S., Pokotylo O. A.* Doslidzhennia hostroi toksychnosti kremu z nanochastynkamy dioksydu tseriia / V natsionalnyi ziizd farmakolohiv Ukrainy. – Zaporizhzhia: Vydavnytstvo ZDMU, 2017. – p. 43. <https://www.ift.org.ua/uk/node/173>
11. *Pokotylo O. A., Nikitina N. S.* The study of subchronic toxicity of the cream with cerium dioxide nanoparticles / *Topical Issues of New Drugs Development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Kharkiv, 18–20. 04. 2018.* – Kharkiv: Vydavnytstvo NFAU, 2018. – S. 335–336.
12. *Stefanov O. V. (Ed.)*. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii. – Kyiv: Avitsena, 2001. – 528 s.
13. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods / Ed. *R. A. McPherson, M. R. Pincus*. – 22-nd ed. – Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2011. – 1568 p.
14. *Sunheimer R. L., Graves L.* Clinical laboratory chemistry. – Upper Saddle River: Pearson, 2011. – 688 p.
15. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.
16. *Marino D. J.* Age-specific absolute and relative organ weight distributions for Fischer 344 rats // *J. Toxicol. Environ. Health A*. – 2012. – V. 75, N 24. – P. 1484–1516. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722520>
17. *Charbgo F., Ahmad M. B., Darroudi M.* Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications // *Int. J. Nanomedicine*. – 2017. – V. 12. – P. 1401–1413. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124855>
18. *Gagnon J., Fromm K. M.* Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – N 27. – P. 4510–4517. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500643>
19. *Rzagalinski B. A., Carfagna C. S., Ehrich M.* Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety // *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2017. – V. 9, N 4. – P. 1–17. <https://doi.org/10.1002/wnan.1444>
20. *Yokel R. A., Hussain S., Garantziotis S. et al.* The Yin: an adverse health perspective of nanoceria: uptake, distribution, accumulation, and mechanisms of its toxicity // *Environ. Sci. Nano*. – 2014. – V. 1, N 5. – P. 406–428. <https://doi.org/10.1039/C4EN00039K>
21. *Rajeshkumar S., Naik P.* Synthesis and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles – a review // *Biotechnol. Rep. (Amst)*. – 2017. – V. 17. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.11.008>
22. *Herrling T., Seifert M., Jung K.* Cerium dioxide: future UV-filter in sunscreen? // *SOFW J.* – 2013. – V. 139, N 5. – P. 10–14.
23. *McSweeney P. C.* The safety of nanoparticles in sunscreens: an update for general practice // *Aust. Fam. Physician*. – 2016. – V. 45, N 6. – P. 397–399.
24. *Gulson B., McCall M. J., Bowman D. M. et al.* A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies // *Arch. Toxicol.* – 2015. – V. 89, N 11. – P. 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
25. *Larese Filon F., Mauro M., Adami G. et al.* Nanoparticles skin absorption: new aspects for a safety profile evaluation // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – V. 72, N 2. – P. 310–322. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.005>

Надійшла до редакції 25 січня 2019 р.
Прийнято до друку 4 лютого 2019 р.

Г. В. Зайченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),
О. А. Покотило ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),
Н. С. Нікітіна ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків

ВПЛИВ КРЕМУ З НАНОЧАСТИНКАМИ ЦЕРІЮ ДІОКСИДУ НА ДЕЯКІ ЖИТТЄВІ ПОКАЗНИКИ ШУРІВ ПРИ НАШКІРНМУ НАНЕСЕННІ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Ключові слова: наночастинки церію діоксиду, хронічна токсичність, доклінічні дослідження, нашкірне нанесення, шури лінії Wistar

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні меланома та немеланомні злоякісні новоутворення шкіри є глобальною проблемою медицини. Одним з основних етіологічних факторів розвитку цих патологій є ультрафіолетове (УФ) опромінення. Впровадження у медичну практику сонцезахисних кремів з наночастинками церію діоксиду (НЦД) розширить арсенал заходів профілактики УФ-уражень, зокрема злоякісних новоутворень шкіри. Розробка таких засобів передбачає проведення комплексу доклінічних досліджень із фармакології безпеки.

