

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2015 – том 19, №3

Харків
НФаУ

Редакційна колегія:

О.Г.Башура, Н.В.Бездітко, Н.П.Безугла (*відповідальний секретар*), В.С.Бондар, М.Я.Головенко, І.С.Гриценко, Ю.І.Губський, Г.В.Дзяк, С.М.Дроговоз, А.Б.Зборовский (Россия), А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко, В.Й.Кресюн, Л.М.Малоштан, В.Ф.Москаленко, Е.Л.Насонов (Россия), С.Б.Попов, І.М.Риженко, Т.С.Сахарова, А.М.Сердюк, О.І.Тихонов, Ю.І.Фещенко, І.С.Чекман, В.П.Черних (**головний науковий консультант**), Л.В.Яковлева (**заступник головного редактора**)

Редакційна рада:

О.Я.Бабак, О.М.Біловол, Г.М.Войтенко, Ю.В.Вороненко, Н.О.Горчакова, О.І.Гриздуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдх, З.Д.Димитрова (Болгарія), Т.Г.Калинюк, М.О.Ляпунов, В.І.Мамчур, В.С.Мерцалов, Б.В.Михайлов, J.Mircheva (Belgium), М.А.Мохорт, С.В.Нальотов, Ю.С.Рудик, А.С.Свінцицький, В.О.Усенко, М.Hartmann (Germany), М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський, О.О.Яковлева

У черговому номері журналу представлені оригінальні статті з аналізу стану впровадження протоколів провізора (фармацевта) у практичну діяльність аптечних закладів України. Висвітлена оцінка ризиків щодо якості даних клінічних випробувань за методом FMEA аналізу. Наданий фармако-економічний аналіз схем комбінованої терапії цукрового діабету та порівняльної оцінки хірургічного та ендovasкулярного лікування мозкової аневризми. Наведені матеріали з біофармацевтичних досліджень, доклінічного вивчення нових лікарських препаратів та біологічно активних речовин.

Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол №12 від 31.08.2015 р.)

Журнал "Клінічна фармація" включений до затвердженого МОН України переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Наказом Міністерства освіти і науки України №793 від 04.07.2014 р. поновлений в Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук)

Журнал «Клінічна фармація» входить у реферативну базу даних Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського, Українського реферативного журналу «Джерело», Chemical Abstracts Service (USA), ВИНІТИ РАН та включений до наукометричної бази eLIBRARY.RU.

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



УДК 615:519.076

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЩОДО ЯКОСТІ ДАНИХ ЗА МЕТОДОМ FMEA АНАЛІЗУ

К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна*, В.Є.Доброва*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: клінічне випробування; управління ризиками; якість даних; оцінювання ризику; FMEA

THE DATA QUALITY RISKS ASSESSMENT BY THE FMEA METHOD

K.O.Zupanets, K.L.Ratushna*, V.Ye.Dobrova*

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of National University of Pharmacy,
National University of Pharmacy**

Key words: clinical trial; risk management; data quality; risk assessment; FMEA

Globalization, limited resources, increase in complexity, the number of clinical trials (CT), and patients / volunteers participation in them create the conditions, in which to obtain reliable and scientifically valid results about the effectiveness and safety of medicines is a complex, but a priority task. In this regard, application of advanced management approaches in the planning and organization of CT of drugs, in particular, quality risk management is of immediate interest. The article discusses the methodology of risk assessment for the data quality in clinical trials based on FMEA tools, as well as the results of its testing in Clinical and Diagnostic Centre of the National University of Pharmacy. While developing this method the main types of data quality risks in CT have been analyzed, and their basic problems and errors have been determined. As a result of the expert assessment of the causes and consequences of the problems identified, the value of data quality risks in clinical trials has been determined, and their categorization into serious, moderate and minor has been done. It has been found that the highest risk is "the lack of understanding of questions of an investigator by the patient / volunteer, errors in filling in the diary"; its value exceeds the level of moderate risk. Based on these results the recommendations to reduce the impact of this risk have been given. Considering visibility, simplicity of analysis and interpretation of the results obtained the method discussed allows to identify and prevent the threat of violations and errors in data management at the trial site, and it can be used in the risk management process at the planning stage of CT, during audits and regulatory inspections.

Сучасний стан розвитку сфери клінічних випробувань (КВ) характеризується впровадженням міжнародних стандартів серії ISO, нових підходів та інструментів управління [12]. Результатом впровадження системи управління якістю (СУЯ) на місці проведення дослідження (МПД) є успішне досягнення цілей КВ та їх відповідність вимогам замовника (спонсора) / контрактно-дослідницької організації (КДО). Йдеться про захист прав, здоров'я і благополуччя суб'єктів випробування та отримання достовірних даних з ефективності та

безпеки нового лікарського засобу (ЛЗ). Дані, отримані під час КВ, становлять доказову базу ефективності та безпеки ЛЗ та впливають на якість медичної допомоги населенню, створюючи інформаційне забезпечення для раціональної терапії. Також ці дані після їх широкої публікації у фахових виданнях і входження до систематичних оглядів можуть впливати на інші дослідження [4, 14]. Тому значення якості клінічних даних, на основі яких формуються висновки щодо ефективності та безпеки ЛЗ, що вивчається, є безсумнівно дуже вагомим.

З огляду на це виникає потреба розробки та впровадження науково-методичного підґрунтя для управління даними в КВ ЛЗ в межах імплементації СУЯ та ефективних методів управління відповідно до вимог регуляторних нормативів щодо організації та проведення КВ ЛЗ, а також положень Належної клінічної практики. Особливого практичного значення набувають вказівки щодо управління даними на МПД, оскільки це ключова ланка проведення КВ ЛЗ, де здійснюються найбільш відповідальні, важкі та тривалі процеси оперування даними.

Активна динаміка світового ринку КВ ЛЗ у цілому супроводжується збільшенням досліджень і дослідницьких центрів, пацієнтів і здорових добровольців, які беруть участь у дослі-

К.О.Зупанець – канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

К.Л.Ратушна – аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

дженнях, та підвищенням рівня складності і вартості КВ [5, 14, 15]. Часові та бюджетні обмеження під час проведення клінічної розробки ЛЗ створюють жорсткі умови, в яких досягнення поставлених сторонами-учасниками КВ ЛЗ цілей щодо рівня якості стає складною науково-прикладною проблемою.

Звичайні підходи, які використовуються спонсорами для впровадження СУЯ у сферу КВ, вимагають багату часу та великих коштів, які становлять значну частку від загальної вартості розробки та дослідження нового ЛЗ [14]. За таких умов для фармацевтичних компаній, КДО, наукових центрів з розробки ЛЗ, МПД особливо актуальним стає впровадження ризик-орієнтованого підходу в систему управління КВ, зокрема при управлінні клінічними даними.

Під ризиком слід розуміти вплив внутрішніх і зовнішніх чинників на досягнення цілей, поставлених певною організацією [16]. Відповідно організатор КВ при здійсненні менеджменту повинен змінювати та контролювати неминучий вплив середовища, використовуючи елементи управління ризиками. Згідно зі стандартом ISO 31000:2009 управління ризиком має стати невід'ємною складовою менеджменту організації та бути елементом усіх етапів її діяльності [8]. У попередніх дослідженнях на основі аналізу загальних принципів, викладених у Наставні ІСН Q9 «Управління ризиками для якості» та в оглядовому документі «Про управління ризиками для якості в клінічних випробуваннях» (ЕМА), нами була розроблена модель процесу управління ризиками для якості в системі управління (СУ) клінічними даними [1-3]. Серед основних її етапів нами було виділено аналіз ризиків у СУ клінічними даними, під час якого здійснюється детальний опис ризику з вказівкою на причини його виникнення та дже-

рела появи, а також оцінювання ризиків з використанням кількісних або якісних шкал для визначення ймовірності їх виникнення та потенційних наслідків. Реалізація цього етапу вимагає використання відповідного методичного підґрунтя, яке надає можливість фахівцям МПД, спонсору чи його представникам проводити детальний аналіз ризиків КВ, вимірювати їх величину та розподіляти за категоріями впливу на якість даних КВ. Для цього може бути доцільним використання методу FMEA (дослівно «Failure Mode and Effects Analysis» з англійської – аналіз невдач, їхніх видів і наслідків), який широко використовується в практиці управління ризиками спеціалістими різних галузей, в тому числі фармацевтичної.

Тому метою нашої роботи стала розробка методики оцінювання ризиків для якості клінічних даних на МПД ЛЗ на основі методу FMEA.

Матеріали та методи

Оцінювання ризиків у СУ клінічними даними на МПД за допомогою методу FMEA передбачало аналіз процесу управління клінічними даними, визначення переліку його порушень та їх потенційних наслідків, для чого застосовувалися логічні методи системного аналізу та екстраполяції. Для визначення ймовірностей виникнення невідповідностей і тяжкості їхніх можливих наслідків було проведено анкетування 32 співробітників МПД. Експертне оцінювання проводилось на основі методу попарних порівнянь. Для опрацювання результатів оцінки ризиків у СУ клінічними даними, отриманих за допомогою методу FMEA, використовувались статистичні інструменти управління якістю – діаграма Парето, гістограма. Для роботи з експериментальними даними використовувались такі програмні пакети як Statistica

10.0 (StatSoft Inc.) та Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.).

Результати та їх обговорення

Оцінювання як етап процесу управління ризиками в СУ клінічними даними вимагає проведення глибокого і детального аналізу інформації, під час якого команда дослідників вирішує низку питань щодо того, які саме непередбачувані події можуть статися, прогнозує їхню вірогідність і потенційні негативні наслідки.

Метод FMEA є дієвим інструментом оцінювання ризиків, який дозволяє визначити потенційні помилки в системі та дає можливість розробити і вжити відповідні попереджувальні заходи до моменту виникнення порушень. FMEA входить до переліку методів та інструментів управління ризиками, рекомендованих СТ-Н МОЗУ 42-4.2: 2011 (ІСН Q9) [10]. Враховуючи його роль у попередженні невдач, FMEA набуває особливо значення в контексті побудови СУЯ МПД та може бути частиною її методичного забезпечення.

У попередніх дослідженнях нами були визначені основні типи ризиків для якості даних (P_1 – P_4) в СУ даними КВ ЛЗ: ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки ЛЗ (P_1), ризик проблем з рандомізацією та застосуванням сліпого методу дослідження (P_2), ризик порушення процедури отримання інформованої згоди (P_3), ризик порушення процедури включення суб'єктів до випробування (P_4). Слід зауважити, що ризик помилкової оцінки ефективності/безпеки ЛЗ (P_1) нами було декомпозовано та в його межах виділено чотири порушення, які власне призводять до P_1 : неправильна оцінка пацієнтом свого стану (П1), помилки під час накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (П2), проблеми з реєстрацією та оперуванням клі-

Таблиця 1

Шкала для оцінювання ймовірності виникнення порушень у системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження лікарського засобу і впливу їхніх наслідків на якість клінічних даних

Числова оцінка	Ймовірність (P)	Вплив наслідків (S)
1	ризик малоймовірний або неможливий	дуже малий вплив (наслідки мінімальні або відсутні)
2	низька ймовірність	незначний вплив (невеликі наслідки)
3	середня ймовірність	середній вплив (помірні наслідки)
4	висока ймовірність	суттєвий вплив (серйозні наслідки)
5	дуже висока ймовірність	критичний вплив (катастрофічні наслідки)

нічними даними на МПД ЛЗ (П3), невчасне виявлення ПР/ПЯ і затримка звітності (П4). Також були ідентифіковані відповідні порушення, які полягають в основі ризиків P₂-P₄.

Згідно з методом FMEA ризик виникнення непередбачуваних проблем пов'язаний з ймовірністю реалізації їх потенційних причин і наслідків [13]. У нашій роботі ми зробили спробу апробації цієї тези в СУ клінічними даними, проаналізувавши каузальність виділених порушень (П1–П7). Для оцінки ризиків у СУ клінічними даними на МПД ЛЗ ми провели анкетування, в якому експертам було запропоновано оцінити за п'ятибальною шкалою ймовірність (P) виникнення причин порушень у СУ клінічними даними (П1–П7) та міру їхнього впливу (S) на якість клінічних даних у КВ ЛЗ (табл. 1).

Величина ризику виникнення порушень визначалась за допомогою пріоритетного показника ризику (ППР), який розраховувався за такою формулою:

$$\text{ППР}_{ij}^{\Pi} = P_i \times S_j, \quad (1.1)$$

де: ППР_{ij}^Π – пріоритетний показник ризику виникнення порушення внаслідок *i*-тої причини з *j*-тим наслідком;
P_i – ймовірність виникнення *i*-тої причини порушення;
S_j – міра впливу *j*-того наслідку.

Пріоритетний показник ризику для кожного порушення (П1–П7) розраховувався за формулою:

$$\text{ППР}_n^{\Pi} = \sum_{i=1}^N \text{ПЧР}_{ij}^{\Pi}, \quad (1.2)$$

де: ППР_n^Π – пріоритетний показник ризику *n*-ного порушення;
ПЧР_{ij}^Π – пріоритетний показник

ризиків виникнення помилки внаслідок *i*-тої причини із *j*-тим наслідком;
N – число причин виникнення *n*-ного порушення.

Для визначення кумулятивної величини ризику в СУ клінічними даними розраховувався ППР_{заг.} за такою формулою:

$$\text{ППР}_{\text{заг.}} = \sum_{n=1}^M \text{ППР}_n^{\Pi}, \quad (1.3)$$

де: ППР_{заг.} – пріоритетний показник загального ризику в СУ клінічними даними;
ППР_n^Π – пріоритетний показник ризику *n*-ного порушення;
M – кількість порушень.

Результати проведених розрахунків наведені в табл. 2.

Внаслідок оцінювання ППР_n^Π було виявлено, що найбільш важливими в СУ клінічними даними є ризики, пов'язані з неправильною оцінкою стану пацієнта (ППР₁^Π = 58,34), помилками під час накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (ППР₂^Π = 37,90) та проблемами в реєстрації та оперуванні клінічними даними (ППР₃^Π = 36,70). Ці порушення (П1–П3) в СУ складають 65% від загальної кількості всіх ризиків (рис. 1), що зумовлює необхідність зосередження найбільшої уваги на контролі саме за ними та попередженні їхнього виникнення, а також вимагає вживання заходів щодо усунення або мінімізації причин їх появи.

Наступний етап оцінки ризиків – їх категоризація. Нами були поділені ризики за ступе-

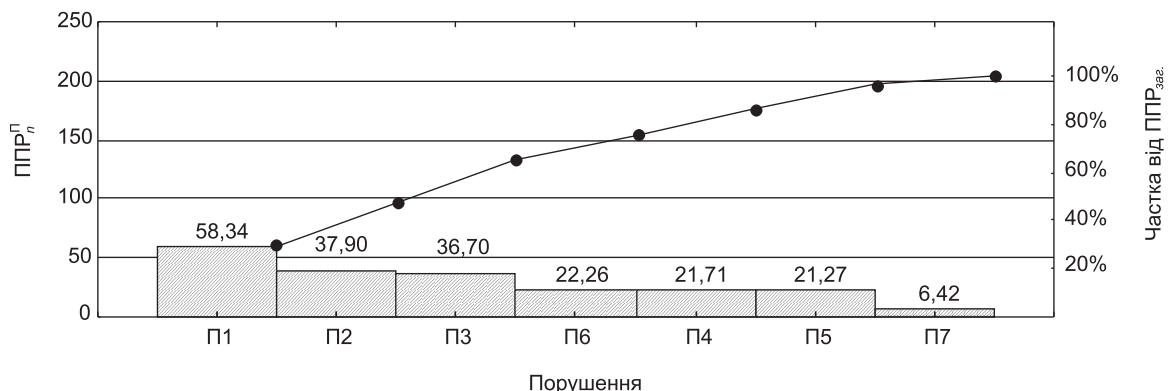


Рис. 1. Діаграма Парето, яка відображає значення пріоритетного показника ризику, вирахованого за методом FMEA

Таблиця 2

Результати оцінювання величини ризиків у системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження лікарського засобу

Порушення, помилки	Причина	Код	P_i	Наслідок	S_j		
Ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки ЛЗ (P_1)							
Неправильна оцінка пацієнтом свого стану (П1)	умисне приховування даних/надання недостовірної інформації пацієнтом/добровольцем	11	2,85	звіт пацієнта про результати лікування містить недостовірну інформацію	3,15	8,98	
	нерозуміння пацієнтом/добровольцем запитань співдослідника, помилки в заповненні щоденника	12	3,59			11,31	
	Низький комплаєнс через такі причини:						
	незадовільний стан здоров'я пацієнта/добровольця	13	2,62		3,15	8,25	
	низька когнітивна функція пацієнта (як результат важкого перебігу захворювання)	14	2,75			8,66	
	некоректність запитань	15	2,21			6,96	
	відсутність пояснень і зауважень дослідника про особливості заповнення щоденника/ опитувальника та інші умови випробування	16	1,70			5,36	
неуважність під час реєстрації даних/випадкові пропуски під час введення інформації	17	2,76	8,69				
Помилки під час накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (П2)	помилки під час складання та заповнення первинної документації	21	2,85	отримання дослідником недостовірних даних	2,88	8,21	
	неповне/несвоєчасне проведення клінічних процедур і фізикального огляду	22	1,70			4,90	
	порушення графіка клінічних процедур	23	1,70			4,90	
	помилки під час проведення попередніх розрахунків і округлення даних (напр., помилки у визначенні середніх даних ЕКГ, округлення та підрахунок інтервалу QTc)	24	1,70			4,90	
	відсутність кваліфікованих вузьких спеціалістів на МПД	25	1,51			4,35	
	помилки і порушення фармацевта в приготуванні препарату	26	2,00			5,76	
	неадекватна робота спеціального програмного забезпечення (невідповідність програмного забезпечення вимогам і технічним характеристикам компанії-замовника)	27	1,70			4,90	

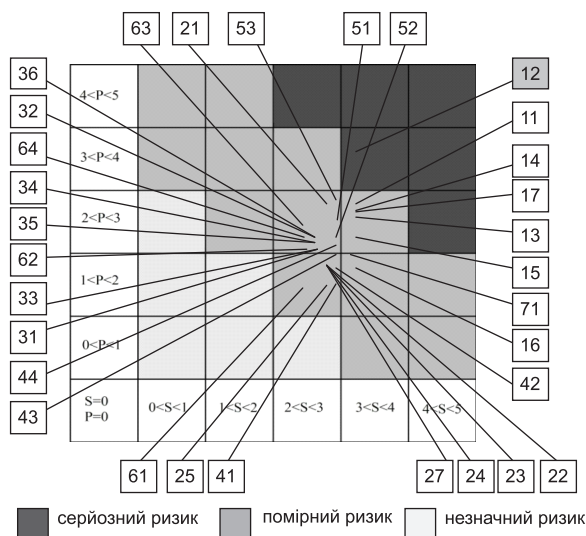


Рис. 2. Матриця ймовірності ризиків у системі управління клінічними даними на МПД ЛЗ та їхнього потенційного впливу

нем безпеки та необхідністю контролю на серйозні, помірні та незначні. На основі цих категорій нами була побудована матриця ймовірності ризиків і їхнього потенційного впливу, яка складається з трьох відповідних зон (рис. 2).

У матриці враховується шкала оцінки ризиків, яка використовувалась нами під час аналізу експертної думки (табл. 1). Горизонтальні рядки матриці (P-1–P-5) графічно позначають величину ймовірності виникнення порушень або помилок через i -ту причину (P_i), а стовпці (S-1–S-2) – міру впливу j -того

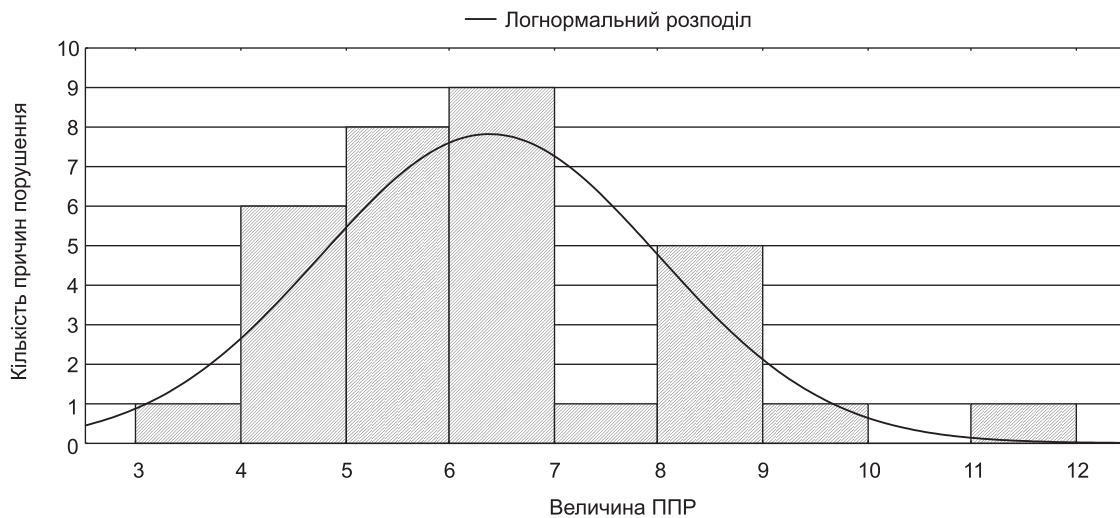


Рис. 3. Гістограма розподілу значень $ППР_{ij}^n$ в системі управління клінічними даними на місці проведення дослідження

наслідка порушення на якість клінічних даних на МПД ЛЗ (S_j). Квадрат Р-0/S-0 є зоною нульового ризику.

Розроблена нами матриця ймовірності ризиків у СУ клінічними даними та їхнього потенційного впливу на якість даних була апробована в Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (КДЦ НФаУ). Її аналіз дозволяє визначити особливості реалізації процесу управління клінічними даними під час дослідження ЛЗ.

Для загальної оцінки величин потенційних ризиків нами була побудована гістограма розподілу значень $ППР_{ij}^n$ (рис. 3), з якої видно, що більшість із ризиків має значення $ППР_{ij}^n$ в інтервалі від 6 до 9, тобто рівень ризиків у КДЦ НФаУ є помірним, що свідчить про відсутність великих загроз для якості даних.

Однак «нерозуміння пацієнтом/добровольцем запитань співдослідника, помилки в заповненні щоденника» – потенційна причина ризику, яка на відміну від інших опинилась за межами зони помірної ризику ($ППР_{12}^n = 11,32$). Це пояснюється неможливістю для пацієнта повністю використовувати механізми контролю самостійкої оцінки свого стану. Проте рівень ризику, пов'язаний із

цим критерієм, і його потенційний вплив на оцінку ЛЗ можна знизити за допомогою заходів управління на МПД ЛЗ:

- розширити інформацію, яку суб'єкт випробування отримує під час ознайомлення з особливостями КВ, та збільшити час, призначений для спілкування персоналу з пацієнтом/добровольцем;
- збільшити обсяг інформації про КВ, яку отримує суб'єкт випробування, або спростити її, акцентуючи увагу на найбільш важливих аспектах;
- проаналізувати необхідність впровадження додаткових заходів, наприклад, поширення інструкцій із заповнення щоденників/опитувальників;
- за можливості переглянути структуру, зміст і обсяг щоденника/опитувальника;
- проаналізувати роботу співдослідника, а також зміст і обсяг інформації, яку він надає суб'єкту випробування;
- запровадити «зворотній зв'язок» із суб'єктом випробування, щоб стежити за тим, чи правильно він сприймає інформацію, пояснювати непорозуміння та відповідати на запитання, які можуть у нього виникнути.