Цілі наукового дослідження – вивчення впливу крему з НЦД на деякі життєві показники шурів при нашкірному нанесенні в умовах хронічного експерименту.

Стандартизовані НЦД розміром 6–15 нм синтезовано у ТОВ «НаноМедТех», лікарська форма – дермальний крем із 0,25% НЦД – розроблена у НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Експеримент проводили на 100 білих шурах самках лінії Wistar. Тварин розподілили на 5 груп, по 20 особин у кожній: інтактний контроль, нанесення крему з НЦД дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг, нанесення кремової основи (плацебо). Крем з НЦД наносили нашкірно один раз на добу протягом 6 місяців. Токсичність оцінювали за наступними показниками: виживаність, загальний стан і поведінка тварин, споживання корму і води, динаміка зміни маси тіла, гематологічні та біохімічні показники сироватки крові, макроскопічна структура та відносна маса (коефіцієнти маси) внутрішніх органів.

У групах нанесення крему з НЦД не спостерігали загибелі шурів, погіршення загального стану, змін у поведінці, споживанні корму і води, динаміка зміни маси тіла була позитивною. Протягом експерименту не відмічали значних відмінностей між групами застосування крему з НЦД та контрольними групами у значеннях гематологічних (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, тромбоцитів і лейкоцитів, лейкограма) та біохімічних (активність аламінінотрансферази і аспартатамінотрансферази, вміст загального білку, альбуміну, креатиніну, глюкози, холестерину, калію, натрію, фосфору, хлоридів) показників крові шурів. Макроскопічний огляд внутрішніх органів не виявив токсичного впливу крему з НЦД, коефіцієнти маси внутрішніх органів відповідали нормі для даного виду тварин та більшою мірою не відрізнялися від таких у групі інтактного контролю.

Крем із НЦД при нашкірному нанесенні шурам один раз на добу протягом 6 місяців дозами 0,1, 0,5 і 1,0 г/кг є безпечним – не викликає загибелі тварин, не має впливу на загальний стан, поведінку шурів, споживання корму та води, не сприяє негативній динаміці зміни маси тіла тварин, не має негативного впливу на гематологічні та біохімічні показники периферичної крові, не змінює макроскопічну структуру та коефіцієнти маси внутрішніх органів шурів.

А. В. Зайченко ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),
О. А. Покотило ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),
Н. С. Никитина ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

² ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков

ВЛИЯНИЕ КРЕМА С НАНОЧАСТИЦАМИ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ЖИЗНЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРЫС ПРИ НАКОЖНОМ НАНЕСЕНИИ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Ключевые слова: наночастицы диоксида церия, хроническая токсичность, доклинические исследования, накожное нанесение, крысы линии Wistar

А Н Н О Т А Ц И Я

На сегодняшний день меланома и немеланомные злокачественные новообразования кожи являются глобальной проблемой медицины. Одним из основных этиологических факторов развития этих патологий является ультрафиолетовое (УФ) облучение. Внедрение в медицинскую практику солнцезащитных кремов с наночастицами диоксида церия (НДЦ) расширит арсенал мер профилактики УФ поражений, в частности злокачественных новообразований кожи. Разработка таких средств предполагает проведение комплекса доклинических исследований по фармакологии безопасности.

Цели научного исследования – изучение влияния крема с НДЦ на некоторые жизненные показатели крыс при накожном нанесении в условиях хронического эксперимента.

Стандартизованные НДЦ размером 6–15 нм синтезированы в ООО «НаноМедТех», лекарственная форма – дермальний крем с 0,25% НДЦ – розроблена в НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Експеримент проводили на 100 білих крысах-самках лінії Wistar. Животных разделили на

5 групп, по 20 особей в каждой: интактный контроль, нанесение крема с НДЦ в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 г/кг, нанесение кремной основы (плацебо). Крем с НДЦ наносили на кожу один раз в сутки в течение 6 месяцев. Токсичность оценивали по следующим показателям: выживаемость, общее состояние и поведение животных, потребление корма и воды, динамика изменения массы тела, гематологические и биохимические показатели сыворотки крови, макроскопическая структура и относительная масса (коэффициенты массы) внутренних органов.

В группах нанесения крема с НДЦ не наблюдали гибели крыс, ухудшения общего состояния, изменений в поведении, потреблении корма и воды, динамика изменения массы тела была положительной. В течение эксперимента не отмечали значительных различий между группами применения крема с НДЦ и контрольными группами в значениях гематологических (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкограмма) и биохимических (активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, содержание общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, холестерина, калия, натрия, фосфора, хлоридов) показателей крови крыс. Макроскопический осмотр внутренних органов не обнаружил токсического воздействия крема с НДЦ, коэффициенты массы внутренних органов соответствовали норме для данного вида животных и практически не отличались от таковых в группе интактного контроля.

Крем с НДЦ при нанесении крысам один раз в сутки в течение 6 месяцев в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 г/кг является безопасным – не вызывает гибели животных, не влияет на общее состояние, поведение крыс, потребление корма и воды, не способствует отрицательной динамике изменения массы тела животных, не имеет негативного влияния на гематологические и биохимические показатели периферической крови, не изменяет макроскопическую структуру и коэффициенты массы внутренних органов крыс.

G. V. Zaychenko ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>),

O. A. Pokotylo ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>),

N. S. Nikitina ² (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>)

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

² *SOE «State scientific centre of drugs and healthcare products», Kharkiv*

AN INFLUENCE OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES ON SOME VITAL SIGNS OF RATS IN THE SETTING OF A TOPICAL APPLICATION IN A CHRONIC EXPERIMENT

Key words: cerium dioxide nanoparticles, chronic toxicity, preclinical studies, topical application, Wistar rats
A B S T R A C T

Melanoma and non-melanoma cancers are global healthcare problems nowadays. Ultraviolet (UV) radiation exposure is one of the risk factors of development of these pathologies. An introduction of sunscreen creams with cerium dioxide nanoparticles (CDN) in medical practice will widen the spectrum of measures of prevention of UV-induced injuries, namely, skin malignancies. Development of such products includes the complex of non-clinical studies in the field of safety pharmacology.

The study on an influence of the cream with CDN on some vital signs of rats in the setting of a topical application in a chronic experiment.

Standardized CDN 6–15 nm in size were synthesized in TOV ‘NanoMedTech’, the dermal cream with 0.25% CDN was developed in SSI ‘Institute for Single Crystals’ of NAS of Ukraine. The experiment was carried out on 100 white female Wistar rats. Animals were allocated into 5 groups with 20 rats each: an intact control, an application of the cream with CDN in the doses of 0.1, 0.5, and 1.0 g/kg, an application of a cream base (placebo). The cream with CDN was applied on skin once a day during 6 months. Toxicity was evaluated on the basis of following indices: survivability, overall health and behavior of animals, ingestion of food and water, body mass dynamics, hematological and serum biochemical indices, macroscopic structure and mass coefficients of internal organs.

No mortality, deterioration of overall health, changes in behavior and ingestion of food and water were observed in groups of an application of the cream with CDN; body mass dynamics were positive. There were no critical differences in hematological (hemoglobin; erythrocyte, thrombocyte, leukocyte count; leucogram) and serum biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total protein, albumin, creatinine, glucose, cholesterol, potassium, sodium, phosphorus, chlorides) indices between groups of an application of the cream with CDN and control groups over a period of the experiment. A macroscopic evaluation of condition of internal organs didn’t show any toxic effect of the cream with CDN, and mass coefficients were standard for rats and basically didn’t differ from those in control groups.