ВИСНОВКИ

На основі інструментів FMEA запропоновано методика оці-

нювання ризиків у СУ клінічними даними на МПД, за допомогою якої було зроблено оцінювання ризиків для якості клінічних даних у КДЦ НФаУ. На підставі аналізу отриманих результатів було сформульовано рекомендації щодо зменшення впливу виявлених ризиків. Оцінювання ризиків для якості даних у КВ ЛЗ дозволяє вчасно з'ясувати та попередити загрози виникнення порушень і помилок у СУ клінічними даними на МПД. Використаний нами метод FMEA аналізу сприяє швидкому виявленню та усуненню потенційних ризиків під час дослідження ЛЗ за допомогою запровадження своєчасних заходів, а також дає можливість покращити процеси управління клінічними даними на МПД ЛЗ. До переваг цієї методики належить наочність, простота аналізу та інтерпретації отриманих результатів. Вона може бути використана в процесі управління ризиками на етапі планування КВ ЛЗ, тобто на початку роботи МПД. Крім того, її можна застосувати під час проведення аудитів на МПД та інспекцій регуляторних органів. Враховуючи це, запропонована методика становить інтерес як інструмент комплексного оцінювання ризиків у КВ, що є предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. та ін. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті*. – 2013. – №5 (31). – С. 16-23.
2. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармацевтія*. – 2014. – Т. 18, №1. – С. 4-10.
3. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Клінічна фармацевтія*. – 2014. – Т. 18, №4. – С. 23-31.
4. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева*. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
5. *Мировой рынок клинических исследований [Электронный ресурс] // Еженедельник Аптека*. – 2012. – №855 (34). – Режим доступа до сайту: <http://www.apteka.ua/article/13565>
6. *Належна клінічна практика GCP: СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008*. – [Чинний від 2009-16-09]. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2009. – 67 с.
7. Ратушна К.Л. // *Клінічна фармацевтія*. – 2015. – Т. 19, №1. – С. 17-24.
8. *Риск менеджмент – принципы и руководства: ISO 31000:2009 [Электронный ресурс]*. – Режим доступа до сайту: http://www.pqm-online.com/assets/files/lib/std/iso_31000-2009%28r%29.pdf
9. *Системи управління якістю. Вимоги. (ISO 9001:2008, IDT) : ДСТУ ISO 9001:2009*. – [Чин. від 2009-09-01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2009. – 26 с. – (Державний стандарт України).
10. *Управління ризиками для якості: СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011*. – К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 26 с.
11. *A guide to the project management body of knowledge [Электронный ресурс]*. – Режим доступа до сайту: <https://www.pmi.org/pmbok-guide-and-standards/pmbok-guide.aspx>
12. Bhatt A. // *Perspectives in Clin. Res.* – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
13. McDermott R.E., Mikulak R.J., Beauregard M.R. *The basics of FMEA*. – New York : Taylor & Francis Group, 2009. – 91 p.
14. *Reflection paper on risk based management in clinical trials [Электронный ресурс]*. – Режим доступа до сайту: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf
15. *Risk-adapted approaches to the management of clinical trials of investigational medicinal products [Электронный ресурс]*. – Режим доступа до сайту: <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licensingofmedicines/Clinicaltrials/index.html>
16. *Risk Management Standard. Institute of Risk Management (IRM) [Электронный ресурс]*. – Режим доступа до сайту: http://www.theirm.org/publications/documents/Risk_Management_Standard_030820.pdf

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЩОДО ЯКОСТІ ДАНИХ ЗА МЕТОДОМ FMEA АНАЛІЗУ

К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна*, В.Є.Добрава*

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевтії Національного фармацевтичного університету, Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: клінічне випробування; управління ризиками; якість даних; оцінювання ризику; FMEA

Глобалізація, обмеженість ресурсів, зростання складності та кількості клінічних випробувань (КВ) і залучених у них пацієнтів/добровольців створюють умови, в яких отримання достовірних та науково обґрунтованих даних щодо ефективності та безпеки лікарського засобу (ЛЗ) є, хоч і важким, але першочерговим завданням. У зв'язку з цим стає актуальним використання прогресивних управлінських підходів при плануванні та організації КВ ЛЗ, зокрема управління ризиками для якості. Розглянуто методіку оцінювання ризиків для якості даних у КВ на основі інструментів FMEA, а також результати її апробації у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету. Під час розробки даної методіки були проаналізовані основні типи ризиків для якості даних у КВ та виділені відповідні порушення та помилки, які лежать у їх основі. В результаті експертного оцінювання причин виникнення та наслідків виділених порушень було визначено величину ризиків для якості даних у КВ та здійснено їх відповідну категоризацію на серйозні, помірні та незначні. Встановлено, що найвищим є ризик «нерозуміння пацієнтом/добровольцем запитань співдослідника, помилки в заповненні щоденника», величина якого перевищує рівень помірнього ризику. На підставі отриманих результатів було сформульовано рекомендації щодо зменшення впливу цього ризику. Враховуючи наочність, простоту аналізу та інтерпретації отриманих результатів, розглянута методіка дозволяє визначити та попередити загрози виникнення порушень і помилок при управлінні даними на місці проведення дослідження, а також вона може бути використана в процесі управління ризиками на етапі планування КВ ЛЗ, під час проведення аудитів та інспекцій регуляторних органів.

ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА ДАННЫХ МЕТОДОМ FMEA АНАЛИЗА**Е.А.Зупанец, К.Л.Ратушная*, В.Е.Доброва*****Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, Национальный фармацевтический университет****Ключевые слова: клиническое исследование; управление рисками; качество данных; оценивание риска; FMEA*

Глобализация, ограниченность ресурсов, увеличение сложности и количества клинических исследований (КИ) и участвующих в них пациентов/добровольцев создают условия, в которых получение достоверных и научно обоснованных результатов про эффективность и безопасность лекарственного средства (ЛС) является, хоть и сложной, но первоочередной задачей. В связи с этим актуальным становится использование прогрессивных управленческих подходов при планировании и организации КИ ЛС, в частности, управление рисками для качества. Рассмотрена методика оценивания рисков для качества данных в КИ на основе инструментов FMEA, а также результаты её апробации в Клинико-диагностическом центре Национального фармацевтического университета. В ходе разработки данной методики были проанализированы основные типы рисков для качества данных в КИ и выделены основные нарушения и ошибки, которые лежат в их основе. В результате экспертного оценивания причин возникновения и последствий выделенных нарушений было определено величину рисков для качества данных в КИ и осуществлено их соответствующую категоризацию на серьезные, умеренные и незначительные. Установлено, что наиболее высоким является риск «непонимание пациентом/добровольцем вопросов исследователя, ошибки в заполнении дневника», величина которого превышает уровень умеренного риска. На основе полученных результатов были сформулированы рекомендации по уменьшению влияния этого риска. Учитывая наглядность, простоту анализа и интерпретации полученных результатов, рассмотренная методика позволяет определить и предупредить угрозы возникновения нарушений и ошибок при управлении данными в исследовательском центре, а также она может быть использована в процессе управления рисками на этапе планирования КИ ЛС, во время проведения аудитов и инспекций регуляторных органов.

Адреса для листування:
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: dobrova_vika@mail.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.07.2015 р.

УДК 615.12/.15

АНАЛІЗ СТАНУ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ

О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна, В.Є.Доброва, В.В.Пропіснова*, Т.Ю.Колодезна**

ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: протоколи провізора (фармацевта); фармацевтична опіка; належне використання лікарських засобів

THE ANALYSIS OF IMPLEMENTATION OF PHARMACIST PROTOCOLS IN THE PRACTICAL ACTIVITIES OF PHARMACIES IN UKRAINE

O.M.Lischishina, O.O.Shytkina, V.Ye.Dobrova, V.V.Propisnova*, T.Yu.Kolodyezna**

*State Enterprise "State Expert Center of Ministry of Public Health of Ukraine", National University of Pharmacy**

Key words: pharmacist protocols; pharmaceutical care; appropriate use of medicines

In recent years in Ukraine pharmacist protocols are actively developed and implemented in practical activities of the pharmacy branch professionals. They are intended to unify the assistance to visitors of pharmacies in the framework of the concept of responsible self-medication. To assess the state of implementation of the standards developed in the form of pharmacist protocols it is needed to inspect constantly their practical use by pharmacists in their work. The article describes the results of a survey of practical pharmacy specialists, who work in the pharmacies of Ukraine, and the analysis has been conducted. The results have shown awareness of a wide number of specialists in such concepts as pharmaceutical care, self-medication, as well as a high interest of the respondents in the special literature on pharmaceutical care. The article indicates that less than a half of the specialists were able to give a clear definition of «pharmacist protocols», but almost the same number of respondents could not give such a definition of this concept. The conclusion has been made about the need to pay more attention to the training of specialists on this topic. Although most professionals are aware of the existence of such protocols, less than a half of the specialists are guided by them in their practice. Regarding the availability of pharmacist protocols in pharmacies, it should be noted that they are available in less than a half of the institutions. These results indicate that the pharmacist protocols developed are not widely used by specialists of practical pharmacy in their work; therefore, it is needed to carry out further work in their implementation in the pharmacists' everyday use when assisting visitors of pharmacies.

Відповідно до Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. [5] одним із завдань фармацевтичної галузі є створення відповідної нормативно-правової бази для регулювання практичної діяльності спеціалістів фармації [2].

Основною метою роботи спеціалістів в аптечних закладах є забезпечення благополуччя пацієнтів шляхом сприяння раціональному та економічному призначенню, належному використанню лікарських засобів (ЛЗ), у тому числі безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування згідно з концепцією відповідального самолікування [2].

В останні роки в Україні активно розробляються та впроваджуються в практичну діяльність спеціалістів фармацевтичної галузі протоколи провізора (фармацевта), що передбачають уніфікацію надання допомоги відвідувачам аптечних закладів у рамках реалізації концепції відповідального самолікування [1, 2, 3, 4, 6, 8, 9]. Завдання протоколів полягає в забезпеченні інформаційної підтримки провізорів та фармацевтів у процесі здійснення фармацевтичної опіки [7, 10, 11].

Для оцінки стану впровадження розроблених стандартів у вигляді протоколів провізора (фармацевта) необхідно постійно проводити перевірку їх ви-

користання спеціалістами практичної фармації в своїй роботі.

Тому метою даного дослідження є моніторинг впровадження протоколів провізора (фармацевта) у практичну діяльність аптечних установ України.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено опитування 200 спеціалістів фармацевтичної галузі, які працюють в аптечних закладах України. Запропонована респондентам анкета містила загальні запитання (вік, стаж роботи, назва установи та форма власності, регіон, освіта, посада та ін.) та питання стосовно рівня підготовленості працівників з питань самолікування та фармацевтичної опіки, використання у своїй практичній діяльності чинних нормативних документів та іншої тематичної літератури (прото-

О.М.Ліщишина – канд. мед. наук, директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (м. Київ)

В.Є.Доброва – доктор фарм. наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

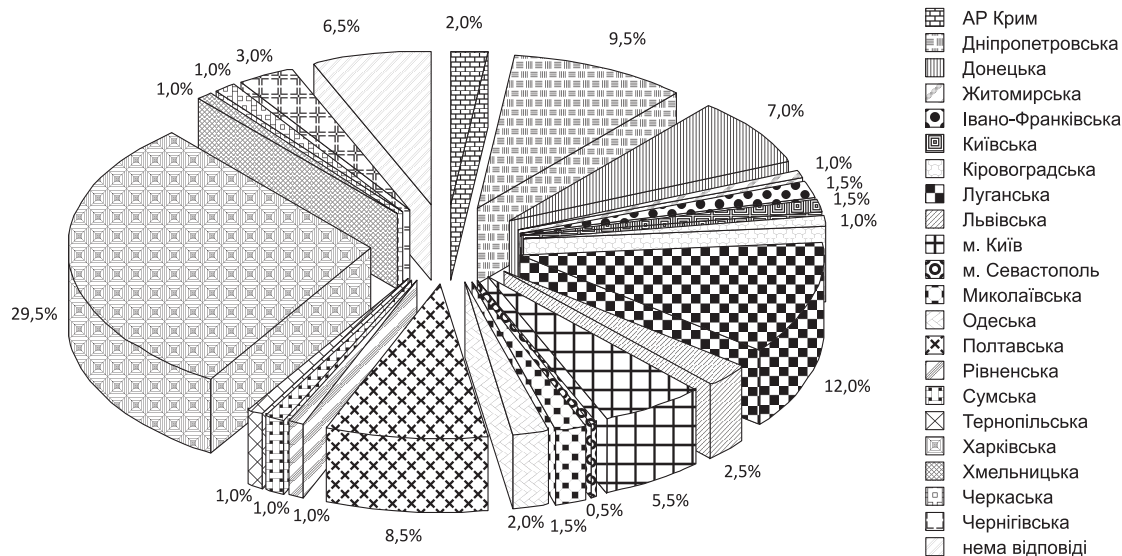


Рис. 1. Розподіл спеціалістів за регіонами

Таблиця 1
**Загальні характеристики опитаних спеціалістів
 (за даними анкет)**

Загальні характеристики	Кількість респондентів (%)
Освіта	
середня фармацевтична	68 (34)
вища фармацевтична	70 (35)
студент	2 (1)
немає відповіді	60 (30)
Вік	
20-29 років	173 (86,5)
30-39 років	22 (11)
більше 40 років	2 (1)
немає відповіді	3 (1,5)
Стаж роботи в аптечному закладі	
1 рік	75 (37,5)
1-5 років	98 (49)
більше 5 років	21 (10,5)
немає відповіді	6 (3)
Форма власності аптечного закладу, де працює респондент	
державна	37 (18,5)
приватна	137 (68,5)
немає відповіді	26 (13)

Таблиця 2

Посади, що обіймали респонденти

Посада	Кількість респондентів (%)
Фармацевт*	160 (80)
Провізор	17 (8,5)
Завідувач аптеки	6 (3)
Старший провізор	1 (0,5)
Інші посади**	11 (5,5)
Немає відповіді	5 (2,5)

Примітки:

1) * респонденти, які здобувають вищу фармацевтичну освіту;

2) ** респонденти, які здобувають вищу фармацевтичну освіту та вказали свої посади згідно зі штатним розкладом аптек, де вони працюють (касир, продавець-консультант та ін.)

коли провізора (фармацевта), Державний формуляр лікарських засобів тощо).

Опитування проводили впродовж січня – травня 2014 року. Обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичних методів аналізу.

Результати та їх обговорення

Серед респондентів найбільшу частину (29,5%) становили спеціалісти з Харківської області (рис. 1). Також порівняно з іншими областями більша кількість респондентів працювала у Луганській (12%), Дніпропетровській (9,5%) та Полтавській областях (8,5%).

Більшість респондентів (86,5%) склали спеціалісти віком 20-29 років, а віком більше 40 років – 1%. Найбільше респондентів мали стаж роботи в аптечних закладах 1-5 років (табл. 1). Серед респондентів вищу та середню фармацевтичну освіту мала приблизно однакова кількість спеціалістів (35% та 34% відповідно), з них 25,5% отримали освіту в НФаУ, а приблизно 22% – в інших коледжах та училищах. Більша частина опитаних спеціалістів (68,5%) працювала в приватних аптечних закладах.

За даними обробки анкет, представлених у табл. 2, біль-

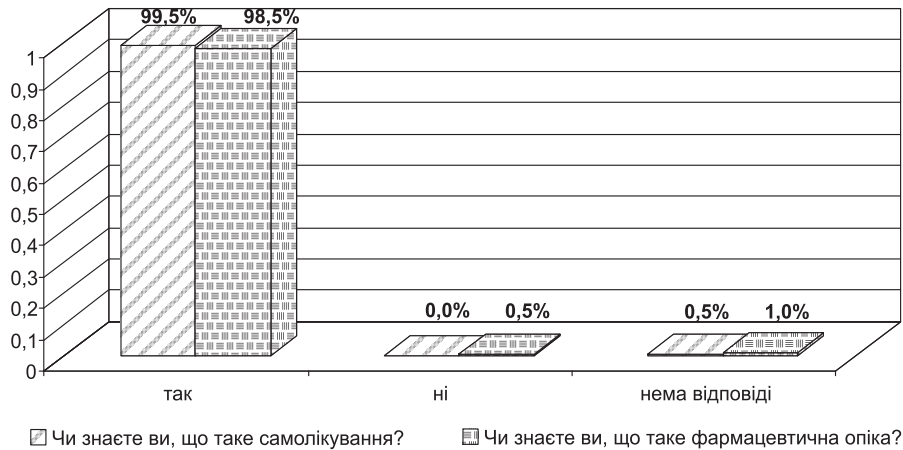


Рис. 2. Обізнаність респондентів щодо понять самолікування та фармацевтична опіка

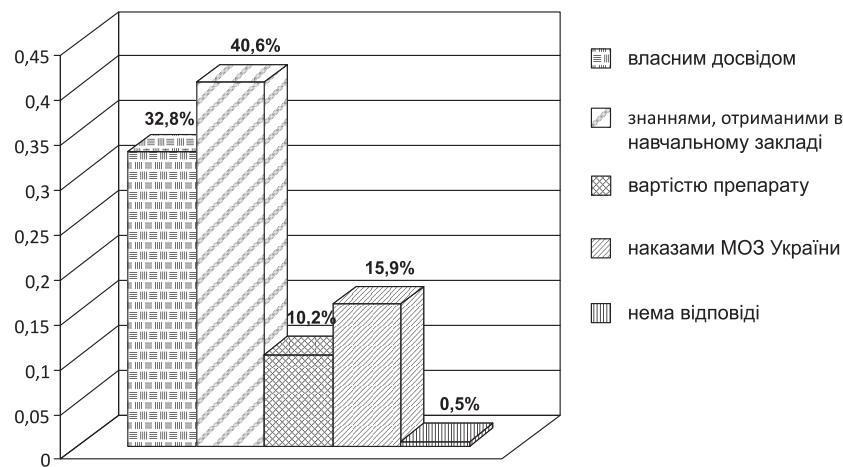


Рис. 3. Фактори, якими керуються провізори (фармацевти) при відпуску препарату

шість спеціалістів (79,5%) обіймають посаду фармацевта, а на посаді провізора працювали лише 8% респондентів.

Крім загальних запитань анкета містила питання стосовно практичної діяльності спеціалістів та їх обізнаності у термінології. Отримані результати по-

казали, що 99,5% респондентів знали що таке самолікування, фармацевтична опіка – 98,5% (рис. 2), хоча під час навчання фармацевтичну опіку вивчали 94,5% респондентів; продовжували цікавитися літературою з фармацевтичної опіки лише 78,5% спеціалістів.

В одному із запитань респондентам треба було вказати, чим саме вони керуються у своїй практичній діяльності при відпуску препаратів відвідувачам аптечного закладу: 32,8% спеціалістів вказали, що спираються на власний досвід, 40,6% – на знання, отримані у навчальному закладі, 15,9% – на накази МОЗ України, 10,2% – на вартість препарату (рис. 3).

Фармацевтична опіка включає консультацію провізором (фармацевтом) відвідувача аптечного закладу, хоча не кожен відвідувач аптеки здійснює покупку. Наше дослідження показало, що 97,5% респондентів консультують відвідувачів, котрі купляють препарат, хоча лише 60% провізорів за місяць консультують більше 10% відвідувачів аптечного закладу, які купили лікарський засіб (рис. 4).

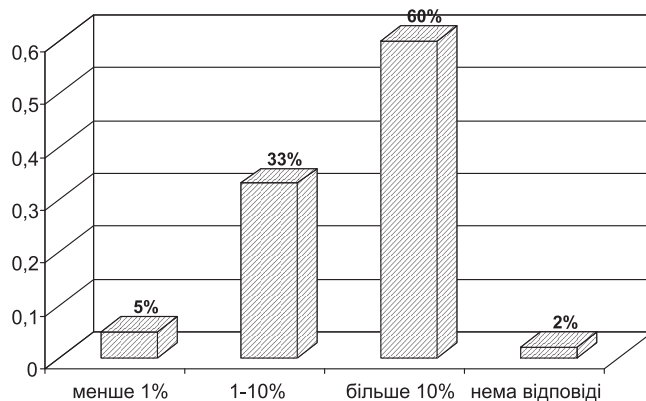


Рис. 4. Кількість проконсультованих відвідувачів аптеки, які купили лікарський засіб

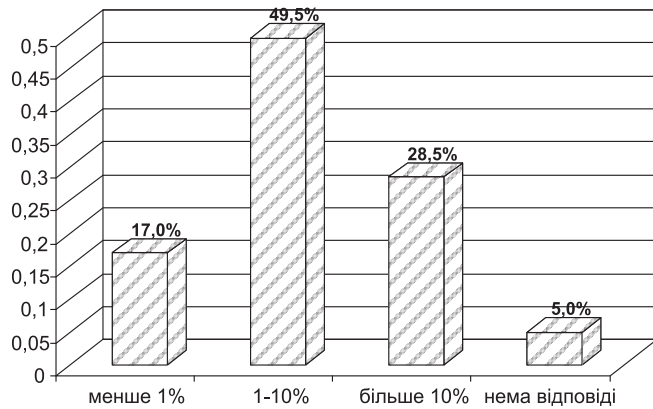


Рис. 5. Кількість проконсультованих відвідувачів аптеки, які не здійснювали покупку

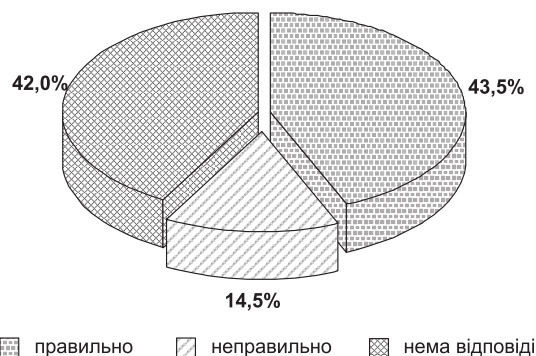


Рис. 6. Розподіл відповідей щодо правильності визначення протоколів провізора (фармацевта)

Таблиця 3

Аналіз деяких аспектів роботи респондентів з протоколами провізора (фармацевта)

Аспект	Кількість респондентів (%)
1	2
Чи знаєте ви про існування протоколів провізора (фармацевта)	
так	144 (72)
ні	52 (26)
немає відповіді	4 (2)
Чи наявні протоколи провізора (фармацевта) в аптечному закладі	
так	91 (45,5)
ні	53 (26,5)
не знаю	52 (26)
немає відповіді	4 (2)
Чи бачили ви протоколи провізора (фармацевта)	
так	113 (56,5)
ні	85 (42,5)
немає відповіді	2 (1)
Чи керуєтеся ви протоколами провізора (фармацевта) в роботі	
так	93 (46,5)
ні	100 (50)
немає відповіді	7 (3,5)
Чи зручні в користуванні протоколи провізора (фармацевта)	
так	45 (22,5)
ні	5 (2,5)

Для відвідувачів аптек, які не здійснюють покупку, 93,5% спеціалістів проводять консультації, але майже половина (49,5%) провізорів надає консультацію лише 1-10% таких відвідувачів за місяць (рис. 5).

Також анкета містила ряд запитань стосовно роботи спеціалістів з протоколами провізора (фармацевта) в якості стандарту з фармацевтичної опіки пацієнтів при відпуску безрецептурних препаратів.

У першому із запитань цієї групи респондентам потрібно було відмітити правильне визначення поняття «протоколи провізора (фармацевта)». Лише 43,5% правильно дали визначення цьому поняттю (рис. 6), але майже така ж кількість (42%) не спромоглася дати чіткого визначення цьому поняттю. Це свідчить про те, що необхідно приділяти більше уваги питанням навчання спеціалістів за цією темою, проводити семінари або лекції з питань роботи з протоколами провізора (фармацевта) для робітників практичної фармації та інші заходи, спрямовані на підвищення обізнаності спеціалістів у питаннях відповідального самолікування.