The cream with CDN in the doses of 0.1, 0.5, and 1.0 g/kg in the setting of a topical application in rats once a day during 6 months is safe – it doesn’t cause animal mortality, doesn’t influence overall health, behavior of animals, ingestion of food and water, doesn’t contribute to negative body mass dynamics, doesn’t have a negative impact on hematological and serum biochemical indices, and doesn’t alter a macroscopic structure and mass coefficients of internal organs of rats.

*Електронна адреса для листування з авторами: oksana.pokotulo@gmail.com
(Покотило О. А.)*

СВІТЛІЙ ПАМ'ЯТІ ТИХОНОВА ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА

25 лютого 2019 р. пішов із життя видатний вчений, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, кавалер орденів «За Заслуги» III, II та I ступенів, Заслужений діяч науки і техніки України, заслужений винахідник СРСР, академік Української АН, доктор фармацевтичних наук, заслужений професор Національного фармацевтичного університету Тихонов Олександр Іванович, з ім'ям якого пов'язані численні відкриття та дослідження у багатьох галузях фармації, медицини, апітерапії, бджільництві та косметології.

Народився Олександр Іванович 11 вересня 1938 р. в м. Харкові в родині робітника. Після закінчення у 1955 р. середньої школи № 72 м. Харкова, 2 роки працював контролером 3, 5 та 6 розрядів у цеху 01 заводу «Южкабель», м. Харків.

У серпні 1956 р. був прийнятий по конкурсу в Харківський фармацевтичний інститут, який закінчив у 1961 р. Отримавши диплом провізора, Олександр Іванович був направлений на роботу завідуючим аптекою № 195 Харківського обласного аптекоуправління, а потім як один із кращих випускників був направлений МОЗ України на науково-педагогічну роботу до Запорізького медичного інституту (фармацевтичного факультету), де був прийнятий у серпні 1961 р. на посаду асистента кафедри технології ліків.

У 1969 р. в м. Москва О. І. Тихонов захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему: «Выделение и химическое исследование флавоноидов растений семейства рясовых флоры СССР», а у травні 1978 р. був обраний по конкурсу виконуючим обов'язки доцента цієї самої кафедри.

За рекомендацією МОЗ УРСР, у січні 1982 р. Олександр Іванович був прийнятий, а в квітні 1982 р. обраний по конкурсу доцентом кафедри аптечної технології ліків (АТЛ) Харківського фармацевтичного інституту.

У вересні 1983 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему: «Разработка технологии и исследование некоторых лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса», а у грудні 1985 р. був обраний по конкурсу завідувачем кафедри АТЛ. Звання професора було присвоєно у січні 1986 р.

Коло наукових інтересів О. І. Тихонова пов'язане з розробкою лікарських препаратів на основі стандартизованих субстанцій продуктів бджільництва та гомеопатичних лікарських засобів.

За 55 років науково-педагогічної роботи академіком О. І. Тихоновим було створено науково-педагогічну школу та підготовлено понад 90 вчених, з яких 13 докторів наук та 78 кандидатів наук. Під керівництвом Олександра Івановича було видано 15 підручників, 75 навчальних посібників, 15 довідників, 10 практикумів, 45 навчально-методичних розробок, 32 збірники наукових статей та тез, опубліковано 18 науково-методичних рекомендацій.

Близько 35 років академік О. І. Тихонов завідував кафедрою аптечної технології ліків НФаУ, яку було названо на честь його наукового керівника, ректора Харківсько-



го фармацевтичного інституту (1971–1980 рр.) Д. П. Сала. З липня 1991 р. працював проректором з науково-дослідної роботи Української фармацевтичної академії з продовженням виконання обов'язків завідуючого кафедрою АТЛ. З січня 2013 р. й до останніх днів працював професором кафедри технології парфумерно-косметичних засобів Національного фармацевтичного університету.