Незважаючи на такий результат, 72% спеціалістів відповіли, що знають про існування таких протоколів (табл. 3), бачили протоколи ще менше – лише 56,5%, а керуються ними в роботі тільки 46,5%. Щодо наявності протоколів провізора (фармацевта) в аптечних закладах, то слід зазначити, що вони є лише в 45,5% установ, а препарати, включені до протоколів, наявні у 62,5% аптечних закладів. Лише 22,5% респондентів відмітили, що протоколи є зручними для їх практичного використання. Такі результати свідчать, що протоколи провізора (фармацевта) поки недостатньо широко застосовуються на практиці при відпуску препаратів відвідувачам аптечних закладів.

Продовження табл. 3

1	2
не знаю	68 (34)
немає відповіді	82 (41)
Чи наявні препарати з протоколів провізора (фармацевта) в аптечному закладі	
так	125 (62,5)
ні	9 (4,5)
не знаю	56 (28)
немає відповіді	10 (5)

ВИСНОВКИ

Розроблені протоколи (фармацевта) поки що недостатньо широко використовуються спе-

ціалістами практичної фармації в своїй діяльності, тому необхідно проводити подальшу роботу з їх впровадження у по-

всякденне використання провізорами та фармацевтами при обслуговуванні відвідувачів аптечних закладів. Слід проводити подальшу розробку протоколів, оскільки вони є важливим інформаційним інструментом у реалізації завдань фармацевтичних працівників. Потребують також розробки інструменти моніторингу стану впровадження протоколів провізора (фармацевта) у практичну діяльність аптечних закладів України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зіменковський А.Б., Ривак Т.Б., Ханік Н.Л. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – №1-2. – С. 23-31.
2. Зупанець І.А., Ліщишина О.М., Шилкіна О.О. та ін. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – №3 (41). – С. 12-16.
3. Зупанець І.А., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та ін. Методичні рекомендації з розробки на засадах доказової медицини, впровадження та моніторингу застосування протоколів провізора (фармацевта): Метод. рекомен. (45.15/97.15). – К., 2015. – 22 с.
4. Наказ МОЗ України від 30.05.2013 №455 «Про настанову ВООЗ та МФФ «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг».
5. Наказ МОЗ України від 13.09.2010 №769 «Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр.».
6. Опіка пацієнта в практиці вченого і провізора. Руководство по применению лекарственных средств: Пособие / Под ред. И.А.Зупанца, В.П.Черных. – К., 2011. – 480 с.
7. Протоколи провізора (фармацевта). Інформаційний посібник МОЗ України / Розробники: В.П.Черних, І.А.Зупанець, О.О.Нагорна та ін. – Х.: Золоті сторінки, 2014. – 232 с.
8. Hepler C.D. // *Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 24 (11). – P. 1491-1498.
9. Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. – Geneva: World Health Organization, 2011. – 18 p. http://www.fip.org/good_pharmacy_practice
10. Strand L.M., Cipolle R.J., Morleyetal P.C. // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – Vol. 10 (31). – P. 3987-4001.
11. The role of the pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: Curricular development. Report of a third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist. – Geneva: World Health Organization; 1997 // <http://www.who.int/medicinedocs>

АНАЛІЗ СТАНУ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ

О.М.Ліщишина, О.О.Шилкіна, В.Є.Доброва*, В.В.Пропіснова*, Т.Ю.Колодєзна*

ДП «Державний експертний центр МОЗ України», Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: протоколи провізора (фармацевта); фармацевтична опіка; належне використання лікарських засобів

В останні роки в Україні активно розробляються та впроваджуються в практичну діяльність спеціалістів фармацевтичної галузі протоколи провізора (фармацевта), що мають на меті уніфікацію надання допомоги відвідувачам аптечних закладів у рамках реалізації концепції відповідального самолікування. Для оцінки стану впровадження розроблених стандартів у вигляді протоколів провізора (фармацевта) необхідно постійно проводити перевірку їх використання спеціалістами практичної фармації в своїй роботі. У статті розглянуті результати проведеного опитування серед спеціалістів практичної фармації, які працюють в аптечних закладах України та проведено їх аналіз. Результати опитування показали обізнаність широкої кількості спеціалістів щодо таких понять як фармацевтична опіка, самолікування та високу зацікавленість респондентів у тематичній літературі з фармацевтичної опіки. Встановлено, що менше половини спеціалістів змогли дати чітке визначення поняттю «протоколи провізора (фармацевта)», але майже така ж кількість не спромогла дати такого визначення цьому поняттю. Було зроблено висновок про необхідність приділяти більше уваги

питанням навчання спеціалістів за цією темою. Хоча більшість спеціалістів знає про існування таких протоколів, менше половини керується ними у своїй практичній діяльності. Щодо наявності протоколів провізора (фармацевта) в аптечних закладах слід зазначити, що вони є менше, ніж у половині установ. Такі результати свідчать, що розроблені протоколи (фармацевта) поки недостатньо широко використовуються спеціалістами практичної фармації в своїй діяльності, тому необхідно проводити подальшу роботу з їх впровадження у повсякденне використання провізорами та фармацевтами при обслуговуванні відвідувачів аптечних закладів.

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ ПРОВИЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) В ПРАКТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АПТЕЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ УКРАИНЫ

Е.Н.Лищишина, Е.А.Шилкина, В.Е.Доброва, В.В.Прописнова*, Т.Ю.Колодезная**

*ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: протоколы провизора (фармацевта); фармацевтическая опека; надлежащее использование лекарственных средств

В последние годы в Украине активно разрабатываются и внедряются в практическую деятельность специалистов фармацевтической отрасли протоколы провизора (фармацевта), которые предназначены для унификации оказания помощи посетителям аптечных учреждений в рамках реализации концепции ответственного самолечения. Для оценки состояния внедрения разработанных стандартов в виде протоколов провизора (фармацевта) необходимо постоянно проводить проверку их использования специалистами практической фармации в своей работе. В статье рассмотрены результаты проведенного опроса среди специалистов практической фармации, которые работают в аптечных учреждениях Украины и проведен их анализ. Результаты опроса показали осведомленность широкого количества специалистов относительно таких понятий как фармацевтическая опека, самолечение и высокую заинтересованность респондентов в тематической литературе по фармацевтической опеке. В статье указано, что меньше половины специалистов смогли дать четкое определение понятию «протоколы провизора (фармацевта)», но практически такое же количество не смогло дать такого определения этому понятию. Был сделан вывод о необходимости уделять больше внимания вопросам обучения специалистов этой теме. Хотя большинство специалистов знают о существовании таких протоколов, менее половины руководствуется ими в своей практической деятельности. Относительно наличия протоколов провизора (фармацевта) в аптечных учреждениях необходимо отметить, что они есть в наличии менее, чем в половине учреждений. Такие результаты свидетельствуют о том, что разработанные протоколы провизора (фармацевта) пока недостаточно широко используются специалистами практической фармации в своей деятельности, поэтому необходимо проводить дальнейшую работу по их внедрению в ежедневное использование провизорами и фармацевтами при обслуживании посетителей аптечных учреждений.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: dobrova_vika@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 03.08.2015 р.

УДК 615.262.1:616.721-001.7:615.454:547.459.5

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Н.В.Давішня, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: остеоартроз; раціональна терапія; хондропротектори; топічна лікарська форма

THE RATIONAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS: PROSPECTS OF USING COMBINED CHONDROPROTECTORS IN A TOPICAL DOSAGE FORMS

N.V.Davishnia, I.A.Zupanets, S.K.Shebeko

National University of Pharmacy

Key words: osteoarthritis; rational therapy; chondroprotectors; topical dosage form

Osteoarthritis is one of the most common diseases in the structure of the musculoskeletal system pathology. The disease takes the fourth place among all diseases in women and the eighth – in men. Due to the significant ageing of the population, including the Ukrainian population, the issues of diagnosis, prevention and treatment of osteoarthritis have a particular relevance. Progression of the disease leads to significant costs in the economic, social and psychological areas that are associated with the prevalence of this disease, the loss of health of patients and the high economic costs, not only for treatment of the underlying disease, but also for prevention and treatment of complications of pharmacotherapy. According to the recommendations of the "European Antirheumatic League" EULAR drugs that affect the pathogenesis of the disease and the pain syndrome are used for treating osteoarthritis. Therefore, for rational treatment of the disease the international experts advise to use chondroprotectors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or their combinations. The latter can successfully combine the effect on the metabolism of the articular cartilage and proteoglycan failure with the impact on the articular syndrome. It is pain that is one of the main causes for decrease in quality of life of patients with osteoarthritis. The proper choice of a dosage form plays an important role since patients with this disease require a long, almost continuous use of the drug. The use of combined drugs in topical dosage forms can have a positive effect on the treatment of the disease, improve the quality of the patient's life and partially exclude the possibility of side effects.

Остеоартроз (ОА) – хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, що характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової і кісткової тканин і супроводжується реактивним синовітом [9, 14]. Дане захворювання є одним з найпоширеніших у структурі патології опорно-рухової системи: розповсюдженість ОА в популяції складає до 14% дорослого населення [17]. Нещодавно ВООЗ опублікувала статистичні дані про здорове старіння європейського населення. Найчастішою причиною інвалідності в літньому віці є деменція, потім йдуть такі фактори, як послаблення слуху та остеоартроз [17]. В Україні на 2011 р. захворюваність на ОА

становила 227 661 осіб (605,6 на 100 тис. населення), а поширеність – 1 290 509 осіб (3432,7) [10]. Розвиток хвороби призводить до значних витрат в економічній, соціальній та психологічній сферах, які пов'язані з широким розповсюдженням даної патології, частою інвалідизацією пацієнтів і високими економічними витратами, що включають лікування як основного захворювання, так і профілактику та лікування можливих ускладнень фармакотерапії [19]. Збитки, пов'язані із захворюваннями цієї групи, зросли за останні роки і становлять до 3% валового національного доходу таких розвинених країн світу, як США, Канада, Великобританія, Франція та Австралія [18].

За сучасними уявленнями, остеоартроз є мультифакторіальним захворюванням. У розвитку дегенерації суглобового хряща беруть участь відразу декілька факторів: хронічна мікротравматизація хряща, вік, ожиріння, навантаження на суглоби, вроджені або придбані дефекти опорно-рухового апарату, спадкова схильність [9, 11, 14].

Але серед них можна виділити два основних – надмірне фізичне навантаження і зниження резистентності хряща до звичайного навантаження [11]. Первинний ОА розвивається за умов здорового хряща при надмірному навантаженні. Коли відома причина захворювання – це завжди вторинний ОА [9]. Ключовим патогенетичним механізмом розвитку ОА є порушення метаболізму основної речовини суглобового хряща, що призводить до виникнення дегене-

ративних змін і протеогліканової недостатності [4, 11]. Протеоглікани – великі макромолекули, що складаються з білкового ядра, до якого приєднані множинні ланцюги глікозаміногліканів (ГАГ) і олігосахаридів [20]. Протеоглікани відіграють важливу роль у підтримці водно-електролітного балансу, адсорбційної і репаративної функцій хрящової тканини [4].

Вміст протеогліканів в артрозних хрящах знижується за рахунок втрати ГАГ [4]. Всі вищеписані зміни виникають як наслідок глибоких порушень обміну речовин клітин хрящової тканини – хондроцитів. З розвитком дистрофічних і деструктивних порушень у суглобових хрящах зменшується їх метаболічна активність, підвищується інтенсивність катаболічних процесів, що призводить до зниження їх щільності за рахунок загибелі [14]. Незалежно від причини розрізняють 3 стадії артрозу [9, 14]. При першій або початковій стадії артрозу немає виражених морфологічних порушень тканин суглоба. Зміни стосуються лише функції синовіальної оболонки, а саме біохімічного складу синовіальної рідини [9].

Суглоб втрачає здатність протистояти звичайному для нього навантаженню, перевантаження суглоба супроводжується запаленням і больовим синдромом. У другій стадії починається руйнування суглобового хряща і менисків [9]. Друга стадія неминуче переходить у третю – стадію важкого артрозу. Її ознаки – виражена кісткова деформація опорної площі суглоба, яка змінює вісь кінцівки. Неспроможність – укорочення зв'язок суглоба призводить до патологічної рухливості суглоба або в поєднанні з жорсткістю суглобової сумки – до різкого обмеження природних рухів – контрактур [9, 14]. Хронічне запалення і хронічний больовий синдром зазвичай супроводжують 2 і 3 стадію. В міру

прогресування остеоартрозу болі стають більш інтенсивними, тривалими, виникають при будь-яких рухах, не зникають у спокої і можуть турбувати навіть вночі [14]. Тобто з урахуванням всього вищесказаного для лікування остеоартрозу потрібні препарати, які б впливали на патогенез захворювання та на больовий синдром [14]. Тому для лікування остеоартрозу раціонально використовувати хондропротектори, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або їх комбінації. Як відомо, НПЗП нівелюють не тільки запальний процес при остеоартрозі, але й больовий синдром [3]. При комбінованому застосуванні НПЗП та хондропротекторів доведено потенціювання анальгетичних властивостей НПЗП та мінімізацію їх побічної дії [8]. Препарати групи хондропротекторів здатні знижувати основні клінічні прояви та чинити патогенетичний вплив на його перебіг, перешкоджаючи деструкції тканин суглобового хряща і сприяючи їх регенерації [14, 18]. Відповідно до рекомендацій «Європейської антиревматичної ліги» (EULAR) симптоматичні препарати уповільненої дії (глюкозамін (ГА), хондроїтину сульфат (ХС), діацереїн, неомілювані сполуки авокадо/сої, гіалуронова кислота) є у переліку рекомендацій з лікування пацієнтів з ОА колінних суглобів, заснованому на даних доказової медицини та думці експертів [16, 23, 24]. Аналізуючи арсенал хондропротекторів в історичному аспекті, слід зазначити, що препарати першого покоління були представлені екстрактами хряща тваринного або морського походження [8]. Препарати другого покоління представлені низькомолекулярними аміноцукрами (глюкозамін) і високомолекулярними полісахаридами (хондроїтину сульфат, гіалуронова кислота) [8]. До третього покоління відносять комбіновані препарати на основі ГА і ХС, іноді

з додатковими добавками (метилсульфонілметан, аскорбінова кислота і т. п.). Дані комбінації можуть використовуватися як окремо, так і в комплексній терапії остеоартрозу [8]. У порівнянні з препаратами першого покоління препарати двох останніх мають більш точний склад, доведену клінічну ефективність, підтверджений сприятливий вплив на хрящ, що й визначає високий рівень обгрунтованості їх застосування при ОА [6, 14]. Порівняльна характеристика фармакодинамічних властивостей даних речовин представлена в табл. 1 [13, 15, 16].

На теперішній час поряд з системним застосуванням препаратів у терапії суглобового синдрому при остеоартрозі велика увага приділяється локальній (місцевій) терапії, в тому числі із застосуванням мазей, гелів і кремів [1, 3, 7], так як усі топічні лікарські форми мають певні переваги при застосуванні, такі як:

- відносна простота та безпечність застосування;
- можливість використання як місцевої, так і резорбтивної дії;
- слабо виражений системний вплив;
- висока концентрація діючих речовин у місці нанесення;
- можливість пролонгованої дії;
- до складу однієї форми можуть входити різні діючі компоненти.

За даними наукової літератури чим менша молекулярна маса речовини, тим вона краще проходить через трансдермальний бар'єр [21]. Отже, низькомолекулярні хондропротектори будуть краще проникати до тканин суглоба, ніж речовини з високою молекулярною масою. Найчастіше до складу топічних лікарських форм хондропротекторної дії входить хондроїтину сульфат [3, 7, 22]. Даний хондропротектор характеризується високим значенням молярної маси (20-30 кДа) [12],

Таблиця 1

Фармакодинамічні властивості глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтину сульфату

Фармакодинамічні властивості	Глюкозаміну гідрохлорид	Хондроїтину сульфат
Анаболічна	Є субстратом для синтезу глюкозаміногліканів, стимулює синтез протеогліканів	Збільшує вміст РНК в хондроцитах, гальмує ІЛ-2 залежну інгібіцію синтезу гіалуронової кислоти, стимулює синтез протеогліканів
Антикатаболічна	Пригнічує дію катаболічних ферментів (стромелізіну, агреканозину, колагенази, А ₂), активує адгезію хондроцитів до фібронектину	Інгібує активність лейкоцитарної еластази, синтез колагенази і активність агреканази
Протизапальна	Запобігає утворенню супероксидних радикалів, інгібує активність лізосомальних ферментів, знижує рівень ІЛ-1 в синовіальній рідині	Пригнічує стимульований ІЛ-1 синтез простагландинів

Таблиця 2

Препарати хондропротекторної дії в топічній лікарській формі, зареєстровані на ринку України

Назва	Форма	Склад	Виробник
ХОНДРОЇТИНОВА МАЗЬ	Мазь 5% по 25 г у тубах №1 у пачках	1 г мазі містить натрію хондроїтинсульфату у перерахунку на суху речовину 50 мг	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна
ХОНДРОЇТИН- ФІТОФАРМ	Емульгель 5% по 25 г або по 40 г у тубах №1	1 г емульгелю містить хондроїтину натрію сульфату у перерахунку на 100% суху речовину 50 мг	ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна
ХОНДРОКСИД®	Мазь 5% по 30 г у тубах №1 Гель 5% по 30 г у тубах №1	1 г мазі містить хондроїтину сульфату 50 мг	ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород, Російська Федерація
ХОНДРА-СИЛА®	Мазь 5% по 30 г у тубах	100 г мазі містять хондроїтину натрію сульфату 5 г у перерахунку на 100% суху речовину	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
ХОНДРОФЛЕКС	Мазь, 50 мг/г по 30 г в тубах №1 у пачці	1 г мазі містить хондроїтину сульфату 50 мг	ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна

що зумовлює його низьку здатність проникати до тканин за умов трансдермального введення. Очевидно, що у порівнянні з хондроїтину сульфатом низькомолекулярні хондропротектори, такі як глюкозамін (молярна маса 179,17 Да) [12] та його похідні мають певні переваги. Насамперед це полягає у більшій спроможності проникати до хрящового матриксу та долучатися до синтезу високосульфатованих ГАГ у хондроцитах, що лежить в основі хондропротекторної дії. На фармацевтичному ринку України представлені десятки найменувань місцевих протиартрозних препаратів, але більшість з них є монопрепаратами, що впливають лише на певний симптом захворювання. Дуже велика кіль-

кість топічних лікарських засобів, які містять НПЗП, місцево-зігріваючі та місцевопоздразнюючі компоненти. Що стосується препаратів хондропротекторної дії, то їх кількість не така значна, здебільшого це препарати монокомпонентного складу, що містять хондроїтину сульфат (табл. 2) [5].

Отже, з представленої вище таблиці видно, що розробка та застосування нових комбінованих протиартрозних препаратів є доцільною, оскільки лікування остеоартрозу потребує нових зручних форм для топічного використання, а ринок України майже не має аналогічних препаратів для застосування.

ВИСНОВКИ

1. Для раціональної терапії остеоартрозу рекомендовано ви-

користувати препарати, здатні впливати як на метаболізм суглобового хряща, так і на больовий синдром.

2. Поєднання хондропротекторів та нестероїдних протизапальних препаратів може позитивно впливати на перебіг захворювання та підвищувати якість життя пацієнтів.

3. Лікування остеоартрозу, особливо на 2 та 3 стадіях є постійним та майже безперервним процесом, що потребує зручних лікарських форм як для монотерапії, так і для комплексного застосування, якими є топічні лікарські форми. Зважаючи на вищевикладену інформацію, застосування комбінованих протиартрозних препаратів у м'якій лікарській формі є доцільним та обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. // РМЖ. – 2008. – № 24. – С. 1622-1628.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 2008. – 237 с.
3. Боровков Н.Н. // Тер. архив. – 2000. – №10. – С. 72-73.
4. Голубев Г.Ш., Кризштейн О.С. // Междунар. журн. мед. практики. – 2005. – №2. – С. 30-37.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>
6. Дзяк Г.В., Симонова Т.А., Гетман М.Г. и др. // Здоров'я України. – 2011. – №13-14. – С. 26-27.
7. Ершова О.Б. // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №15. – С. 31-33.
8. Зупанець І.А., Шебеко С.К. // *Consilium medicum* – 2010. – Т. 4, №4. – С. 3-7.
9. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова. – 3-тє вид., доп., зі змінами. – К.: МорІон, 2010. – 608 с.
10. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динамика стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник. – 2012. – 211 с.
11. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М. // Мед. часопис. – 2012. – №20 (88). – С. 5-8.
12. Компендіум on-line [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
13. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. // РМЖ. Ревматол. – 2005. – Т. 13, №24. – С. 1618-1622.
14. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
15. Чичасова Н.В. // Здоров'я України. – 2006. – №19. – С. 48-49.
16. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795-808.
17. Data and statistics [Електронний ресурс]. – Режим доступу : Geneva, World Health Organization 2011 (<http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/data-and-statistics/10-facts-on-healthy-ageing-in-europe>)
18. Edrignes-Monguio R., Otero M., Rovira J. // *Pharmacoeconomics.* – 2003. – №21 (9). – P. 623-650.
19. Fautrel B., Guillemin F. // *Current Opinion in Rheumatol.* – 2002. – №14. – P. 121-126.
20. King M.W. Glycoproteins: Roles in Cellular Homeostasis and Disease. In *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* / Ed. Robert A. Meyers. – Wiley-VCH, Weinheim, 2004. – P. 569-605.
21. Kumar R., Philip A. // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 6. – P. 633-644.
22. Mason L., Moore R.A., Derry S. et al. // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. – P. 991-994.
23. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.
24. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarth. Cartil.*, 18(4): 476-499.

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ : ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Н.В.Давішня, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: остеоартроз; раціональна терапія; хондропротектори; топічна лікарська форма

Одним з найбільш поширених захворювань у структурі патології опорно-рухової системи є остеоартроз. Щодо впливу на загальний стан здоров'я дане захворювання посідає четверте місце серед усіх захворювань у жінок і восьме – у чоловіків. У зв'язку з істотним постарінням населення, в тому числі й української популяції, питання діагностики, профілактики та лікування остеоартрозу набувають особливої актуальності. Прогресування даного захворювання призводить до значних витрат в економічній, соціальній та психологічній сферах, які пов'язані з широким розповсюдженням даної патології, втратою працездатності пацієнтів і високими економічними витратами, не тільки на лікування основного захворювання, але й на профілактику та лікування можливих ускладнень фармакотерапії. За рекомендаціями «Європейської антиревматичної ліги» EULAR для терапії остеоартрозу використовують препарати, що впливають на патогенез захворювання та на больовий синдром. Тому для раціонального лікування даного захворювання міжнародні експерти радять застосовувати хондропротектори, нестероїдні протизапальні препарати або їх комбінації. Останні можуть вдало поєднати вплив

на метаболізм суглобового хряща та протеогліканову недостатність з впливом на суглобовий синдром. Саме біль є однією з основних причин зниження показників якості життя хворих, які страждають на остеоартроз. Важливу роль відіграє правильний вибір лікарської форми, оскільки пацієнти при цій патології потребують тривалого, майже постійного використання лікарського засобу. Застосування комбінованих протиартрозних препаратів у топічних лікарських формах може позитивно впливати на терапію даного захворювання, підвищувати якість життя пацієнтів та частково виключати можливість розвитку побічної дії.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ТОПИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Н.В.Давишня, И.А.Зупанец, С.К.Шебеко

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: остеоартроз; рациональная терапия; хондропротекторы; топическая лекарственная форма

Одним из самых распространенных заболеваний в структуре патологии опорно-двигательной системы является остеоартроз. Данное заболевание занимает четвертое место среди всех заболеваний у женщин и восьмое – у мужчин. В связи с существенным старением населения, в том числе и украинской популяции, вопросы диагностики, профилактики и лечения остеоартроза приобретают особую актуальность. Прогрессирование данного заболевания приводит к значительным затратам в экономической, социальной и психологической сферах, которые связаны с широким распространением данной патологии, потерей работоспособности пациентов и высокими экономическими затратами не только на лечение основного заболевания, но и на профилактику и лечение возможных осложнений фармакотерапии. По рекомендациям «Европейской антиревматической лиги» EULAR для терапии остеоартроза используют препараты, влияющие на патогенез заболевания и на болевой синдром. Поэтому для рационального лечения данного заболевания международные эксперты советуют применять хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты или их комбинации. Последние могут удачно совместить влияние на метаболізм суставного хряща и протеогликановую недостаточность с воздействием на суставной синдром. Именно боль является одной из основных причин снижения показателей качества жизни больных с остеоартрозом. Важную роль играет правильный выбор лекарственной формы, поскольку пациенты при этой патологии требуют длительного, почти постоянного использования лекарственного средства. Применение комбинированных противоартрозных препаратов в топических лекарственных формах может положительно влиять на терапию данного заболевания, повышать качество жизни пациентов и частично исключать возможность развития побочных эффектов.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.08.2015 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”

1. До розгляду приймаються статті, які не були опубліковані раніше та ті, які не знаходяться на розгляді до публікації в інших видавництвах.

2. Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори.

3. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 6 сторінок), присвячені проблемам клінічної фармації. Перевага в опублікуванні надається статтям з клінічної фармакології, фармацевтичної опіки, фармакоекономіки, лабораторної діагностики та біофармацевтичних досліджень. Сторінки журналу надаються також матеріалам з клінічної токсикології, експериментальної фармакології, побічної дії ліків та фармакотерапії.

3. Текст статті друкується кеглем №14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних: назви статті, ініціалів та прізвищ всіх авторів, назви організації, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

4. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

4.1. Вступ. Містить короткий огляд раніше надрукованих робіт у досліджуваній галузі, зазначається актуальність тематики, мета роботи.

4.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

4.3. Результати та їх обговорення. Містять результати досліджень, зроблених автором.

4.4. Висновки.

4.5. Перелік використаної літератури, розташованої за алфавітом (спочатку кирилиця, потім – латинський шрифт).

5. Стаття супроводжується трьома рефератами українською, російською та англійською мовами у вигляді розширеної анотації обсягом 200-220 слів. Реферати повинні містити індекс УДК, назву статті, ініціали та прізвища всіх авторів, назву установ (-и).

Оскільки реферати виконують функцію незалежного від статті джерела інформації, вони мають бути інформативними (не містити лише загальні фрази), змістовними, структурованими (повторювати логіку опису результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями. Реферат англійською мовою має бути оригінальним (не бути калькою українсько- або російськомовного варіанту).

6. Автори одночасно надають до редакції англійськомовний текст статті для розміщення на сайті НФаУ (відповідальність за якість викладення матеріалів англійською мовою несуть автори).

7. Формули сполук подаються окремими файлами у форматі Corel Draw 13; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13; рисунки у вигляді фотографій можуть бути представлені файлами TIFF 300-600dpi Gray Scale (256 градаций сірого). Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Рисунки та підписи до них виконують окремо один від одного; підписи до всіх рисунків статті подаються на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем вказується його номер та назва статті, а в разі необхідності – верх і низ.

10. Таблиці повинні бути надруковані на окремих аркушах і мати нумерацію і заголовки. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

11. Список літератури оформляється відповідно до «The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).

11.1. Перелік літератури повинен містити публікації за останні 10 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках.

11.2. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, а в оглядах – до 50.

11.3. До переліку літератури не включаються роботи, які ще не були надруковані.

11.4. Перелік літератури друкується на окремому аркуші.

11.5. У рукопису відсилки на літературу даються у квадратних дужках згідно зі списком літератури.

11.6. Нумерація джерел у переліку літератури здійснюється в алфавітному порядку.

11.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються в хронологічному порядку стосовно дати їх публікації.

11.8. На кожному роботі у переліку літератури повинна бути зроблена відсилка в тексті рукопису.

12. Усі матеріали подаються до редакції на електронному (у форматі MS Word) та паперовому носії (два екземпляри) і супроводжуються експертним висновком, який дозволяє відкрити публікацію. Другий екземпляр статті обов'язково підписується всіма авторами.

13. Автори статей, поданих до редакції для публікації в журналі, своїми особистими підписами на примірниках рукописів статей засвідчують:

- згоду на ведення редакцією обліку необхідних для обробки статей особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, посада та місце роботи, адреса для листування, робочий телефон, електронна пошта) з метою забезпечення відносин у сфері права інтелектуальної власності, в тому числі авторського права;
- дозвіл на публікацію особистих даних авторів (ПІБ, учене звання, учений ступінь, місце роботи, робочий телефон, електронна пошта) в журналі разом зі статтю;
- згоду на оприлюднення повної електронної версії статті (або рефератів статті) на сайтах Національного фармацевтичного університету, Національної бібліотеки України ім. В.І.Вернадського та інших порталах наукової періодики з обов'язковим зазначенням та збереженням особистих немайнових авторських прав.

14. Стаття супроводжується направленням від організації, в якій виконана робота, на ім'я головного редактора.

15. До статті на окремому аркуші додаються (українською та англійською мовами) відомості про авторів, які містять: учене звання, учений ступінь; прізвище, ім'я та по батькові (повністю); місце роботи та посаду, яку обіймає автор; адресу для листування, номери телефонів і факсів, E-mail.

16. Автори повинні укласти «Авторський договір про передачу невиключних майнових прав на наукову статтю» та надати його в оригінальному варіанті з підписами всіх авторів (<http://nuph.edu.ua/zhurnal-klinichna-farmaciya/>).

17. Автори повинні зареєструватися на сайті Видавничого центру НФаУ (<http://www.journals.nuph.edu.ua/>) та здійснювати подання статті також через сайт.

18. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

19. При отриманні статті, оформленої з порушенням цих правил, редакція залишає за собою право статтю не реєструвати, не рецензувати та не повертати авторам, про що сповіщає їх.

20. Статті, відслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання зауважень.

21. Відмова від публікації може не супроводжуватись поясненнями причини і не може вважатись негативним висновком щодо наукової або практичної цінності роботи.

22. Першочерговість при опублікуванні надається англійським статтям.

Фармакоекономіка



УДК 616.13-007.64:616-08:005.311.6

МОДЕЛЬ «ДЕРЕВО РІШЕНЬ» ПРИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІЙ ОЦІНЦІ ХІРУРГІЧНОГО ТА ЕНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛІКУВАННЯ МОЗКОВОЇ АНЕВРИЗМИ

В.Георгієва, Зл.Димитрова*, Єк.Петкова, К.Андреєвска****

Клініка нейрохірургії, УМБАЛ «Софіямед»
Софійський університет ім. Св. Климента Охридського*
Пловдивський медичний університет**

Ключові слова: мозкова аневризма; хірургічне та ендovasкулярне лікування; альтернативна терапія

THE DECISION-TREE MODEL IN PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF SURGICAL AND ENDOVASCULAR TREATMENT OF CEREBRAL ANEURYSM

V.Georgieva, Zl.Dimitrova*, Ek.Petkova, K.Andreevska****

Department of Neurosurgery, University Hospital «Sofamed», Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University «St. Kliment Ohridski», Medical University – Plovdiv***

Key words: cerebral aneurysm; surgical and endovascular treatment; alternative therapy

Endovascular coil treatment is used as an alternative to clipping in cerebral aneurysms. The aim of this study was to compare endovascular treatment versus surgical clipping by cost-effectiveness and cost-utility analyses on the basis of the decision-tree modeling. The study included patients with cerebral aneurysms and was conducted from November 2010 to November 2011. Of 124 patients 90 underwent surgical clipping, whereas 34 were treated via coiling. The clinical outcome at 6 months according to Glasgow Outcome Scale (GOS) and cost of treatment were evaluated in both groups. Health conditioned quality of life for the first year was assessed in 106 patients using EuroQoL 5D5L. 91.2% of coiled patients and 81.1% of surgical treated patients were in GOS 4 and 5. The average cost for the patients undergoing endovascular treatment of aneurysms was 19856 BGL, while the average cost of surgical clipping was 11480 BGL. QALY was 0.844 for 27 coiled patients, and it was 0.737 for 79 surgical treated patients. There was no significant difference in clinical outcome at 6 months and in QALY for the first year after treatment. Patients with coiled cerebral aneurysms had higher procedure prices and costs of consumables than patients treated by clipping.

Аневризмальна субарахноїдальна геморагія є фатальним захворюванням, яке характеризується важким перебігом та смертністю [1, 3]. Одна частина мозкових аневризмів діагностується без субарахноїдального крововиливу та/або визначається випадково. Незалежно від цього також існує ризик виникнення субарахноїдальної геморагії.

Аневризмальна субарахноїдальна геморагія пов'язана зі значними витратами ресурсів охорони здоров'я, що є основою для економічної оцінки охорони здоров'я [4]. Подібні еконо-

мічні оцінки охорони здоров'я та аналізи мають значення при дослідженні впливу захворювання на річний бюджет охорони здоров'я.

Основними терапевтичними методами лікування аневризмальної субарахноїдальної геморагії є хірургічні та ендovasкулярні. Ендovasкулярне лікування мозкової аневризми є порівняно новою терапевтичною альтернативою і вимагає проведення досліджень для визначення його ефективності. Різні аспекти цього виду лікування мозкових аневризмів вивчаються, оцінюються та аналізують-

ся. Серед них найсуттєвішими вважаються витрати на ендovasкулярне лікування мозкової аневризми. Подібний вид досліджень особливо доречний в умовах країн, що розвиваються, таких як Болгарія з метою знаходження відповіді на питання, чи є виправданими витрати на цей вид терапевтичних процедур.

Матеріали та методи

Дослідження охоплює результати, що відносяться до клінічного результату (оцінений за Glasgow Outcome Scale [2]) у 124 пацієнтів, які лікувалися від мозкової аневризми в двох лікарнях країни – УМБАЛСМ ім. Н.І.Пирогова та у МБАЛ «Токуда» впродовж одного року (листопад 2010 р. – листопад 2011 р.).

Досліджені безпосередні витрати на діагностичні та терапевтичні процедури, а також пря-

В.Георгієва – хірург відділення нейрохірургії Університетської клініки «Софіямед» (м. Софія, Болгарія)

Зл.Димитрова – доктор фарм. наук, професор факультету хімії та фармації Софійського університету ім. Св. Климента Охридського

К.Петкова – канд. фарм. наук, доцент Пловдивського медичного університету

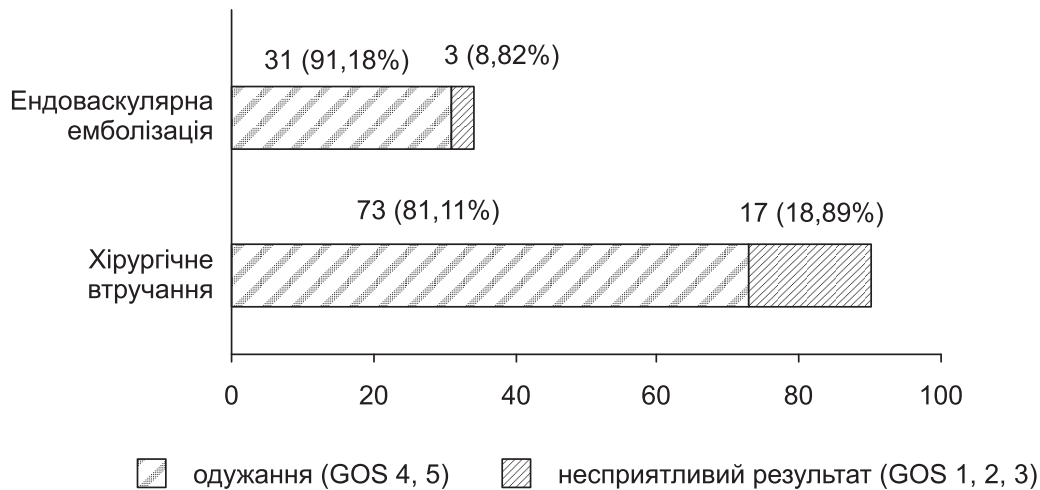


Рис. 1. Клінічний результат згідно з оцінкою GOS (Glasgow Outcome Scale) у шостому місяці

мі медичні та немедичні витрати за час перебування пацієнтів у лікарні.

Методика включає:

- Ретроспективні дослідження на базі статистичних методів – дослідження медичної документації пацієнтів, які вже пройшли курс лікування від мозкової аневризми. Основним методом, що застосовувався, був ретроспективний клініко-статистичний аналіз.
- Аналітична модель «дерево рішень» дозволяє включити ймовірність настання певного клінічного результату у вартість витрат та визначити показник корисності.
- Фармакоеконімічний аналіз («витрати-ефективність» та «витрати-корисність») після ендоваскулярного та хірургічного лікування мозкової аневризми на підставі очікуваних витрат, визначених за аналітичною моделлю «дерево рішень».

Результати та їх обговорення

Клінічний результат, оцінений за Glasgow Outcome Scale у шостому місяці

Дослідження охоплює групу пацієнтів у віці від 27 до 73 років ($46,9 \pm 10,1$) з діагнозом мозкова аневризма, які були прооперовані або емболізовані нейро-

хірургами/нейрорадіологами в УМБАЛСМ ім. Н.І.Пирогова та в МБАЛ «Токуда» впродовж одного року (листопад 2010 р. – листопад 2011 р.), Болгарія.

Зі 124 пацієнтів, які лікувалися від мозкової аневризми, 90 були прооперовані, а 34 були емболізовані. Клінічний результат пацієнтів, оцінений у шостому місяці за Glasgow Outcome Scale, показав добре відновлення (GOS 4 та 5) у 73 (81,11%) хворих, до яких було застосоване хірургічне лікування, та у 31 (91,18%), яким проводили ендоваскулярну емболізацію. Несприятливий результат (GOS 1, 2 та 3) спостерігався у 17 (18,89%) хворих у хірургічній групі та у 3 (8,82%) хворих в ендоваскулярній групі ($p=0,2731$; $p>0,05$) (рис. 1).

Витрати на хірургічне та ендоваскулярне лікування мозкової аневризми

Були досліджені витрати на лікування 79 пацієнтів з хірургічної групи та 27 пацієнтів з ендоваскулярної групи.

Середні витрати на 1 пацієнта з хірургічної групи складають 11 480,34 левів (СІ 95% від 10 060,15 до 12 900,54 левів). В ендоваскулярній групі середні витрати на пацієнта дорівнюють 19 856,20 левів (СІ 95% від 19 382,91 до 20 329,49 левів) (рис. 2). Більш високі витрати на ендоваскулярне лікування

мозкової аневризми пов'язані, в основному, з високою вартістю витратних матеріалів.

Середня тривалість перебування в стаціонарі у випадку кровоточивих аневризмів в ендоваскулярній групі складає 9,4 днів, тоді як у хірургічній групі – 18,7 днів ($p = 0,000124$; $p<0,05$). Середня тривалість перебування в стаціонарі у випадку некровоточивих мозкових аневризмів складає 6,5 днів в ендоваскулярній групі та 11,5 днів – у хірургічній групі ($p = 0,09141$; $p>0,05$).

Виготовлення моделі «дерево рішень»

На рис. 3 схематично представлено модель «дерева рішень», котра включає ймовірності для даного клінічного результату після хірургічного та ендоваскулярного лікування мозкових аневризм при визначенні очікуваних витрат для відповідного виду лікування.

Фармакоеконімічний аналіз «витрати-ефективність»

У шостому місяці 3/34 (8,82%) з емболізованих пацієнтів або померли, або залишилися з важкою формою інвалідності у порівнянні з 17/90 (18,89%) з прооперованих пацієнтів. Це дає різницю в абсолютному атрибутивному ризикові (АР) порядку: $-0,1007$ (95%СІ від $-0,2257$ до $0,0244$).

$$AP = 3/34 - 17/90 = -0,1007.$$

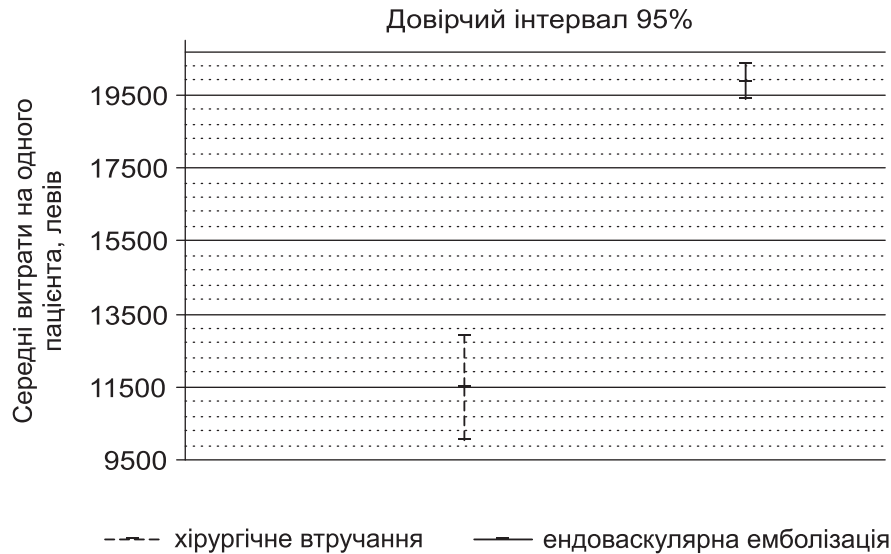


Рис. 2. Середні витрати на одного пацієнта

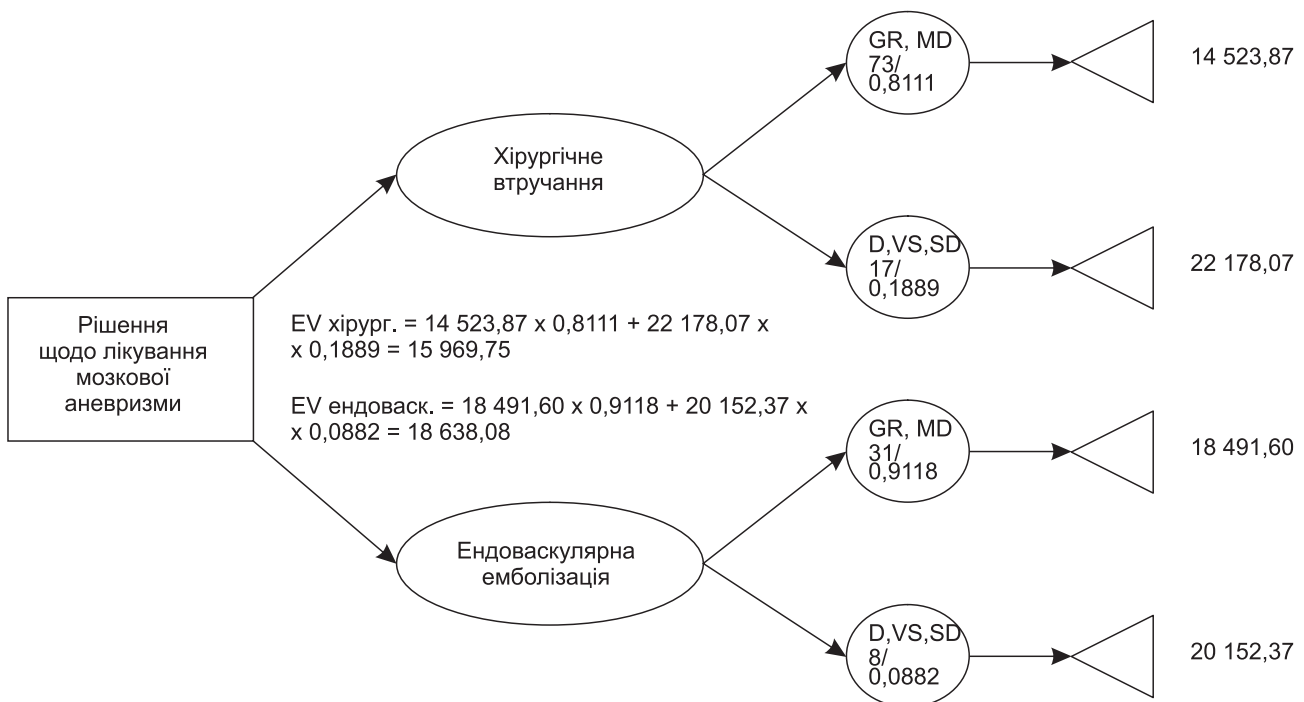


Рис. 3. Модель «дерево рішень» для визначення вартості очікуваних витрат на хірургічне та ендоваскулярне лікування залежно від частоти клінічних результатів: EV – очікуване значення; GR – одужання, GOS 5; MD – помірно непрацездатний, GOS 4; SD – повністю непрацездатний, GOS 3; VS – вегетативний стан, GOS 2; D – смерть, GOS 1

Інкрементальні витрати на одиницю ефективності (ICER) на базі очікуваних витрат моделі «дерево рішень» та абсолютний атрибутивний ризик представлені наступним виразом:

$$\text{ICER} = (15\,969,75 - 18\,638,08) / -0,1007 = 26\,497,83 \text{ левів} \\ (95\% \text{ CI від } 22\,745,840 \text{ до } 36\,588,160 \text{ левів}).$$

Результати здійсненого універсального аналізу чутливості

залежно від змін ефективності обох інтервенцій (хірургічної та ендоваскулярної) представлені графічно на рис. 4.

У тому випадку, коли абсолютний ризик є меншим або більшим від вирахованого (-0,1007) з варіацією від -0,15 до -0,05, вартість інкрементальних витрат на одиницю ефективності варіює від 17 788,87 до 53 366,6 левів (95% CI від 22 745,840 до 36 588,160 левів).