За сумлінну працю, значний особистий внесок у підготовку спеціалістів фармації України, розвиток фармацевтичної науки та розробку лікарських препаратів, професійну ерудицію та активну життєву позицію Олександр Іванович був нагороджений державними відзнаками. Так, наказом Президії Верховної Ради Української РСР від 30 березня 1990 р. О. І. Тихонов отримав звання Заслуженого діяча науки і техніки Української РСР, у січні 1993 р. – був обраний академіком Академії наук технологічної кібернетики України (АНТКУ), а у 2006 р. – академіком Української академії наук (УАН). Олександр Іванович також мав відзнаки президента України: орден «За заслуги III ступеню» (Наказ Президента України від 13 листопада 1996 р.), орден «За заслуги II ступеню» (Наказ Президента України від 17 червня 1998 р.) та орден «За заслуги I ступеню» (Указ Президента України від 01 грудня 2018 р.).

Указом Президента України Порошенка П. О. від 23. 08. 2014 р. № 675/2014 Олександр Івановичу Тихонову вперше присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки 2013 р. за підручник та навчально-методичний комплекс із фармації.

Крім того, академік О. І. Тихонов нагороджений преміями і медалями за наукові розробки: Знаком пошани Київського міського голови (2002 р.), Знаком пошани колегії Міністерства АПК (2006 р.), 5 золотими та 2 срібними медалями, 5 преміями ВДНГ України та СРСР за створення лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва та 17 дипломи ВДНГ, дипломами, грамотами та подяками МОЗ України, облдержадміністрації та НФаУ. Академік О. І. Тихонов також був нагороджений дипломами «Міжнародний вчений 2010 р. у галузі фармації» (м. Кембридж, Англія) та «Великие умы XXI века», (АБІ, США, 2011 р.), а також входив до складу науковців України «Еліта держави – наукові школи» (2012 р.).

У 2013 р. за значний особистий внесок у справу розвитку Збройних сил України та зразкове виконання військового (службового) обов'язку Тихонова О. І. нагороджено почесним нагрудним знаком «За заслуги перед Збройними силами України». У 2014 р. О. І. Тихонова, як Президента Громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерпевтів», Головою Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я та Президентом Національної академії медичних наук України «За охорону здоров'я Нації» було нагороджено Грамотою Загальнонаціонального проекту «Флагмани сучасної медицини», а у 2018 р. Українською конфедерацією журналістів Національного рейтингу України ім'я О. І. Тихонова занесено до енциклопедичного видання «Золотий фонд Нації. Україна. Європа. Світ».

У 2017 р. у номінації «Краща навчально-методична розробка року» підручник та практикум з аптечної технології ліків, виданий під керівництвом Олександра Івановича, нагороджено Дипломами переможця за I місце з технологічного напрямку підготовки методичних видань, а у рейтингу науково-педагогічних працівників О. І. Тихонова визначено переможцем у номінації «Кращий доктор наук НФаУ 2017 р.».

У 2018 р. За Заслуги перед Українською Православною Церквою О. І. Тихонова нагороджено Орденом Української Православної Церкви Святого благовірного князя Київського Ярослава Мудрого.

Під керівництвом Олександра Івановича Тихонова було створено 6 стандартизованих субстанцій та 65 нових вітчизняних лікарських препаратів, з яких 29 виробляються у промислових умовах. Отримано та впроваджено: 82 патенти, 24 авторських свідоцтв на винахід, 35 інформаційних листів, 37 раціоналізаторських пропозицій.

Розроблено та затверджено: 10 фармакопейних статей, 9 тимчасових фармакопейних статей, 6 технічних умов та специфікація, 8 дослідно-промислових регламентів, 2 пускових регламенти, 6 технологічних промислових регламентів, 49 проектів технологічних промислових регламентів, 6 методик контролю якості (МКЯ), 49 проектів методик контролю якості (МКЯ). Оpubліковано близько 3 500 робіт, з яких 19 монографій, 2 756 наукових статей у вітчизняних та закордонних публікаціях, 960 тез доповідей.