Фармакоеконічний аналіз «витрати-корисність»

Необхідність проведення аналізу «витрати-корисність» обумовлюється результатами проведення фармакоеконічного аналізу «витрати-ефективність» для хірургічного та ендоваскулярного лікування мозкових аневризмів, при здійсненні якого були використані такі показники здоров'я як смертність та інвалідність без **відображен-**

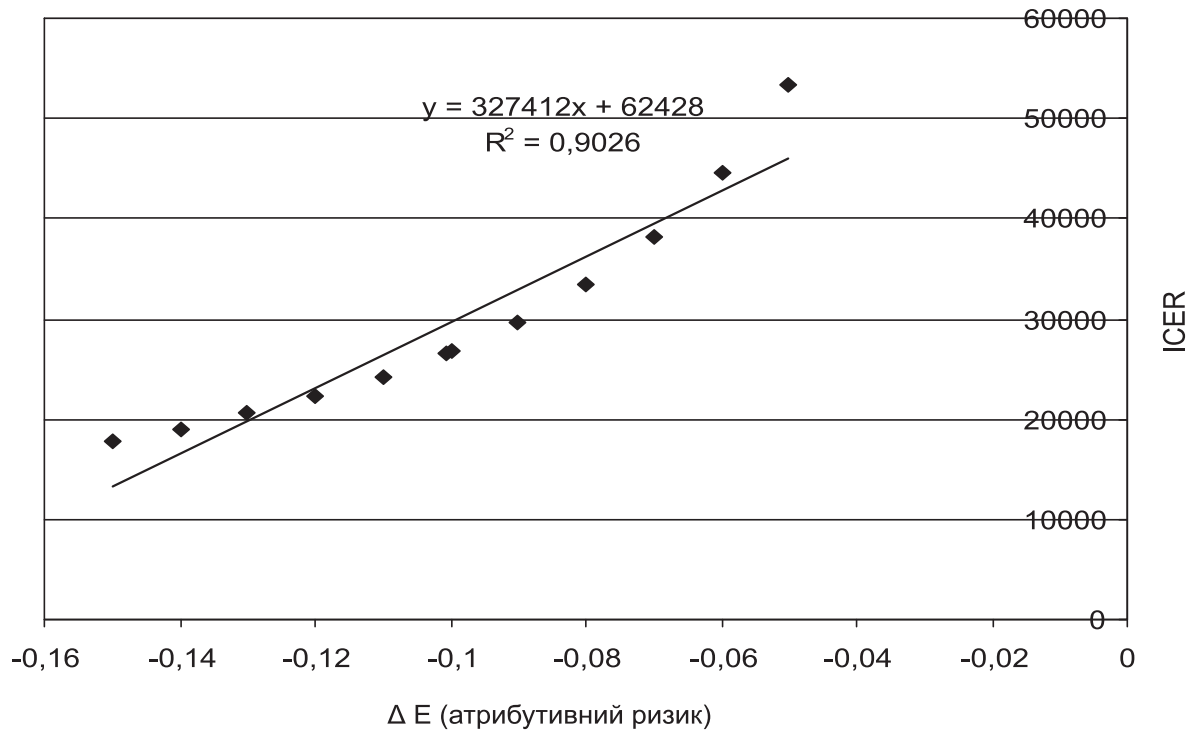


Рис. 4. Однофакторний аналіз чутливості

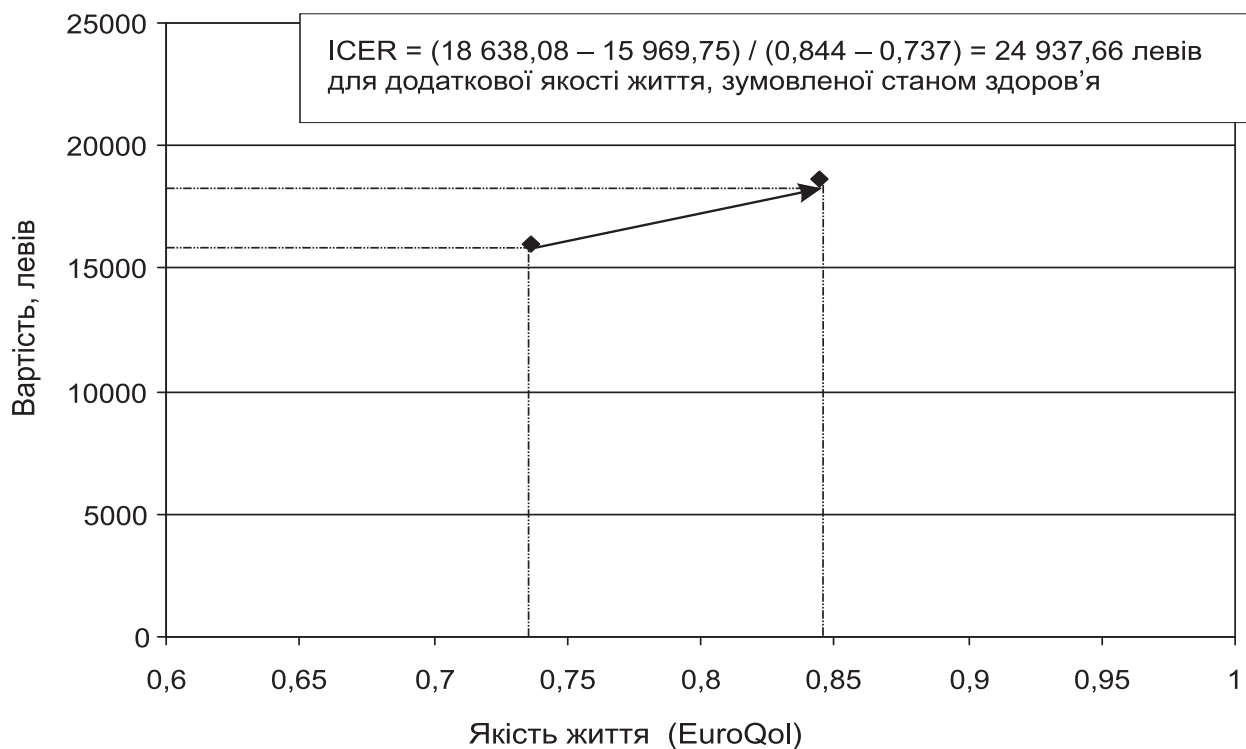


Рис. 5. ICER (QALY)

ня якості життя після відповідних інтервенцій. Нижче наведені виміри років життя з урахуванням якості життя (QALY – Quality adjusted life years) за період в один рік після проведеного лікування на основі ваги здоров'я за EuroQol [5].

Для хірургічної групи:
QALY = вага здоров'я за EuroQol (0,737) x 1 рік = 0,737.
Для ендovasкулярної групи:
QALY = вага здоров'я за EuroQol (0,844) x 1 рік = 0,844.
Інкrementальні витрати на одиницю обумовленої здоров'ям

якості життя представлені на рис. 5.

ВИСНОВКИ

Не спостерігається статистично значима різниця в результаті для пацієнтів (Glasgow outcome scale) у шостому місяці після хірургічного та ендovas-

кулярного лікування мозкової аневризми ($p=0,2731$; $p>0,05$). Незважаючи на це, процент хворих у четвертому та п'ятому ступені за GOS є більш високим в ендovasкулярній групі (31/34; 91,18%) в порівнянні з хірургічною групою (73/82; 89,02%).

Більш високі витрати на ендovasкулярне лікування (19 856,20 левів) в порівнянні з хірургічним лікуванням (11 480,34 левів) мозкової аневризми пов'язані, в основному, з високою вартістю витратних матеріалів.

Середня тривалість перебування хворих у стаціонарі в ендovasкулярній групі (8,9 днів) є статистично значно коротшою у порівнянні з перебуванням хворих у стаціонарі з хірургічної групи (18,2 днів) – $p=0,000031$; $p<0,05$.

Інкrementальні витрати на одиницю ефективності (ICER), вираховані залежно від абсолютного атрибутивного ризику та очікуваних витрат за моделлю «дерево рішень», свідчать, що для того, щоб уникнути кожного додаткового смертельного випадку

або інвалідності, потрібно додатково витратити 26 497,83 левів.

Проведення фармакоеконічного аналізу «витрати-корисність» здійснюється через необхідність відбиття якості життя після хірургічного та ендovasкулярного лікування мозкової аневризми. Перевага якості життя після двох альтернативних терапій мозкової аневризми надається ендovasкулярному лікуванню перед хірургічним, але статистично значимої різниці немає (p – value two tailed = 0,1657; $p > 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Hashimoto T., Meng H., Young W.L. // *Neurological Res.* – 2006. – Vol. 28, №4. – P. 372-380.
2. Jennett B., Bond M. // *Lancet.* – 1975. – Vol. 1. – P. 480-484.
3. Krex D., Schackert H.K., Schackert G. // *Acta Neurochirurgica.* – 2001. – Vol. 143, №5. – P. 429-449.
4. Wolstenholme J., Rivero-Arias O. // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39. – P. 111-119.
5. <http://www.euroqol.org/eq-5d-products/how-to-obtain-eq-5d.html>

МОДЕЛЬ «ДЕРЕВО РІШЕНЬ» ПРИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІЙ ОЦІНЦІ ХІРУРГІЧНОГО ТА ЕНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛІКУВАННЯ МОЗКОВОЇ АНЕВРИЗМИ

В.Георгієва, Зл.Димитрова*, Єк.Петкова, К.Андреевска****

Клініка нейрохірургії, УМБАЛ «Софіямед», Софійський університет ім. Св. Климента Охридського, Пловдивський медичний університет***

Ключові слова: мозкова аневризма; хірургічне та ендovasкулярне лікування; альтернативна терапія

Ендovasкулярне лікування застосовується як альтернатива хірургічному при інтракраніальних аневризмах. Метою даного дослідження є порівняння ендovasкулярного та хірургічного лікування з використанням аналізу «витрати-ефективність» та «витрати-корисність» із застосуванням аналітичної моделі «дерево рішень». Дослідження, проведене в період листопад 2010 року – листопад 2011 року проводилося за участю 124 пацієнтів з інтракраніальними аневризмами (90 прооперованих та 34 емболізованих). Клінічний результат (GOS) у шостому місяці, витрати на лікування, а також обумовлена здоров'ям якість життя (QALY) розподілені на дві групи. В GOS 4 та 5 увійшли 91,2% емболізованих пацієнтів та 81,1% пацієнтів, лікування яких проводилося хірургічним методом. Обумовлена здоров'ям якість життя на першому році у 106 пацієнтів складала 0,844 QALY при ендovasкулярному лікуванні (27 пацієнтів) та 0,737 QALY (79 пацієнтів) при хірургічному лікуванні. Обчислена середня ціна ендovasкулярного лікування аневризми пацієнтів – 19856 левів, а ціна хірургічного лікування – 11480 левів. Не спостерігається статистично значимої різниці в клінічному результаті у шостому місяці та в обумовленій здоров'ям якості життя впродовж першого року після лікування в обох групах. При лікуванні пацієнтів ендovasкулярної групи ціна інтервенції була більш високою у порівнянні з пацієнтами хірургічної групи, що пояснюється витратами на витратні матеріали.

МОДЕЛЬ «ДЕРЕВО РЕШЕНИЙ» ПРИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОЗГОВОЙ АНЕВРИЗМЫ

В.Георгиева, Зл.Димитрова*, Е.Петкова, К.Андреевска****

Клиника нейрохирургии, УМБАЛ «Софиямед», Софийский университет им. Св. Климента Охридского, Пловдивский медицинский университет***

Ключевые слова: мозговая аневризма; хирургическое и эндovasкулярное лечение; альтернативная терапия

Ендovasкулярное лечение используется в качестве альтернативы хирургическому при интракраниальных аневризмах. Целью настоящего исследования является сравнение эндovasкулярного и хирургического лечения с использованием анализов «расходы-эффективность» и «расходы-полезность» и применением аналитической модели «дерево решений». Исследование, проведенное в период ноябрь 2010 года – ноябрь 2011 года проводилось с участием 124 пациентов с интракраниальными аневризмами (90 прооперированных и 34 эмболизированных). Клинический результат (GOS) на шестом месяце, расходы на лечение, а также обусловленное здоровьем каче-

ство жизни (QALY) были распределены на две группы. В GOS 4 и 5 вошли 91,2% эмболизированных пациентов и 81,1% пациентов, лечение которых проводилось хирургическим методом. Обусловленное здоровьем качество жизни на первом году у 106 пациентов составило: 0,844 QALY при эндоваскулярном лечении (27 пациентов) и 0,737 QALY (79 пациентов) при хирургическом лечении. Вычисленная средняя цена эндоваскулярного лечения аневризмы пациентов – 19856 левов, а цена хирургического лечения – 11480 левов. Не наблюдается статистически значимой разницы в клиническом результате на шестом месяце и в обусловленном здоровьем качестве жизни в течение первого года после лечения в обеих группах. У пациентов эндоваскулярной группы цена интервенции была более высокой в сравнении с пациентами хирургической группы, что объясняется затратами на расходные материалы.

Адреса для листування:
Тел. 359/888560542. E-mail: docvania@abv.bg.
Клініка нейрохірургії, УМБАЛ «Софіямед»

Надійшла до редакції 08.07.2015 р.

УДК 615.252:616.379-008.64:519.866

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЯК МЕТОД ВИБОРУ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ СХЕМИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Т.І.Івко, Т.А.Германюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: цукровий діабет; аналіз «витрати-ефективність»; аналіз «витрати-корисність»; математичне моделювання

MATHEMATICAL MODELING AS THE METHOD OF CHOICE OF THE PHARMACOECONOMICALLY REASONABLE REGIMEN OF THE COMBINED THERAPY OF TYPE 2 DIABETES

T.I.Ivko, T.A.Germanyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Key words: diabetes mellitus; "cost-effectiveness" analysis; "cost-utility" analysis; mathematical modeling

The pharmaco-economic study has been conducted with the purpose of scientific substantiation of the regimens of combined therapy of type 2 diabetes mellitus (DM). The research subjects were 1792 inpatient medical histories of the patients with type 2 DM. These patients were treated at the Vinnytsia regional endocrinology clinic, endocrinology departments of the Khmelnytsky and Ternopol regional hospitals in 2011-2013. The following methods were used in the research: frequency analysis, ATC/DDD-analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, sensitivity analysis, mathematical modeling. As a result of the frequency analysis conducted it has been found that the following regimens of pharmacotherapy are the most frequently used: metformin + glimepiride applied in 45% of cases, gliclazide + metformin – in 14.5% of cases, metformin + glibenclamide – in 6.1% of cases. ATC/DDD-analysis has shown that the cost of DDD of metformin + glimepiride is ranged from 2.70 (Dianormet t.850 mg No.30 + Diapiryd 3 mg t.No30) to 8.88 UAH (Siofor 500 mg t. No.60 + Amaril 2 mg t. No.30), metformin + gliclazide – from 3.29 (Diaformin 850 mg t. No.60 + Diaglizyd MR 30 mg t. No.60) to 9.43 UAH (Siofor 500 mg t. No.60 + Diabeton MR 60 mg t. No.30), metformin + glibenclamide – from 1.98 (Diaformin 850 mg t. No.60 + Glibenclamide 5 mg t. No.100) to 6.20 UAH (Siofor 500 mg t. No.60 + Maninil 3,5 mg t. No.120). The results obtained indicate the cost-effective and cost-utility advantages of the regimen of the combined therapy metformin + glibenclamide. The sensitivity analysis has shown stability of the pharmaco-economic study results. The mathematical model of the «Decision Tree» that graphically shows the results of pharmaco-economic studies has been constructed.

Цукровий діабет (ЦД) є медичною та соціальною проблемою. У теперішній час на нього страждають більше 300 мільйонів людей по всьому світу. Ще 350 мільйонів мають високий ризик розвитку ЦД. Міжнародна Діабетична Федерація прогнозує, що до 2030 року близько півмільярда людей житимуть з цукровим діабетом у всьому світі [2]. За даними офіційної статистики в Україні у структурі ендокринних захворювань ЦД посідає друге місце і становить 31,88%. За останні 5 років спостерігається приріст показника поширеності ЦД в Україні на 26%, а число хворих збільшується в основному за рахунок ЦД 2 типу. Це захворювання набуває статусу неінфекційної епідемії та потребує ефек-

тивної та економічно обґрунтованої терапії в умовах обмеженого фінансування системи охорони здоров'я [3]. Таким чином, при виборі раціональної фармакотерапії необхідно враховувати результати фармако-економічних досліджень.

Метою дослідження було наукове обґрунтування вибору комбінованої схеми терапії ЦД 2 типу на основі фармако-економічного дослідження.

Об'єктом дослідження була фармакотерапія хворих на ЦД 2 типу в стаціонарних умовах.

Матеріали та методи

Матеріали дослідження: 1792 медичних карток стаціонарних хворих з ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні у Вінницькому обласному клінічно-

му ендокринологічному диспансері, в ендокринологічних відділеннях Хмельницької обласної та Тернопільської університетської лікарень у 2011-2013 рр.

Використовувались наступні методи дослідження:

- частотний аналіз;
 - АТС/DDD-аналіз;
 - аналіз «витрати-ефективність» (cost-effectiveness analysis);
 - аналіз «витрати-корисність» (cost-utility analysis);
 - аналіз чутливості;
 - математичне моделювання.
- Завданнями дослідження було визначено:

1) проведення ретроспективного аналізу медичних карток стаціонарних хворих ЦД 2 типу та листів призначень;

2) проведення частотного аналізу застосованих схем фармакотерапії;

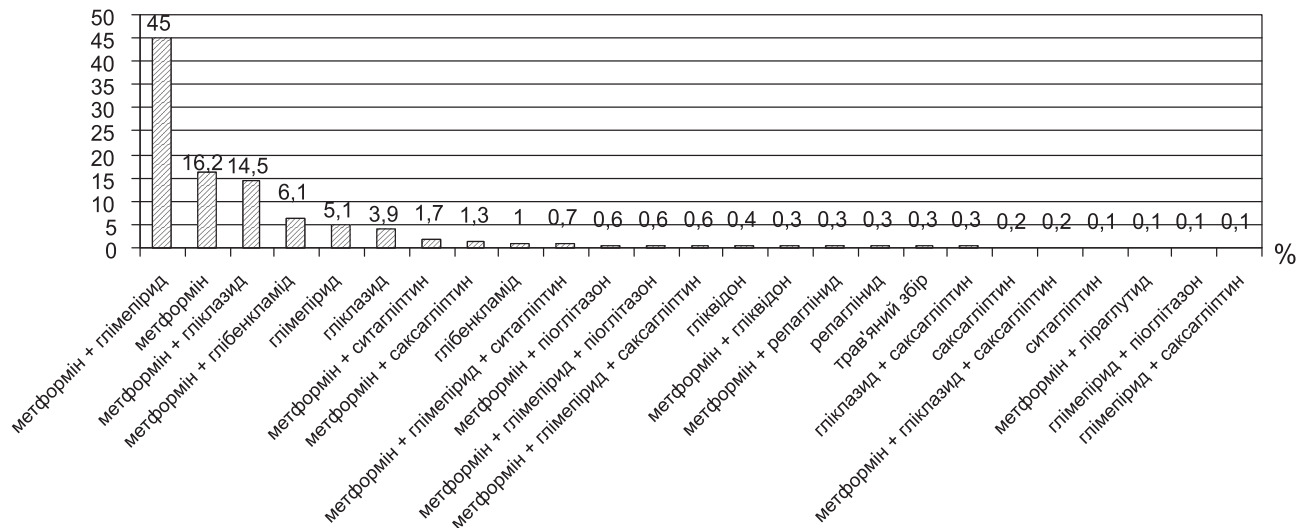


Рис. 1. Частотний аналіз схем фармакотерапії стаціонарних хворих на ЦД 2 типу у Подільському регіоні 2011-2013 рр.

3) аналіз хворих, включених у дослідження, за певними показниками: вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), глюкоза плазми натще (ГПН) при надходженні у стаціонар, стаж ЦД 2 типу, тривалість перебування в стаціонарі;

4) дослідження схем фармакотерапії за допомогою аналізу «витрати-ефективність»;

5) вивчення схем фармакотерапії за допомогою аналізу «витрати-корисність»;

6) математичне моделювання.

Результати та їх обговорення

Для вибору найбільш часто вживаних схем фармакотерапії був проведений частотний аналіз 1792 медичних карток стаціонарних хворих з ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні у Вінницькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері, в ендокринологічних відділеннях Хмельницької обласної та Тернопільської університетської лікарень у 2011-2013 рр.

У результаті проведеного частотного аналізу схем фармакотерапії було встановлено, що для лікування ЦД 2 типу застосовувалися 25 схем фармакотерапії: метформін + глімепірид – у 45% випадків, монотерапія метформіном – у 16,2% випадків, мет-

формін + гліклазид – у 14,5%, метформін + глібенкламід – у 6,1%, глімепірид – у 5,1%, гліклазид – у 3,9%, метформін + ситагліптин – у 1,7%, метформін + саксагліптин – у 1,3%, глібенкламід – у 1%, метформін + глімепірид + ситагліптин – у 0,7%, а схеми метформін + піоглітазон, метформін + глімепірид + піоглітазон та метформін + глімепірид + саксагліптин застосовувались у 0,6% випадків кожна, гліквідон – у 0,4% випадків, схеми метформін + гліквідон, метформін + репаглінід, репаглінід, гліклазид + саксагліптин та трав'яний збір застосовувались в 0,3% випадків кожна, схеми саксагліптин та метформін + гліклазид + саксагліптин вживались в 0,2% випадків кожна, схеми ситагліптин, метформін + ліраглутид, глімепірид + піоглітазон та глімепірид + саксагліптин застосовувались в 0,1% випадків кожна (рис. 1).

Для фармакоекономічного дослідження були вибрані найбільш часто застосовувані серед схем комбінованої терапії ЦД 2 типу: метформін + глімепірид, метформін + гліклазид та метформін + глібенкламід.

При порівнянні показників груп хворих, яким призначали комбіновану терапію, встановлено, що хворі, які отримували метформін + глібенкламід,

були достовірно старші з найбільшою тривалістю захворювання ЦД 2 типу, з найбільшим ІМТ та з найменшим рівнем ГПН при надходженні. При порівнянні показників груп хворих, які отримували комбіновану терапію з метформін + глімепірид та метформін + гліклазид, встановлено достовірно більшу тривалість захворювання у хворих зі схемою метформін + гліклазид та більшою ГПН при надходженні у лікарню у хворих зі схемою метформін + глімепірид, за іншими аналізованими показниками не виявлено достовірних відмінностей (табл. 1).

Для проведення АТС/DDD-аналізу були досліджені DDD (defined daily dose, середня добова доза) для пероральних цукрознижуючих лікарських засобів (ПЦЛЗ), що входили в аналізовані схеми фармакотерапії. DDD для лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами (МНН) склали для метформіну 2000 мг, для глімепіриду – 2 мг, для гліклазиду – 60 мг, для глібенкламід – 10 мг [5]. Були досліджені їх ціни в гривнях (грн) на регіональному фармацевтичному ринку Подільського регіону з розрахунком вартості кожної схеми фармакотерапії в розрізі генериків.

За результатом АТС/DDD-аналізу було встановлено, що вартість DDD в розрізі вартості ге-

Таблиця 1

Характеристика хворих, які вживали комбіновану терапію

Показники	Схеми комбінованої терапії			Достовірність різниці
	метформін + глімепірид (схема 1)	метформін + гліклазид (схема 2)	метформін + глібенкламід (схема 3)	
Кількість хворих	807	259	110	
Вік, роки	56,86±0,62	57,68±1,16	59,33±1,81	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Тривалість захворювання, роки	6,87±0,34	7,81±0,75	9,43±1,35	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ІМТ, кг/м ²	32,97±0,47	31,07±0,65	32,03±1,18	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
ГПН надходженні, ммоль/л	10,71±0,19	10,32±0,34	11,11±0,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	10,90±0,13	10,82±0,22	10,90±0,39	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

нериків для комбінованої терапії метформін + глімепірид коливається від 2,70 (Діанормет табл. 850 мг №30 + Діапірид 3 мг табл. №30) до 8,88 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Амарил 2 мг табл. №30) (всього застосовувалось 207 варіантів комбінацій генериків), метформін + гліклазид – від 3,29 (Діаформін 850 табл. №60 + Діаглізид MR 30 мг табл. №60) до 9,43 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Діабетон MR 60 мг табл. №30) (70 варіантів комбінацій генериків), метформін + глібенкламід – від 1,98 (Діаформін 850 табл. №60 + Глібенкламід 5 мг табл. №100) до 6,20 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Манініл 3,5 мг табл. №120) (72 варіанти комбінацій генериків).

З метою фармакоеконічного обґрунтування доцільності застосування ПЦЛЗ для лікування ЦД 2 типу нами був проведений аналіз «витрати-ефективність».

За одиницю ефективності був прийнятий відсоток ефективних хворих. Ефективним вважали хворого, у якого після фармакотерапії був досягнутий рівень ГПН 7 ммоль/л [1, 2]. Для

кожної схеми фармакотерапії було визначено кількість ефективних хворих та ефективність кожної схеми у відсотках. Кількість ефективних хворих оцінювали в розрізі аналізованих схем терапії ЦД 2 типу.

Було встановлено, що серед комбінованої терапії схема метформін + глімепірид мала клінічну ефективність 50,3% (тобто, із групи 807 хворих, які отримували дану схему терапії, кількість хворих, які після підбору терапії в стаціонарі досягли рівня глюкози плазми ≤ 7 ммоль/л, склала 406 хворих, що складає 67%), схема метформін + гліклазид мала клінічну ефективність 59,1% (із 259 хворих – 153 ефективних хворих), схема метформін + глібенкламід мала клінічну ефективність 49,1% (із 110 хворих – 54 ефективних хворих).

Було розраховано коефіцієнт витрати-ефективності (cost-effectiveness ratio, CER) при врахуванні мінімальної та максимальної вартості генериків для кожної схеми фармакотерапії за формулою [4]:

$$CER = DC / Ef,$$

де: CER – коефіцієнт витрати-ефективності;

DC – прямі витрати (витрати на фармакотерапію);

Ef – показник ефективності лікування.

Досліджено, що значення коефіцієнта витрати-ефективності CER при врахуванні показників мінімальної та максимальної вартості генериків коливалось для схеми метформін + глібенкламід від 40,33 до 126,27 грн, метформін + глімепірид – від 53,68 до 176,51 грн та метформін + гліклазид – від 55,69 до 159,63 грн (табл. 2).

У результаті проведеного аналізу «витрати-ефективність» встановлено, що серед схем комбінованої терапії вартісно-ефективні переваги має схема метформін + глібенкламід.

З метою визначення стійкості результатів дослідження витрати-ефективності було проведено аналіз чутливості. Однофакторний аналіз чутливості показав, що схема метформін + глібенкламід зберігає фармакоеконічні переваги при збільшенні вартості DDD до 33% у порівнянні зі схемою метформін + гліклазид та до 29% у порівнянні зі схемою метформін + глімепірид, а при подальшому зростанні вартості фармакоеконі-

Таблиця 2

**Результати проведення аналізу «витрати-ефективність»
для комбінованих схем фармакотерапії**

Схема фармакотерапії (МНН ЛЗ)	Торгові назви ЛЗ	Вартість DDD (грн)	Вартість DDD за 10 днів лікування (грн)	Кількість ефективних хворих (%)	Коефіцієнт витрати-ефективність CER = DC/Ef (грн)
Метформін + глібенкламід	Діаформін 850 табл. №60 + Глібенкламід 5 мг табл. №100	1,98	19,80	49,1	40,33
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Манініл 3,5 мг табл. №120	6,20	62,00		126,27
Метформін + гліклазид	Діаформін 850 табл. №60 + Діаглізид MR 30 мг табл. №60	3,29	32,90	59,1	55,69
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Діабетон MR 60 мг табл. №30	9,43	94,30		159,63
Метформін + гліметірид	Діанормет табл. 850 мг №30 + Діапірид 3 мг табл. №30	2,70	27,00	50,3	53,68
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Амарил 2 мг табл. № 30	8,88	88,80		176,51

номічні переваги даної схеми втрачаються. При проведенні двофакторного аналізу чутливості схема метформін + глібенкламід зберігає фармакоеконімічні переваги при збільшенні вартості DDD до 17% у порівнянні зі схемою метформін + гліклазид та до 15% у порівнянні зі схемою метформін + гліметірид, а при подальшому збільшенні ціни та зменшенні ефективності ПЦЛЗ фармакоеконімічні переваги даної схеми втрачаються.

Для здійснення аналізу витрати-корисність застосували опитник EuroQol – 5D (Ukrainian Version for Ukraine), що вміщує візуально-аналогову шкалу (ВАШ). На ВАШ пацієнти відзначали власну якість життя (ЯЖ) в діапазоні від найгіршого (0%) до найкращого стану (100%) [3]. Для зручності обчислень відсотки, що були відмічені хворим на ВАШ (від 0% до 100% з кроком 1%), були переведені в одиниці (від 0 до 1 з кроком 0,1). Для кожної схеми фармакотерапії, обраної для аналізу витрати-корисність, опитали по 50 хворих, які застосовували досліджувані схеми фармакотерапії.

Для розрахунку кількості років якісного життя (QALYs) використали наступну формулу:

$$C = D \times F,$$

де: C – кількість років якісного життя;

D – роки майбутнього життя;

F – якість життя (згідно з ВАШ).

За даними ВАШ було визначено, що ЯЖ хворих на ЦД 2 типу, які знаходились на схемі комбінованої терапії метформін + глібенкламід, складала $0,58 \pm 0,02$, метформін + гліметірид – $0,69 \pm 0,02$, метформін + гліклазид – $0,65 \pm 0,02$.

За даними ВООЗ 2012 р. середня тривалість життя хворих на ЦД 2 типу складає 71 рік [6]. За результатами проведеного дослідження встановлено, що середній вік хворих, що застосовували метформін + гліметірид був $56,86 \pm 0,62$ р., тоді роки майбутнього життя для групи хворих, які приймали метформін + гліметірид, складуть $14,14 \pm 1,11$ р.; метформін + гліклазид – $13,32 \pm 0,97$ р., відповідно; метформін + глібенкламід – $11,67 \pm 1,09$ р., відповідно. Таким чином, аналіз «витрати-корисність» встановив, що в результаті фармакотерапії хворі

придбають роки якісного життя з метформін + гліметірид – $9,76 \pm 0,74$ QALYs, з метформін + гліклазид – $8,66 \pm 0,64$ QALYs, з метформін + глібенкламід – $6,77 \pm 0,66$ QALYs.

Витрати на фармакотерапію з урахуванням тривалості життя хворих та вартості DDD за мінімальними показниками вартості генериків складуть для схеми метформін + гліметірид 13934,70 грн, метформін + гліклазид – 15877,54 грн, метформін + глібенкламід – 8434,80 грн.

Витрати на фармакотерапію з урахуванням тривалості життя хворих та вартості DDD за максимальними вартостями генериків складуть для схеми метформін + гліметірид 45829,68 грн, метформін + гліклазид – 45848,66 грн, метформін + глібенкламід – 26412 грн.

В подальшому розрахували коефіцієнт витрати/корисність – CUR (cost – utility ratio) за формулою [4]:

$$CUR = DC / Ut,$$

де: CUR (cost – utility ratio) – співвідношення витрати/корисність;

DC – прямі витрати на фармакотерапію;

Таблиця 3

**Результати проведення аналізу «витрати-корисність»
для комбінованих схем фармакотерапії**

Схема фармакотерапії (МНН ЛЗ)	Торгові назви ЛЗ	Вартість DDD (грн)	Вартість фармакотерапії (грн)	Кількість QALY (якісно прожиті роки життя)	Коефіцієнт витрати-корисність CER = DC/Ut (грн)
Метформін + глібенкламід	Діаформін 850 табл. №60 + Глібенкламід 5 мг табл. №100	1,98	8434,80	6,77±0,66	1245,91
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Манініл 3,5 мг табл. №120	6,20	26412		3901,33
Метформін + гліклазид	Діаформін 850 табл. №60 + Діаглізид MR 30 мг табл. №60	3,29	15877,54	8,66±0,64	1847,11
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Діабетон MR 60 мг табл. №30	9,43	45848,66		5294,30
Метформін + глімепірид	Діанормет табл. 850 мг №30 + Діапірид 3 мг табл. №30	2,70	13934,70	9,76±0,74	1427,74
	Сіофор 500 мг табл. №60 + Амарил 2 мг табл. №30	8,88	45829,68		4695,66

Ut – корисність схеми фармакотерапії.

Визначено, що найдешевшу вартість одиниці корисності для комбінованої терапії мала схема метформін + глібенкламід 1245,91-3901,33 грн у порівнянні зі схемою метформін + глімепірид 1427,74-4695,66 грн та зі

схемою метформін + гліклазид 1847,11-5294,30 грн (табл. 3).

У результаті проведеного аналізу «витрати/корисність» встановлено, що вартісно-корисні переваги має схема фармакотерапії метформін + глібенкламід.

Однофакторний аналіз чутливості для досліджуваних схем

терапії показав, що схема фармакотерапії метформін + глібенкламід зберігає фармако-економічні переваги до збільшення вартості DDD на 40% у порівнянні зі схемою метформін + глімепірид та до 14% у порівнянні зі схемою метформін + гліклазид, а при подаль-

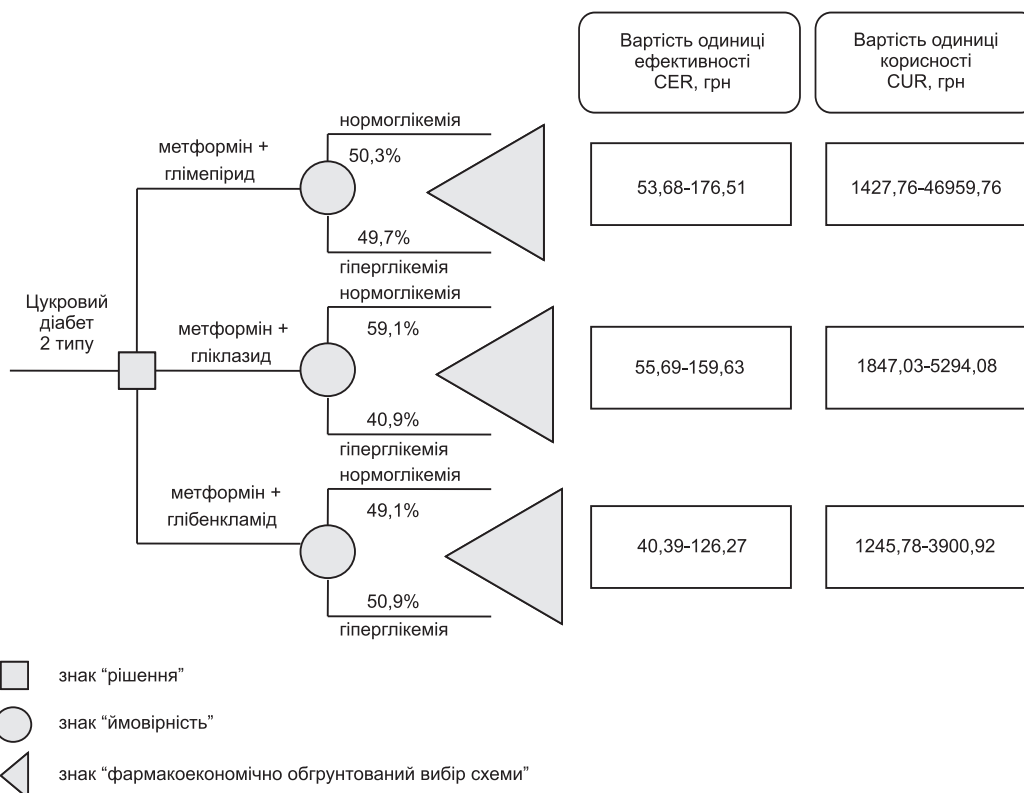


Рис. 2. Модель «дерево рішень» фармакотерапії хворих на ЦД 2 типу з використанням трьох комбінованих схем

шому зростанні вартості фармакоеконімічні переваги даної схеми фармакотерапії втрачаються. При проведенні двофакторного аналізу для досліджуваних схем фармакотерапії було доведено, що схема фармакотерапії метформін + глібенкламід зберігає фармакоеконімічні переваги до збільшення вартості DDD на 19% у порівнянні зі схемою метформін + глімепірид та до 6% у порівнянні зі схемою метформін + гліклазид, а при подальшому збільшенні ціни та зменшенні корисності ПЦЛЗ фармакоеконімічні переваги даної схеми фармакотерапії втрачаються.

Було проведено математичне моделювання, результатом якого стала модель «дерево рішень», яка є інструментом для

прийняття рішень при підборі фармакоеконімічно обґрунтованої терапії [2]. Результати досліджень були проілюстровані графічно. Гілки «дерева рішень» характеризують альтернативні схеми фармакотерапії з урахуванням вартості одиниці ефективності та одиниці корисності (рис. 2).

На представленій схемі показано, що найдешевшу одиницю ефективності та корисності як за мінімальною, так і за максимальною вартістю генериків мала схема фармакотерапії метформін + глібенкламід, не дивлячись на те, що хворі, які отримували цю схему, були достовірно старші за віком та мали достовірно більшу тривалість захворювання на ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

1. При проведенні частотного аналізу було встановлено, що серед комбінованих схем терапії для лікування ЦД 2 типу у 45% випадків застосовувалась схема терапії метформін + глімепірид, у 14,5% – схема метформін + гліклазид та в 6,1% – метформін + глібенкламід.

2. Схема фармакотерапії метформін + глібенкламід має вартісно-ефективні та вартісно-корисні переваги, а аналіз чутливості демонструє стійкість отриманих результатів проведеного фармакоеконімічного дослідження.

3. Створена математична модель «дерево рішень» графічно відображає результати проведеного фармакоеконімічного дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойчук Т.М., Толстанов О.К., Грицюк М.І., Гоженко А.І. // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище, професійне здоров'я, патологія.* – 2013. – №3. – С. 52-59.
2. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. // *Фармакоэкономика.* – 2011. – Т. 4, №4. – С. 8-16.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118. – Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/docfiles/dod1118_2_2012.pdf
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. *Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа.* – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 4-66.
5. *ATC/DDD Index 2014.* – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.whocc.no>
6. *Life expectancy 2012* – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.who.int/gho/mortality.../life_tables/.../en

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЯК МЕТОД ВИБОРУ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНО ОБґРУНТОВАНОЇ СХЕМИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Т.І.Івко, Т.А.Германюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Ключові слова: цукровий діабет; аналіз «витрати-ефективність»; аналіз «витрати-корисність»; математичне моделювання

Було проведено фармакоеконімічне дослідження з метою наукового обґрунтування вибору схем комбінованої терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Матеріали дослідження: 1792 медичних карток стаціонарних хворих з ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні у Вінницькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері, ендокринологічних відділеннях Хмельницької обласної та Тернопільської університетської лікарень у 2011-2013 роках. Методи дослідження: частотний аналіз; АТС/DDD-аналіз; аналіз витрати-ефективність; аналіз витрати-корисність; аналіз чутливості; математичне моделювання. При проведенні частотного аналізу було встановлено, що серед комбінованих схем терапії для лікування ЦД 2 типу у 45% випадків застосовувалась схема терапії метформін + глімепірид, у 14,5% – метформін + гліклазид та у 6,1% – метформін + глібенкламід. В результаті АТС/DDD-аналізу встановлено, що вартість DDD у розрізі вартості генериків для комбінованої терапії метформін + глімепірид коливається від 2,70 (Діанормет табл. 850 мг №30 + Діапірид 3 мг табл. №30) до 8,88 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Амарил 2 мг табл. №30), метформін + гліклазид – від 3,29 (Діаформін 850 табл. №60 + Діаглізид MR 30 мг табл. №60) до 9,43 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Діабетон MR 60 мг табл. №30), метформін + глібенкламід – від 1,98 (Діаформін 850 табл. №60 + Глібенкламід 5 мг табл. №100) до 6,20 грн (Сіофор 500 мг табл. №60 + Манініл 3,5 мг табл. №120). Дослідження показало, що схема комбінованої фармакотерапії метформін + глібенкламід мала вартісно-ефективні та вартісно-корисні переваги, а аналіз чут-

ливості продемонстрував стійкість отриманих результатів проведеного фармакоекономічного дослідження. Створена математична модель «дерево рішень» на основі проведеного дослідження, яка графічно відображає його результати.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК МЕТОД ВЫБОРА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ СХЕМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Т.И.Ивко, Т.А.Германюк

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Ключевые слова: сахарный диабет; анализ «затраты-эффективность»; анализ «затраты-полезность»; математическое моделирование

Было проведено фармакоэкономическое исследование с целью научного обоснования выбора схем комбинированной терапии сахарного диабета (СД) 2 типа. Материалы исследования: 1792 медицинских карт стационарных больных с СД 2 типа, находящихся на лечении в Винницком областном клиническом эндокринологическом диспансере, эндокринологических отделениях Хмельницкой областной и Тернопольской университетской больницах в 2011-2013 годах. Методы исследования: частотный анализ; АТС/DDD-анализ; анализ затраты-эффективность; анализ затраты-полезность; анализ чувствительности; математическое моделирование. При проведении частотного анализа установлено, что среди комбинированных схем терапии для лечения СД 2 типа в 45% случаев применялась схема терапии метформин + глимепирид, в 14,5% – метформин + гликлазид и в 6,1% – метформин + глибенкламид. В результате АТС/DDD-анализа установлено, что стоимость DDD в разрезе стоимости генериков для комбинированной терапии метформин + глимепирид колеблется от 2,70 (Дианормет табл. 850 мг №30 + Диапирид 3 мг табл. №30) до 8,88 грн (Сиофор 500 мг табл. №60 + Амарил 2 мг табл. №30), метформин + гликлазид – от 3,29 (Диаформин 85 табл. №60 + Диаглизид MR 30 мг табл. №60) до 9,43 грн (Сиофор 500 мг табл. №60 + Диабетон MR 60 мг табл. №30), метформин + глибенкламид – от 1,98 (Диаформин 850 табл. №60 + Глибенкламид 5 мг табл. №100) до 6,20 грн (Сиофор 500 мг табл. №60 + Манинил 3,5 мг табл. №120). Исследование показало, что схема комбинированной фармакотерапии метформин + глибенкламид имела стоимостно-эффективные и стоимостно-полезные преимущества, а анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов проведенного фармакоэкономического исследования. Создана математическая модель «дерево решений» на основе проведенного фармакоэкономического исследования, которая графически отображает его результаты.

Адреса для листування:
21018, м. Вінниця, ул. Пирогова, 56.
Тел. (432) 69-61-43. E-mail: ivkot@e-mail.ua.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І.Пирогова

Надійшла до редакції 27.07.2015 р.

УДК 615.035.1:615.252

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

І.М.Кліщ, Ю.С.Забігайло

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського
МОЗ України»

Ключові слова: фармакоterapia; патологія щитоподібної залози; експертна оцінка

THE EXPERT ASSESSMENT OF DRUG PRESCRIPTION FOR PHARMACOTHERAPY OF THYROID DISEASES

I. M. Klishch, Yu. S. Zabihaylo

Ternopil State Medical University

Key words: pharmacotherapy; thyroid disease; expert assessment

It is known that a doctor is the main factor that forms a demand for drugs for treating thyroid diseases. However, this issue is not properly covered in the modern scientific literature. The aim of our study was to obtain the reliable information about the range of drugs used for pharmacotherapy of thyroid diseases in hospitals of the Ternopil region. For this purpose 35 endocrinologists from different medical institutions were surveyed as experts. The largest share was experts with the practical experience of over 10 years (74.29%). The vast majority had qualification categories and the proportion of specialists who had higher and first category was 65.71%. Based on determination of the competence coefficient the questionnaires of 30 specialists were included into the team of experts formed. The frequency of drug prescription by experts for treating and preventing thyroid diseases has been analyzed. It has been found that L-thyroxine 50 drug produced by Berlin-Chemie has the largest percentage of application in the practice of endocrinologists among levothyroxine sodium drugs. Among thiazazole products Merkazolyl Zdorovyie, 5 mg, and Thyrozol, 5 mg, have the equal advantage by the total number of prescriptions, but the latter is used more frequently. Of iodine preparations (potassium iodide) 83.3% of experts prefer Yodomarn® 200. The functional significance of drug properties has been determined. Doctors have identified the effectiveness as the most important feature of drugs that affect prescribing. The sources of information about drugs that endocrinologists use in their work have been also determined. It has been found that most doctors give preference to information about drugs from materials of scientific conferences and from medical representatives.

Домінуюче місце в структурі захворюваності та смертності населення України в останні роки посіли хронічні неінфекційні захворювання: передусім хвороби кровообігу, помітно зросла значущість травматизму, ендокринних, нервово-психічних, алергічних, генетичних та інших захворювань складної етіології [5, 6].

Висока частота ендокринної патології, в тому числі захворювань щитоподібної залози (ЗЩЗ), пояснюється багатьма причинами: великим поширенням йододефіцитних станів, генетичною схильністю, високими техногенними навантаженнями, порушенням структури харчування і соціальними чинниками (умови праці, побуту, медичне обслуговування) [6, 7].

Захворювання щитоподібної залози відносяться до ряду найсерйозніших хвороб, тому що супроводжуються зміною гормонального фону всього організму і призводять до порушення життєво важливих процесів в інших органах, тобто провокують виникнення супутніх патологій [8]. Такий широкий спектр прояву ЗЩЗ дозволив зробити висновок про те, що її діагностикою та лікуванням повинен займатися лікар. Це означає, що основним чинником, який формує попит на лікарські препарати для терапії захворювань щитоподібної залози, є лікар. Такий факт став для нас мотивацією дослідження експертних оцінок щодо вибору лікарських засобів (ЛЗ), призначених для фармакоterapia ЗЩЗ.

Метою нашого дослідження було отримання достовірної інформації про номенклатуру ЛЗ, що використовуються для фармакоterapia ЗЩЗ у лікувальних закладах Тернопільської області.

Матеріали та методи

Метод експертних оцінок базується на комплексі логічних та математично-статистичних аналізів, які дозволяють звести індивідуальні думки експертів у колективну [1, 3]. Проаналізована інформація є основою для прийняття рішень. Об'єктом дослідження ми обрали первинну інформацію з анкет експертних оцінок.

Методика експертної оцінки ЛЗ передбачала реалізацію наступних етапів:

- опрацювання анкети;
- валідація питань анкети висококваліфікованими експертами;

Таблиця 1

Професійні дані експертів

Критерій оцінювання	Показник	Кількість експертів	
		абсолютний показник	відносний показник (%)
Стаж роботи	До 3 років	2	5,71
	3-5 років	4	11,43
	5-10 років	3	8,57
	10-15 років	7	20
	Більше 15 років	19	54,29
Кваліфікаційна категорія	Вища	14	40
	Перша	9	25,71
	Друга	8	22,86
	Немає категорії	4	11,43

- розповсюдження анкети серед фахівців у даній галузі;
- інтерв'ювання експертів;
- зворотній зв'язок (повернення анкет);
- первинний відбір анкет (відбракувалися анкети, нечітко та неправильно заповнені);
- вторинний відбір анкет (за допомогою визначення коефіцієнта компетентності експертів);
- внесення отриманих на основі анкет даних у комп'ютер;
- опрацювання даних за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel (версія 97-2003);
- інтерпретація отриманих результатів та оформлення висновка.

Інструментом експертної оцінки ЛЗ для лікування ЗЩЗ була спеціально розроблена анкета, що включала такі розділи:

- інструкцію по заповненню анкети;
- професійні дані експерта;
- відомості про частоту призначення конкретних ЛЗ;
- оцінка значущості функціональних та інших якостей ЛЗ;
- оцінка джерел інформації.

Вибір ЛЗ, які були включені в анкету, ґрунтувався на основі клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з патологією ЩЗ, Державного формуляра ЛЗ (випуск шостий).

У ролі експертів виступило 35 лікарів-ендокринологів різних лікувально-профілактичних закладів Тернопільської області.

Результати та їх обговорення

На основі анкетування були проаналізовані професійні дані експертів (табл. 1).

Згідно з даними табл. 1 можна зробити висновок, що найбільшу питому вагу становлять експерти зі стажем практичної роботи понад 10 років (74,29%). Переважна більшість опитаних має кваліфікаційні категорії, а частка спеціалістів, які володіють вищою та першою категоріями, становить 65,71%.

Для достовірної оцінки компетентності експертів розраховувались наступні коефіцієнти [2, 4]:

$$K_v = 2 (A + B) / N, \quad (1)$$

де: K_v – коефіцієнт використання номенклатури ЛЗ для лікування та профілактики ЗЩЗ; A – кількість ЛЗ, що використовуються експертом часто; B – кількість ЛЗ, що використовуються експертом рідко; N – загальна кількість ЛЗ для лікування та профілактики ЗЩЗ.

Коефіцієнт набутого досвіду K_d залежить від стажу роботи лікаря:

- стаж роботи до 3 років – $K_d = 0,1$;
- стаж роботи від 3 до 5 років – $K_d = 0,3$;

- стаж роботи від 5 до 10 років – $K_d = 0,5$;
- стаж роботи від 10 до 15 років – $K_d = 0,8$;
- стаж роботи більше 15 років – $K_d = 1,0$.