Тихонов О. І. був членом Центральної атестаційної комісії при МОЗ України з атестації провізорів та фармацевтів, членом Регіонального формулярного комітету Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації, членом Вченої Ради НФаУ, членом Спеціалізованої Вченої Ради із захисту кандидатських та докторських дисертацій при НФаУ, членом редакційної колегії журналів: «Хабаршысы» (Вісник) – Республіка Казахстан, «Вісник фармації», «Фармацевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Клінічна інформатика і телемедицина», «Фармацевтичний часопис», «Український біофармацевтичний журнал», науково-популярний журнал «Навігатор фармації», Всеукраїнський журнал «Пчела, здоров'є, апітерапія» та ін.; Академіком Міжнародної академії наук технології та інжинірингу, Президентом Українського Національного відділення «Медицина і фармакотехнології», Президентом Громадської організації «Всеукраїнська асоціація апітерпевтів», Віце-Президентом Спілки пасічників України, членом Харківської Національної спілки композиторів України.

Твори композитора О. І. Тихонова, які входять до збірки пісень «Про тебе», виконуються симфонічним оркестром, хором, заслуженими та народними артистами Харківської філармонії та Харківської академії мистецтв на концертах та фестивалях міського та міжнародного рівнів.

Ректорат Національного фармацевтичного університету, професорсько-викладацький склад та колективи кафедр косметології і ароматології, аптечної технології ліків, технології ліків, докторанти, аспіранти, здобувачі, студенти, колеги та друзі глибоко сумують з приводу передчасної втрати та висловлюють щирі співчуття рідним і близьким Олександра Івановича Тихонова, світлий образ якого як талановитого вченого, людини високої ерудиції, мудрості та душевної теплоти назавжди залишиться в наших серцях.

Редколегія та колектив «Фармацевтичного журналу» розділяють скорботу колег.



X ЮВІЛЕЙНА МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PHARMATECHEXPO

ОБЛАДНАННЯ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ



МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

NEW!

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2019 році», затвердженому НАМН та МОЗ України



- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками
- ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

За підтримки:

- ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
- Національної академії медичних наук України
- ДП «Український фармацевтичний інститут якості»

Організатори:



Співорганізатор:



Офіційний партнер:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ



Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська»

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ ТА ВІДВІДУВАННЯ

ПОВНИЙ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ І ТЕХНОЛОГІЙ, СИРОВИНИ, КОМПЛЕКСНИХ РІШЕНЬ
ТА ПОСЛУГ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

ТОРГОВИХ МАРОК,
СВІТОВИХ БРЕНДІВ

« 240 »

17-19
ВЕРЕСНЯ
2019

» 20

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ
ЗАХОДІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 3 000 »

» 110

ДОПОВІДАЧІВ

МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС: КОНФЕРЕНЦІЇ, СЕМІНАРИ, КРУГЛІ СТОЛИ

МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

Офіційне видання виставки:



З питань участі у Виставці:

+380 (44) 206-10-98

@pharm@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@info@pharmatechexpo.com.ua

www.pharmatechexpo.com.ua



X ЮВІЛЕЙНА МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА PHARMATECH EXPO

ОБЛАДНАННЯ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

**17-19 вересня
2019 року**

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ



МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

NEW!



Виставковий центр
ACCO International

Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Конгрес внесено до «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році», затвердженому НАМН та МОЗ України

17-19 вересня 2019 року у виставковому центрі ACCO International відбудеться X ювілейна Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATECH EXPO. Це єдина в Україні виставка, в рамках якої представлений весь процес фармацевтичного виробництва – від розробки субстанцій та контролю якості сировини, обладнання для виробництва фармацевтичних препаратів і пакувальних технологій до транспортування, зберігання лікарських засобів і підбору персоналу.