Коефіцієнт кваліфікаційного рівня $K_{кв}$ залежить від наявності кваліфікаційної категорії лікаря:

- друга категорія – $K_{кв} = 0,1$;
- перша категорія – $K_{кв} = 0,2$;
- вища категорія – $K_{кв} = 0,3$.

Загальний коефіцієнт компетентності розраховується шляхом додавання отриманих коефіцієнтів:

$$K_k = K_v + K_d + K_{кв} \quad (2)$$

Таким чином, коефіцієнт компетентності експертів залежить від стажу роботи, наявності кваліфікаційної категорії та ступеня використання номенклатури ЛЗ.

Кількісна оцінка компетентності визначалась за наступною шкалою:

- $K_k < 1,5$ – малокомпетентні експерти;
- K_k від 1,5 до 2 – компетентні експерти;
- $K_k > 2$ – високо компетентні експерти.

Результати розрахунку значень коефіцієнтів компетентності експертів наведені в табл. 2.

На основі визначення коефіцієнта компетентності (K_k) у сформовану нами групу експертів увійшли анкети 30 спеціалістів ($K_k \geq 1,5$).

Наступним етапом дослідження було проаналізувати частоту призначень експертами препаратів для лікування та профілактики ЗЩЗ (табл. 3).

Нами встановлено, що з 35 наведених в анкеті назв препаратів лікарі використовують у своїй практиці лише 32 (91,4%). При цьому тільки 20 ЛЗ призначають 30% і більше експертів.

Найбільший відсоток використання серед ЛЗ левотироксину натрію у практиці ендокринологів має препарат L-тироксин 50 Берлін-Хемі. Серед засо-

Таблиця 2

Результати аналізу та оцінка компетентності лікарів-ендокринологів

Експерт	Коефіцієнт використання номенклатури ЛЗ (К _в)	Коефіцієнт набутого досвіду (К _д)	Коефіцієнт кваліфікаційного рівня (К _{кв})	Коефіцієнт компетентності (К _к)
Експерт №1	1,2	0,3	-	1,5
Експерт №2	1,0	0,1	-	1,1
Експерт №3	0,5	1,0	-	1,5
Експерт №4	0,7	1,0	-	1,7
Експерт №5	1,3	0,8	0,1	2,2
Експерт №6	0,9	0,8	0,1	1,8
Експерт №7	0,7	0,8	0,1	1,6
Експерт №8	1,0	0,5	0,1	1,6
Експерт №9	0,5	1,0	0,2	1,7
Експерт №10	0,9	0,5	0,1	1,5
Експерт №11	0,9	0,5	0,1	1,5
Експерт №12	0,3	0,3	0,1	0,7
Експерт №13	0,7	0,1	0,1	0,9
Експерт №14	0,5	0,8	0,2	1,5
Експерт №15	0,9	0,8	0,2	1,9
Експерт №16	1,0	0,8	0,2	2,0
Експерт №17	0,4	0,3	0,2	0,9
Експерт №18	0,7	0,8	0,2	1,7
Експерт №19	0,3	1,0	0,3	1,6
Експерт №20	0,4	1,0	0,2	1,6
Експерт №21	1,0	1,0	0,3	2,3
Експерт №22	1,1	1,0	0,2	2,3
Експерт №23	0,4	0,3	0,1	0,8
Експерт №24	1,3	1,0	0,3	2,6
Експерт №25	0,5	1,0	0,3	1,8
Експерт №26	1,1	1,0	0,3	2,4
Експерт №27	1,3	1,0	0,3	2,6
Експерт №28	0,3	1,0	0,3	1,6
Експерт №29	0,3	1,0	0,3	1,6
Експерт №30	1,3	1,0	0,3	2,6
Експерт №31	0,4	1,0	0,3	1,7
Експерт №32	0,5	1,0	0,3	1,8
Експерт №33	0,3	1,0	0,3	1,6
Експерт №34	0,2	1,0	0,3	1,5
Експерт №35	0,9	1,0	0,3	2,2

Таблиця 3

Відображення призначень лікарями-ендокринологами препаратів для лікування та профілактики щитоподібної залози

Назва препарату	Частота призначень		Всього використовують	
	часто	рідко	абсолютний показник	відносний показник (%)
1	2	3	4	5
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК 25 мкг	3	9	12	40
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК 50 мкг	3	8	11	36,67
L-ТИРОКСИН-ФАРМАК 100 мкг	4	8	12	40

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
L-ТИРОКС ЄВРО 50	1	1	2	6,67
L-ТИРОКС ЄВРО 100	-	2	2	6,67
L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	21	4	25	83,33
L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	18	1	19	63,33
L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	21	1	22	73,33
L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	15	4	19	63,33
L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ	13	4	17	56,67
БАГОТИРОКС 50 мкг	-	-	0	0,00
БАГОТИРОКС 100 мкг	-	-	0	0,00
БАГОТИРОКС 150 мкг	-	-	0	0,00
ЕУТИРОКС 25 мкг	8	6	14	46,67
ЕУТИРОКС 50 мкг	12	8	20	66,67
ЕУТИРОКС 75 мкг	6	10	16	53,33
ЕУТИРОКС 100 мкг	9	10	19	63,33
ЕУТИРОКС 125 мкг	6	6	12	40,00
ЕУТИРОКС 150 мкг	7	6	13	43,33
МЕРКАЗОЛІЛ-ЗДОРОВ'Я 5 мг	8	11	19	63,33
МЕТИЗОЛ 5 мг	1	9	10	33,33
ТИРОЗОЛ 5 мг	15	4	19	63,33
ТИРОЗОЛ 10 мг	12	4	16	53,33
АНТИСТРУМІН МІКРО® 100 мкг	1	3	4	13,33
АНТИСТРУМІН МІКРО® 200 мкг	2	3	5	16,67
АНТИСТРУМІН-ДАРНИЦЯ 1 мг	1	4	5	16,67
ЙОДИД-ФАРМАК® 100 мкг	2	6	8	26,67
ЙОДИД-ФАРМАК® 200 мкг	2	6	8	26,67
ЙОД-НОРМІЛ 100 мкг	-	5	5	16,67
ЙОД-НОРМІЛ 200 мкг	1	3	4	13,33
КАЛІЮ ЙОДИД 0,25 г	1	1	2	6,67
ЙОДОВІТАЛ® 100	-	4	4	13,33
ЙОДОВІТАЛ® 200	-	2	2	6,67
ЙОДОМАРИН® 100	22	2	24	80,00
ЙОДОМАРИН® 200	24	1	25	83,33

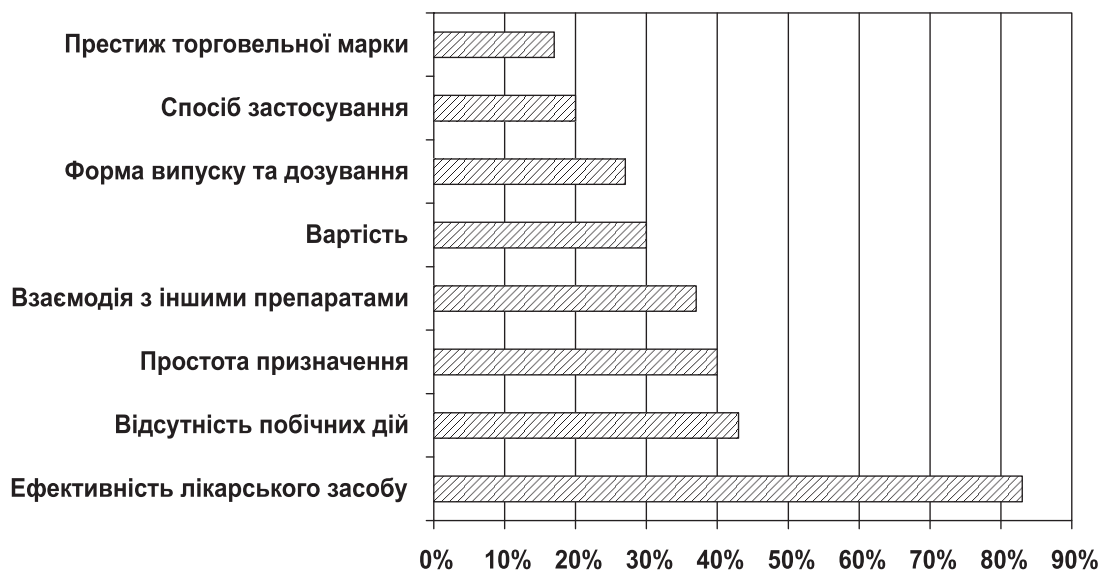


Рис. 1. Оцінка значущості функціональних та інших якостей лікарських засобів

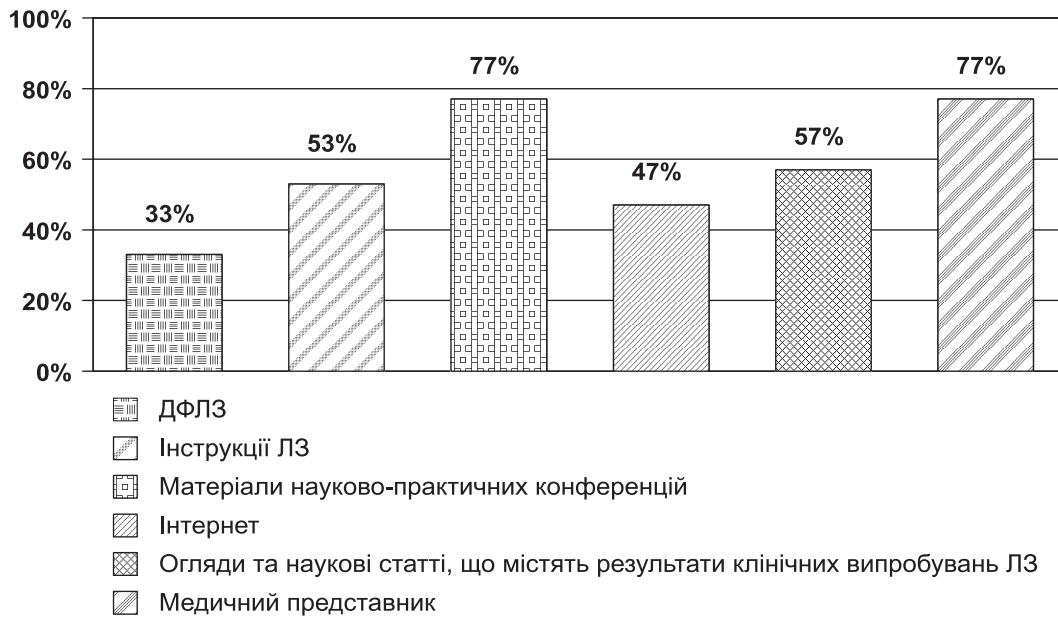


Рис. 2. Рейтинг джерел отримання інформації про лікарські засоби

бів тіамазолу перевагу за загальною кількістю призначень отримали однаково Мерказоліл-Здоров'я 5 мг та Тирозол 5 мг, проте останній застосовують частіше. З препаратів йоду (калію йодид) 83,3% експертів надають перевагу ЛЗ Йодома-рин® 200.

Лікарям було запропоновано оцінити найважливіші для них властивості ЛЗ, які впливають на призначення препарату (рис. 1).

Згідно з рис. 1 найбільш важливою властивістю ліків, що

впливає на призначення, є ефективність ЛЗ (83%), далі – відсутність побічних дій (43%). Престиж торговельної марки відіграє найменше значення для ендокринологів (17%).

Також у результаті анкетування ми змогли виявити, які джерела інформації про ЛЗ використовують у своїй роботі лікарі-ендокринологи (рис. 2).

Встановлено, що більшість лікарів надають перевагу інформації про ЛЗ з матеріалів науково-практичних конференцій та від медичних представників.

Найменшу увагу ендокринологи приділяють Державному формуляру лікарських засобів.

ВИСНОВКИ

Неповне використання номенклатури ЛЗ лікарями може бути спричинене недостатнім інформуванням про наявні лікарські препарати на фармацевтичному ринку України.

Якість лікування та профілактики таких соціально значущих захворювань як патологія щитоподібної залози багато у чому залежить від доступності лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Завгородня Т.П. Методи прогнозування [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://lubbook.net/book_251.html. – 2014.
2. Колкутин В.В., Пинчук П.В., Васнецова О.А. // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, №17-1. – С. 5-8.
3. Левицька О.Р., Громовик Б.П., Яворська Н.П., Пришляк Г.М. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – №6 (20). – С. 52-58.
4. Максимкина Е.А., Лоскутова Е.Е., Дорофеева В.В. Конкурентоспособность фармацевтических организаций в условиях рынка. – М: МЦФЭР, 1999. – 256 с.
5. Митник З.М., Панова Д.М., Крушинська З.Г. та ін. // Міжнар. ендокринол. журн. – 2008. – №3 (15). – С. 8-15.
6. Січінава Р.М., Паламар Б.І., Іванько О.М., Якимець В.В. // Вісник проблем біол. і медицини. – 2014. – Т. 3 (112), №3. – С. 192-195.
7. Тронько Н.Д. Рак щитовидної залози у дітей. – Черныбыльинтеринформ, 1997. – 199 с.
8. Хвороби щитоподібної залози. Довідник цікавих фактів та корисних знань. – Режим доступу: <http://dovidka.biz.ua/hvorobi-shhitopodibnoyi-zalozi-zalozi/>

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**І.М.Клиш, Ю.С.Забігало****ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»***Ключові слова: фармакотерапія; патологія щитоподібної залози; експертна оцінка*

Як відомо, головним чинником у формуванні попиту на лікарські препарати для терапії захворювань щитоподібної залози є лікар. Проте, це питання у сучасній науковій літературі належним чином не висвітлено. Метою нашого дослідження було отримання достовірної інформації про номенклатуру лікарських засобів (ЛЗ), що використовуються для фармакотерапії захворювань щитоподібної залози у лікувальних закладах Тернопільської області. Для цього було проанкетовано 35 лікарів-ендокринологів. Найбільшу питому вагу становили експерти зі стажем практичної роботи понад 10 років (74,29%). Переважна більшість опитаних мала кваліфікаційні категорії, а частка спеціалістів, які мали вищу та першу категорію, становила 65,71%. На основі визначення коефіцієнта компетентності у сформовану нами групу увійшли анкети 30 спеціалістів. Проаналізовано частоту призначень експертами ЛЗ для лікування та профілактики захворювань щитоподібної залози. Визначено, що найбільший відсоток використання у практиці ендокринологів серед препаратів левотироксину натрію має препарат L-тироксин 50 Берлін-Хемі. Серед засобів тіамазолу перевагу за загальною кількістю призначень отримали однаково Мерказоліл-Здоров'я 5 мг та Тирозол 5 мг, проте останній застосовують частіше. З препаратів йоду (калію йодид) 83,3% експертів надають перевагу препарату Йодомарин® 200. Було встановлено функціональну значущість якостей ЛЗ. Найбільш важливою властивістю ліків, що впливає на призначення, є ефективність. Також виявлено, які джерела інформації про лікарські препарати використовують у своїй роботі лікарі-ендокринологи. Встановлено, що більшість лікарів надає перевагу інформації про ЛЗ з матеріалів науково-практичних конференцій та від медичних представників.

ЕКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**И.Н.Клиш, Ю.С.Забигало****ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я.Горбачевского МЗ Украины»***Ключевые слова: фармакотерапия; патология щитовидной железы; экспертная оценка*

Как известно, главным фактором в формировании спроса на лекарственные препараты для терапии заболеваний щитовидной железы является врач. Однако, этот вопрос в современной научной литературе должным образом не отражен. Целью нашего исследования было получение достоверной информации о номенклатуре лекарственных средств (ЛС), используемых для фармакотерапии заболеваний щитовидной железы в лечебных учреждениях Тернопольской области. Для этого проанкетировано 35 врачей-эндокринологов. Наибольший удельный вес составляли эксперты со стажем практической работы более 10 лет (74,29%). Подавляющее большинство опрошенных имело квалификационные категории, а доля специалистов, имевших высшую и первую категорию, составила 65,71%. На основе определения коэффициента компетентности в сложившуюся нами группу вошли анкеты 30 специалистов. Проанализирована частота назначений экспертами ЛС для лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы. Определено, что наибольший процент использования в практике эндокринологов среди препаратов левотироксина имеет препарат L-тироксин 50 Берлин-Хемі. Среди средств тиамазола преимущество по общему количеству назначений получили одинаково Мерказоліл-Здоровье 5 мг и Тирозол 5 мг, однако последний применяется чаще. Из препаратов йода (калия йодид) 83,3% экспертов отдают предпочтение препарату Йодомарин® 200. Было установлено функциональную значимость качеств ЛС. Наиболее важным свойством лекарств, влияющим на назначение, является эффективность. Также обнаружено, какие источники информации о лекарственных препаратах используют в своей работе врачи-эндокринологи. Установлено, что большинство врачей отдает предпочтение информации о ЛС из материалов научно-практических конференций и от медицинских представителей.

Адреса для листування:

46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

Тел. (97) 921-52-25. E-mail: yuliavadziuk@mail.ru.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет»

Надійшла до редакції 27.08.2015 р.

Доклінічні дослідження



UDC [615.015.35:615.254.7]:57.084.1

THE STUDY OF THE SAFETY PROFILE OF “ALTSINARA” DRUG UNDER THE CONDITIONS OF ACUTE TOXICITY MODELING

A. Tattis, I.A. Zupanets, I.A. Otrishko, Ie.F. Grintsov

National University of Pharmacy

Key words: drug; “Altsinara”; toxicological profile; acute toxicity

The results of the preclinical safety study of “Altsinara” drug, tablets for oral use produced by JSC SPC “Borschagovsky CPP” private joint stock company are given. While studying acute toxicity it has been determined that in a single intragastric administration it does not have toxic effects on the general condition and behaviour of animals, do not cause their death, as well as visible changes in the internal organs. The absence of lethality when introducing “Altsinara” suggests that the LD_{50} value for this drug exceeds the maximum dose used in the experiment, i.e. LD_{50} of “Altsinara” is more than 5000 mg/kg by the amount of active substances in intragastric introduction. According to the conventional classification of K.K. Sidorov this LD_{50} value of “Altsinara” drug can be referred to the V class of toxicity – practically non-toxic substances in the route of administration studied. Thus, the results of the study indicate that “Altsinara” is the drug, which is practically safe for a human, almost has no toxic effects on the body with a single administration.

Over 4 billion people or 80% of the world's population use herbal medicines as their source of primary care [15]. Thus, today, almost 25% of all drugs, which are available at the pharmaceutical market and widely used in clinical practice in different pharmaceutical formulations, contain ingredients from plants [14]. Hence, one of the problems of the modern science and practice of pharmacy and medicine is to provide further integration of safe herbal medicines into the treatment process.

Pharmacological and toxicological evaluations of herbal drugs are essential for drug development. Even though much is done in screening herbal medicines for efficacy based on the traditional approach, the problem of safety and toxicity is less emphasized.

In order to meet the needs of our population for quality medicines a new domestic combination of the herbal origin in a tablet dosage form “Altsinara” has been developed by JSC SPC “Borschagovsky CPP”.

“Altsinara” contains the extract of artichoke leaves and the garlic powder. This composition suggests the presence such pharmacological actions as hepatoprotective,

choloretic, hypolipidemic, nephroprotective, diuretic and other elements of the pharmacodynamics spectrum in this drug at a high level of safety for patients. The use of a drug with a similar complex of pharmacological properties can be promising in prevention and treatment of variety of diseases of the cardiovascular, hepato-biliary and urinary systems [1, 3, 5, 11, 13, 14].

The aim of this study was to conduct an experimental study of the safety profile (acute toxicity) of “Altsinara” drug in tablets for oral use produced by JSC SPC “Borschagovsky CPP”.

Materials and Methods

Preclinical studies of the parameters of acute toxicity for “Altsinara” were conducted by the method of V.B. Prozorovskiy [6]. It was introduced intragastrically to 36 non-linear white rats of both sexes weighing 150-180 g. The rats were divided into 6 experimental groups of 6 animals in each group: group 1 – animals treated with “Altsinara” drug in the dose of 500 mg/kg; group 2 – animals received “Altsinara” in the dose of 1.000 mg/kg; group 3 – animals treated with “Altsinara” in the dose of 2.000 mg/kg; group 4 – animals

received “Altsinara” in the dose of 3.000 mg/kg; group 5 – animals treated with “Altsinara” in the dose of 4.000 mg/kg; group 6 – animals treated with “Altsinara” in the dose of 5.000 mg/kg. In all cases the doses were by the amount of active substances. If the total amount of the suspension contained more than 5 ml of the drug studied per one animal, then “Altsinara” was introduced fractionally during the day [2, 8].

Considering that the mass production of “Altsinara” was intended as coated tablets the intragastric route of administration by gavage was chosen. The toxicity class of “Altsinara” was determined according to the conventional classification of K.K. Sidorov [10].

During the study (14 days) there were observations on survival of the experimental animals, food and water consumption, as well as the clinical signs of intoxication (if they occurred) by the general condition, changes in posture, skin, the colour of the mucous membranes, the body temperature and individual symptoms (miosis, watery diarrhea, discoloration of urine and faeces, drowsiness, seizures, etc.).

In case of death the animals were subjected to autopsy and macroscopic analysis of the abdomen in order to determine that the death was due to manipulation errors,

Table 1

The mortality parameters of “Altsinara” when studying acute toxicity in intragastric introduction (n=36)

Group	Dose of “Altsinara”, mg/kg	Number of rats	The number of dead rats				
			Day 1	Day 4	Day 7	Day 10	Day 14
1	500	6	0	0	0	0	0
2	1000	6	0	0	0	0	0
3	2000	6	0	0	0	0	0
4	3000	6	0	0	0	0	0
5	4000	6	0	0	0	0	0
6	5000	6	0	0	0	0	0

as well as to identify the probable cause of death.

In addition, the internal organs were weighed (brain, heart, kidneys, liver, spleen), and their mass ratios were determined.

To calculate the average lethal dose (LD_{50}) the percentage of mortality in each group was determined in 14 days and with the help of tables, and LD_{50} values were determined by calculations using the method of probit analysis of mortality curves according to V.B. Prozorovskiy [6].

The statistical processing of the results obtained was carried out by methods of variation statistics by Student t-test and non-parametric methods of analysis (Mann-Whitney U Test) using such computer programmes as STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 and MS Excel 2007 [4, 7, 9] and represented as a comparative tables with the results of different groups.

Results and Discussion

According to the results of studying the acute toxicity of “Alzinar” drug in intragastric introduction to rats in the doses of 500 and 1.000 mg/kg no visible signs of toxic effects of this drug on the functional condition of the animals were registered. Rats quietly endured the introduction of the drug under research, and their appearance, behaviour and general condition remained unchanged. Further observations during the day did not reveal abnormalities in their general condition and behaviour.

After introduction of “Altsinara” in the doses of 2.000 and 3.000 mg/kg to rats some weakness, lethargy, decreased physical activity, decreased appetite were noted in the first hour of observation. Over the next 2-3 hours the general condition and behaviour of animals approached to the physiological normal ranges, and all manifestations of intoxication disappeared.

In contrast, after introduction of “Altsinara” in the doses of 4.000 and 5.000 mg/kg moderate signs of intoxication were observed. Due to the fact that the total number of the drug per an animal reached 10.0 ml, which was twice allowable amount of administration, the drug was introduced in three parts with an interval of two hours. Significant signs of toxicity were observed in most cases only after the third introduction and continued to become more pronounced. All rats were in the sedentary condition, the response to external irritants was reduced, and breathing was accelerated. This state was observed until the end of the day, and the next day the animals began to move in the cage drinking water and eating. In addition, manifestations of pronounced diarrhea were observed in rats, it might be associated not only with the action of the drug, but the excessive amounts of liquid introduced as part of the suspension of the drug studied. The overall functional status of rats completely approached the physiological norm by the end of the second day of observation.

During the study there were no cases of mortality of animals in the experimental groups (Table 1).