Вперше у рамках виставки відбудеться **МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС** – унікальна платформа для об'єднання теорії та практики процесів виробництва. Це сучасний формат організації зустрічей і заходів, який об'єднує фармацевтичних виробників і компанії, які представляють обладнання та сировину для виробництва лікарських засобів, медичних виробів, косметологічної продукції, БАДів, а також обладнання для упаковки і відстеження, для контролю якості продукції.

Організатори виставки і конгресу - компанія LMT, НМАПО імені П.Л. Шупика

Співорганізатор – компанія MPE (Medical professional events)

Захід проходить **за підтримки і сприяння** Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Національної академії медичних наук України, ДП «Український фармацевтичний інститут якості»

Офіційний партнер: Компанія «Михаил Курако»

NEW! Офіційне видання виставки: PHARMATECH EXPO JOURNAL

Мета виставки - в сучасних реаліях сприяти:

- встановленню ділових контактів між виробниками, постачальниками обладнання і технологій для фармацевтичної промисловості та підприємствами галузі;
- обміну досвідом між фахівцями;
- об'єднанню науково-технологічного потенціалу фармацевтичної промисловості для розвитку і зміцнення галузі.

Тематичні напрями виставки:

- виробничі і невиробничі обладнання
- сировина та інгредієнти
- упаковка і пакувальне обладнання
- лабораторно-аналітичне обладнання
- комплексні рішення для фармацевтичних підприємств
- технології «чистих приміщень»
- технології та обладнання для водоочиснення та водопідготовки в фармацевтичному виробництві
- промислове холодильне та кліматичне обладнання для фармацевтичних підприємств
- послуги для компаній фармацевтичної індустрії
- навчання та підготовка персоналу

Серед експонентів - вітчизняні та світові виробники, постачальники обладнання та технологічних рішень для фармацевтичної промисловості.

Відвідувачі виставки - керівники та фахівці виробників фармацевтичної продукції України, Білорусі, Молдови, Азербайджану, Грузії та країн Прибалтики.

Майданчик PHARMATECH EXPO забезпечує експонентам прямий контакт з цільовою аудиторією. Це ефективний маркетинговий інструмент для розвитку бізнесу, підвищення впізнаваності бренду, виведення новинок на ринок, розширення бази ділових контактів.

Під час роботи виставки в рамках науково-практичної програми **Міжнародного фармацевтичного конгресу** відбудуться конференції, семінари, круглі столи, майстер-класи, презентації обладнання в дії.

Основні напрями Конгресу:

- ефективне фармацевтичне виробництво
- лабораторні методи контролю якості фармацевтичної продукції
- розвиток фармацевтичної індустрії
- інформаційні технології у фармацевтичному виробництві
- чинні стандарти й регуляторні вимоги для фармацевтичної галузі
- системи життєзабезпечення підприємства, додаткове обладнання та витратні матеріали
- медичні вироби в номенклатурі фармацевтичних виробників
- БАДи в лінійці продукції фармацевтичних підприємств
- фармацевтичне виробництво та виробництво косметичних засобів: точки дотику
- навчання та підготовка персоналу.

Конгрес внесено до «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році», затвердженому НАМН та МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують Сертифікати про підвищення кваліфікації.

Дізнайтеся більше про сучасні інноваційні технології фармацевтичної індустрії - відвідайте

X ювілейну Міжнародну виставку обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATECH EXPO та Міжнародний фармацевтичний конгрес

17-19 вересня 2019 року у виставковому центрі «ACCO International»

(Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна)!

Детальна інформація: Тел. / Факс: +380 (44) 206-10-98, 206-10-99, marketing@pharmatechexpo.com.ua

WWW.PHARMATECHEXPO.COM.UA

Засновники журналу: *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 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних бази даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

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

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (Додаток 9 до Наказу Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1442).

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 2, березень-квітень, 2019. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор Л. Л. Давтян.

Заступник головного редактора 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 01. 04. 2019 р. Підписано до друку 22. 04. 2019 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. № 16683

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

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>