During the research the body weight of rats was also monitored. It was determined that the body weight increased by 8.0% on average, but it was not of a reliable nature compared with the original data. Thus, no negative impact on the body weight gain of animals was observed. On day 14 of the experiment after euthanasia of rats the autopsy studies of the abdomen and brain were conducted. During the macroscopic study of the internal organs all animals were examined for the presence of visible pathological signs. According to the results of analysis significant deviations from the norm were not observed. Visible mucous membranes were shiny, pink, straight, without deviation from the normal ranges, the lymph nodes were not enlarged, with the normal location of the organs, adhesions were observed. All macroscopically screened organs (brain, heart, kidneys, liver, spleen) were of normal size, colour and density of tissues. When calculating and analysing the indicators of mass ratios of the internal organs of animals the probable dynamic changes were not observed – all parameters were within the physiological normal ranges (Table 2).

The absence of mortality in laboratory animals in intragastric introduction of “Altsinara” suggests that the LD_{50} value for the given drug exceeds the maximum dose

Table 2

Mass ratios of the internal organs of rats when studying acute toxicity of "Altsinara" in intragastric introduction (n = 36)

Group	Dose of "Altsinara", mg/kg	Mass ratio, %				
		Brain	Heart	Kidney (right)	Spleen	Liver
1	500	1.00±0.03	0.40±0.01	0.32±0.01	0.38±0.01	3.45±0.09
2	1000	1.04±0.03	0.44±0.01	0.30±0.01	0.41±0.01	3.44±0.09
3	2000	0.99±0.03	0.41±0.01	0.32±0.01	0.39±0.01	3.48±0.08
4	3000	1.03±0.03	0.44±0.01	0.33±0.01	0.40±0.01	3.42±0.09
5	4000	1.07±0.03	0.42±0.01	0.32±0.01	0.39±0.01	3.43±0.09
6	5000	1.04±0.03	0.46±0.01	0.33±0.01	0.42±0.01	3.47±0.09

used in the experiment, i.e. LD₅₀ of "Altsinara" > 5000 mg/kg in intragastric introduction in rats (by the amount of active substances). This LD₅₀ value allows to refer "Altsinara" drug with the route of administration studied to the V class of toxicity – practically non-toxic substances according to the conventional classification of K.K.Sidorov.

Thus, the results of the study indicate that "Altsinara" drug in a single intragastric administration does not practically have toxic effects on the general condition, be-

haviour, food intake and the body weight of animals; has no effect on the absolute and relative mass of internal organs of animals; does not cause visible changes in the internal organs of animals; does not cause the death of animals; refers to the fifth class of toxicity – practically non-toxic substances.

CONCLUSIONS

1. In a single intragastric introduction "Altsinara" drug in rats in the dose range of 500-5000 mg/kg by the amount of active substances does not have any toxic effects

on the general condition and behaviour of animals and does not cause their death. This fact suggests that in the given route of administration the LD₅₀ value of the drug exceeds 5000 mg/kg.

2. According to the toxicological characteristics "Altsinara" drug is considered to be practically non-toxic to the human body since the LD₅₀ values obtained according to the conventional classification of K.K.Sidorov can be referred to the V class of toxicity – practically non-toxic substances in the route of administration studied.

REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю. // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, №4-5. – С. 24-31.
- Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
- Иванова Л.Н., Шевченко Л.Н. // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, №5. – С. 69-71.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
- Лоранская И.Д., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, №3. – С. 82-84.
- Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ. – С.Пб., 1992. – 42 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
- Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
- Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
- Широкова Е.Н., Ешану В.С., Ивашкин В.Т. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14, №2. – С. 74-77.
- Mehmetcik G., Ozdemirler G., KocakToker N. et al. // Exp. Toxicol. Pathol. – 2008. – Vol. 60. – P. 475-480.

13. Juzyszyn Z., Czerny B., Pawlik A., Drozdziak M. // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 589-594.
14. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. – Geneva: World Health Organization, 2007. – 118 p.

ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «АЛЬЦИНАРА» ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

А.Таттис, І.А.Зупанець, І.А.Отришко, Є.Ф.Гринцов

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: препарат; «Альцинара»; токсикологічні властивості; гостра токсичність

Наведені результати доклінічного дослідження безпеки препарату «Альцинара», таблетки для перорального застосування виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». У ході досліджень гострої токсичності даного засобу було визначено, що за умов внутрішньошлункового одноразового введення він практично не чинить токсичного впливу на загальний стан та поведінку тварин, не викликає їх загибелі, а також видимих змін у внутрішніх органах. Відсутність летальності при введенні препарату «Альцинара» дозволяє вважати, що значення LD_{50} для даного препарату перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто при внутрішньошлунковому введенні LD_{50} Альцинари > 5000 мг/кг за сумою діючих речовин. Таке значення LD_{50} дозволяє віднести препарат при дослідженому шляху введення за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що «Альцинара» – препарат практично безпечний для людини, що майже не чинить токсичного впливу на організм при одноразовому застосуванні.

ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «АЛЬЦИНАРА» В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А.Таттис, И.А.Зупанец, И.А.Отришко, Е.Ф.Гринцов

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: препарат; «Альцинара»; токсикологические свойства; острая токсичность

Приведены результаты доклинического исследования безопасности препарата «Альцинара», таблетки для перорального применения производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». В ходе исследований острой токсичности данного средства было определено, что при внутрижелудочном однократном введении оно практически не оказывает токсического воздействия на общее состояние и поведение животных, не вызывает их гибели, а также видимых изменений во внутренних органах. Отсутствие летальности при введении препарата «Альцинара» позволяет считать, что значение LD_{50} для данного препарата превышает максимальную дозу, которую использовали в эксперименте, то есть при внутрижелудочном введении LD_{50} Альцинары > 5000 мг/кг по сумме действующих веществ. Данное значение LD_{50} позволяет отнести препарат при исследованном пути введения по общепринятой классификации К.К. Сидорова к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что «Альцинара» является препаратом практически безопасным для человека, почти не оказывает токсического воздействия на организм при однократном применении.

Address for correspondence:

27, Pushkinska, 61057, Kharkiv, Ukraine.

Tel. (57) 706-30-72. E-mail: otrinka@mail.ru.

National University of Pharmacy

Received in 27.05.2015

УДК 615.276+615.212]:615.454.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРЕПАРАТА МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.П.Безуглая, А.Н.Ляпунов, В.В.Либина*, И.Н.Орлова*, И.В.Кудрис**

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины»
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»*
ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»**

Ключевые слова: мелоксикам; гель; анальгетический эффект; противовоспалительный эффект; высвобождение; фармакокинетика

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF MELOXICAM GEL BASED ON THE RESULTS OF BIOPHARMACEUTICAL STUDIES

O.P.Bezugla, O.M.Lyapunov, V.V.Libina*, I.M.Orlova*, I.V.Kudris**

State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the NAS of Ukraine, State Enterprise “State Scientific Center of Drugs and Medical Products”, SE “State Expert Center of the MOH of Ukraine”***

Key words: meloxicam; gel; analgesic effect; anti-inflammatory effect; release; pharmacokinetics

The meloxicam concentration and the composition of permeation enhancers in a gel for cutaneous application have been chosen on the basis of the results of pharmacological screening on the model of acute aseptic carrageenan inflammation of the rat's paw. The efficiency of the analgesic effect of gels increases with increasing the meloxicam content, and the efficiency of the anti-inflammatory activity passes through a maximum at the meloxicam concentration of 1.0-1.5%. The efficiency of the anti-inflammatory and analgesic effects is the highest when gels contain 15% of N-methylpyrrolidone and 25% of ethanol (96%). Due to the content of hydrophilic non-aqueous solvents the gel base possesses the osmotic activity, whereby providing the moderate water absorption by the drug and prolonged release of meloxicam from the gel in experiments in vitro. Such properties of the gel, on the one hand, are an important prerequisite for transdermal absorption of meloxicam, on the other hand, the dehydrating action onto the skin is not expected. Pharmacokinetic studies of 1% gel of meloxicam were conducted compared to the intramuscular (i/m) administration of Movalis injection of 15 mg/1.5 ml. The analytical procedure (liquid chromatography with the solid phase extraction of the active substance from the plasma) has been developed and validated for analytical support of the pharmacokinetic studies. It has been found in the experiment on rabbits that in case of cutaneous application of the gel meloxicam is absorbed slowly and continuously into the systemic circulation at a relatively high extent of transdermal absorption and slow elimination. Therefore, it can be expected that the gel developed provides the effective prolonged therapeutic action.

На этапе фармацевтической разработки новых лекарственных препаратов необходимо осуществить научно обоснованный выбор лекарственного вещества и вспомогательных веществ. В мягких лекарственных средствах (МЛС) для кожного применения следует обосновать концентрацию лекарственного вещества, тип и состав основы, обеспечивающие функциональные характеристики препарата, эффектив-

ность фармакологического действия, безопасность и при необходимости биодоступность. При этом под новыми препаратами следует понимать не только препараты с новыми веществами, но и препараты с известными действующими веществами в других лекарственных формах, требующих иных путей введения [15]. Выбор действующего вещества и его концентрации для нового препарата, а также типа и состава основы

должен основываться в том числе и на результатах комплексных биофармацевтических исследований в опытах in vitro и in vivo [9].

Известны гели для кожного применения, содержащие различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 3, 13]. Эффективным и безопасным НПВС является мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2 [13]. До 2014 года мировая номенклатура препаратов мелоксикама включала растворы для инъекций, таблетки и ректальные суппозитории, тогда как гели мелоксикама для кожного применения отсутствовали [1, 3, 13]. В этих гелях мелоксикам должен находиться в виде раствора, чтобы произошло его высвобождение,

Е.П.Безуглая – канд. фарм. наук, старший научный сотрудник отдела № 8 ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (г. Харьков)

В.В.Либина – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей фармакологии ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (г. Харьков)

И.В.Кудрис – ведущий специалист лаборатории фармакокинетики ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (г. Харьков)

трансдермальный транспорт и проявление специфического противовоспалительного и обезболивающего действия. Если мелоксикам в МЛС находится в виде суспензии, то в опытах *in vitro* он практически не высвобождается; такие препараты предположительно могут оказывать специфическое действие только на кожу [5]. Поэтому актуальными являлись биофармацевтические исследования по разработке геля мелоксикама для кожного применения, в котором мелоксикам находился бы в виде раствора.

Цель данной работы – выбор рациональной концентрации мелоксикама в геле и состава усилителей проникновения по результатам фармакологического скрининга, исследование высвобождения мелоксикама в опытах *in vitro* из гелевой основы, а также сравнительное изучение его фармакокинетических свойств, подтверждающих трансдермальный транспорт.

Материалы и методы

Объектами исследований служили гели различного состава, содержащие в качестве гелеобразователя Carbopol® Ultrez 21 Polymer («Lubrizol Advanced Materials») [8] в концентрации 0,9% и имеющие pH от 7,5 до 9,0. В составе гелей использовали мелоксикам («ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S.») [11, 13], трометамол («Merck», Cat. №108386), этанол (96%), N-метилпирролидон (N-МП) («Ashland Speciality Ingredients»), пропиленгликоль, воду очищенную [11]. Мелоксикам находился в гелях в виде растворенной соли трометамола.

Высвобождение мелоксикама трометамола из гелей определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре (32±0,1)°C [12], а его количественное содержание в диализате – методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой

и видимой областях [11]. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре «PharmaSpec UV-1700» («Shimadzu») с программным обеспечением UVProbe версии 2.21; оптическую плотность измеряли на максимуме поглощения при длине волны 364 нм. Концентрацию (С) мелоксикама в растворе рассчитывали по формуле:

$$C = A \cdot r / A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot b,$$

где: С – концентрация мелоксикама, г/100 мл;

А – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения мелоксикама, который при длине волны 364 нм равен 490,26±0,35;

b – толщина поглощающего слоя, см;

r – разведение.

В области концентраций от 0,000214% масс/об до 0,003198% масс/об (от 2,14 мкг/мл до 31,98 мкг/мл) зависимость оптической плотности от содержания мелоксикама является линейной (коэффициент корреляции $r = 0,99995$).

Кинетику абсорбции воды гелем определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре (32±0,1)°C [7]. Исходно масса геля в камере диализатора составляла 3,0 г.

Противовоспалительное и анальгетическое действие гелей мелоксикама исследовали на модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс [7] по сравнению с препаратами-аналогами Вольтарен Эмульгель 1% («Novartis Consumer Health SA») и Ниमुлид гель 10 мг/г («Panacea Biotec») [1, 3, 13]. Исследование проведено на 83 нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 140-220 г (в среднем 180 г). Образцы гелей наносили на кожу стопы крыс до голеностопного сустава дважды в количестве по 100 мг: за 30 минут до

инъекции флоготенного агента и непосредственно после его инъекции; наносимая на крысу масса геля в сумме составила 200 мг. Экссудативный отёк вызывали субплантарной инъекцией в правую заднюю стопу крыс 0,08 мл 0,5% водного раствора каррагенина через 30 мин после первого нанесения геля.

Порог болевой чувствительности (ПБЧ) регистрировали через 3 часа и 5 часов после инъекции флогистика методом Рендалл-Селитто при механическом болевом раздражении на анальгезиметре (мод. 7200, Уго Базиле, Италия). Анальгетический эффект (АЭ) рассчитывали по увеличению ПБЧ у крыс, которым наносили гели, сравнительно с контрольными нелечеными животными, рассчитывая его по формуле:

$$АЭ = [(F_o - F_k) / F_k] \times 100\%,$$

где: F_o и F_k – пороговая сила давления на стопу (г) в опытных и контрольной группе соответственно.

Противовоспалительный эффект оценивали по степени ингибирования прироста отёка стопы на фоне препаратов по сравнению с контролем – группой нелеченых животных. Объём стопы измеряли до и через 1 час, 3 часа (на пике отёка) и 5 часов после инъекции флогистика на электронном плетизмометре (мод. 7150, Уго Базиле, Италия). Противовоспалительный эффект (ПЭ) рассчитывали по формуле:

$$ПЭ = [(DV_k - DV_o) / DV_k] \times 100\%,$$

где: DV_k и DV_o – средний прирост объёма отёчной стопы в контрольной и опытной группе соответственно.

Рассчитывали суммарный анальгетический эффект ($\Sigma АЭ$) и суммарный противовоспалительный эффект ($\Sigma ПЭ$) гелей как площади под кривыми «время-эффект». Статистическую об-

работку результатов проводили общепринятыми в фармакологии методами [4].

Фармакокинетические исследования геля мелоксикама 1% проведены при однократном нанесении на кожу кроликов по сравнению с внутримышечным (в/м) введением препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл («Boehringer Ingelheim») [1, 3, 13]. Опыты проведены на 10 ненаркотизированных половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла со средней массой тела $3,7 \pm 0,5$ ($3,7 \div \pm 5,7$) кг. За сутки до нанесения геля на спине кроликов депилировали участок кожи площадью 100 см^2 ($10 \text{ см} \times 10 \text{ см}$). На подготовленный участок кожи наносили 1 г геля на 1 кг массы тела, что соответствовало дозе 10 мг/кг мелоксикама. Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика в предварительно гепаринизированные пробирки до нанесения препарата и через 2; 4; 6; 8; 12; 18; 24; 28; 33; 48; 54 и 72 ч после его нанесения. Препарат сравнения вводили в бедренную мышцу кроликов в объеме 0,2 мл на 1 кг массы тела, что соответствовало 2 мг/кг мелоксикама. Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика до введения препарата и через 0,083; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 4; 6; 8; 24 и 30 ч после его введения. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Полученную плазму хранили при температуре минус 22°C до проведения аналитических процедур.

Концентрацию мелоксикама в плазме крови кроликов определяли по разработанной нами методике, включающей предварительную твердофазную экстракцию (ТФЭ) действующего вещества из плазмы, концентрирование пробы под вакуумом и определение в ней содержания мелоксикама методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

При подготовке пробы замороженные образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. К 1,0 мл плазмы прибавляли 60 мкл внутреннего стандарта (раствор пироксикама в метаноле 550 мкг/мл) и 40 мкл 4 М раствора кислоты хлористоводородной, центрифугировали в течение 7 мин при 6000 об/мин при комнатной температуре, после чего от каждого образца отбирали 1 мл надосадочной жидкости и переносили в предварительно уравновешенные картриджи для ТФЭ (Oasis – HLB 1 ml, 30 mg, «Waters»). После смывания с картриджа эндогенных веществ плазмы (двукратно по 2 мл воды и однократно 1 мл 10% метанола) проводили элюацию мелоксикама и пироксикама (1 мл 5% раствора аммиака в метаноле). Элюат испаряли до сухого остатка под вакуумом при температуре 59°C . Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы.

Анализ проводили с использованием ВЭЖХ-системы «Agilent 1200» 2DLC system (США). Условия хроматографирования: хроматографическая колонка – ZORBAX Eclipse XDB-C18 размером $150 \times 4,6$ мм и диаметром частиц 5 мкм; предколонка – ZORBAX Eclipse XDB-C18 размером $12,5 \times 4,6$ мм с диаметром частиц 5 мкм; подвижная фаза – ацетонитрил – раствор триэтиламина, доведенный кислотой фосфорной концентрированной до pH 2,5 в соотношении 4 : 6 (v/v); длина волны детектирования – 355 нм; температура термостата колонки – 35°C ; температура термостата автосамплера – 16°C ; скорость потока элюента – 1,2 мл/мин; объем инъекции – 80 мкл. Время удерживания мелоксикама составило $9 \div 10$ мин, время цикла – 13 мин.

Валидация метода количественного определения мелоксикама в плазме крови кроликов проведена по таким характеристикам как «селективность»,

«нижний предел количественного определения», «линейность», «прецизионность», «правильность» и «степень экстракции» относительно критериев для биоаналитических хроматографических методов [6, 10, 14].

Указанные условия подготовки пробы и хроматографирования обеспечивают: селективное определение мелоксикама и внутреннего стандарта в плазме крови кроликов; нижний предел количественного определения мелоксикама в плазме 50 нг/мл; линейность калибровочной кривой в диапазоне концентраций от 50 нг/мл до 20000 нг/мл (коэффициент регрессии $r = 0,9999$); прецизионность метода (как коэффициент вариации) в указанном диапазоне концентраций – от 0,87% до 3,29%; правильность метода (как относительная ошибка от номинальных значений концентрации) – от $-0,90\%$ до $-3,24\%$; среднюю степень экстракции мелоксикама из плазмы – 89,7%, степень экстракции внутреннего стандарта – 92,7%. То есть, по основным параметрам валидации разработанный метод соответствует установленным критериям приемлемости для биоаналитических методов.

Результаты и их обсуждение

Для выбора концентрации мелоксикама и состава усилителей проникновения был проведен фармакологический скрининг по определению противовоспалительного и анальгетического действия гелей. В условиях острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс [7] образцы гелей оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты разной степени выраженности в зависимости от содержания мелоксикама (табл. 1). Противовоспалительные и анальгетические эффекты гелей с увеличением концентрации мелокси-

Таблица 1

Противовоспалительный эффект (ПЭ) и анальгетический эффект (АЭ) гелей, содержащих разные концентрации (С) мелоксикама и имеющих разный состав усилителей проникновения (УП), по сравнению с препаратами-аналогами (n=83)

С, %	Состав УП, %			ПЭ (%) через:			Σ ПЭ, %·ч	АЭ (%) через:		Σ АЭ, %·ч
	N-МП	этанол	ПГ	1 ч	3 ч	5 ч		3 ч	5 ч	
0,5	15	25	0	0	4,8	9,1	18,7	9,3	5,7	29,0
1,0	15	25	0	32,9	27,5	27,8	132,2	55,3	12,5	150,8
1,5	15	25	0	28,2	37,0	26,0	142,3	62,9	18,5	175,8
2,0	15	25	0	14,9	15,2	10,5	63,3	81,9	25,1	229,9
1,0	15	25	0	32,9	27,5	27,8	132,2	55,3	12,5	150,8
1,0	0	40	0	33,7	17,3	22,8	108,0	24,2	0	60,5
1,0	15	0	25	25,7	19,4	19,2	96,6	30,1	7,0	82,3
<i>Вольтарен Эмульгель 1%</i>				14,2	38,6	36,0	134,5	11,5	19,8	48,6
<i>Нимулид гель 10 мг/г</i>				1,7	28,3	26,3	85,5	30,1	32,3	107,6

Примечание: Σ ПЭ – суммарный ПЭ; Σ АЭ – суммарный АЭ.

кама от 0,5% до 1,5% возрастают. При этом концентрация мелоксикама 0,5% оказалась неприемлемой из-за низкой эффективности противовоспалительного и анальгетического действия. Суммарные противовоспалительные и анальгетические эффекты гелей, содержащих 1,0% и 1,5% мелоксикама, близки друг к другу и отличаются соответственно в 1,1 и 1,2 раза. Увеличение концентрации мелоксикама до 2,0% приводит, с одной стороны, к повышению суммарного анальгетического эффекта, а с другой стороны, к парадоксальному эффекту – существенному уменьшению противовоспалительной активности (табл. 1), что было подтверждено в нескольких сериях эксперимента.

По результатам исследований рационально, чтобы мелоксикам входил в состав геля в концентрации 1,0%.

Исходя из результатов фармакологического скрининга, наиболее перспективно применение в качестве усилителей проникновения смешанного растворителя, состоящего из 15% N-МП и 25% этанола (96%), который обеспечивает наибольшую эффективность противовоспалительного и анальгетического действия 1,0% гелей мелоксикама (табл. 1). При исключении

из состава усилителей проникновения 15% N-МП и замене его на этанол (96%), а также при замене в смешанном растворителе этанола (96%) на пропиленгликоль суммарные противовоспалительные эффекты 1,0% гелей мелоксикама уменьшаются соответственно в 1,2 раза и 1,4 раза, а их суммарные анальгетические эффекты – в 2,5 раза и 1,8 раза (табл. 1).

Суммарный противовоспалительный эффект образцов 1,0% геля мелоксикама, содержащего в качестве усилителей проникновения 15% N-МП и 25% этанола (96%), примерно соответствует суммарному противовоспалительному эффекту препарата Вольтарен Эмульгель 1% (132,2%·ч и 134,5%·ч соответственно), но превосходит его суммарный анальгетический эффект в 3,1 раза (150,8%·ч и 48,6%·ч соответственно) (табл. 1). Суммарный противовоспалительный эффект этих образцов 1,0% геля мелоксикама превышает суммарный противовоспалительный эффект препарата Нимулид гель 10 мг/г в 1,5 раза (132,2%·ч и 85,5%·ч соответственно), а суммарный анальгетический эффект в 1,4 раза (150,8%·ч и 107,6%·ч соответственно) (табл. 1).

Результаты фармакологического скрининга свидетельствуют,

что при содержании в геле 1,0% мелоксикама трометамола (в пересчёте на мелоксикам), а также 15% N-МП и 25% этанола (96%) препарат обладает сбалансированным по эффективности противовоспалительным и анальгетическим действием и имеет преимущества перед препаратами-аналогами, содержащими 1,0% диклофенака диэтанолamina (в пересчёте на диклофенак натрия) и 1% нимесулида.

Благодаря содержанию гидрофильных растворителей и соли карбомера препарат является гипертоническим. Измерение осмоляльности геля при помощи миллиосмометра-криостата невозможно, поскольку температура его замерзания ниже минус 10°C. Поэтому о повышенной осмоляльности препарата судили опосредованно по кинетике процессов диффузии через полупроницаемую мембрану.

Предпосылкой проявления специфического фармакологического действия мелоксикама является его высвобождение из лекарственной формы и диффузия через полупроницаемую мембрану в камеру с водой, условно моделирующие пассивную диффузию через кожу. Для высвобождения были созданы необходимые предпосылки; мелоксикам находится в виде ис-

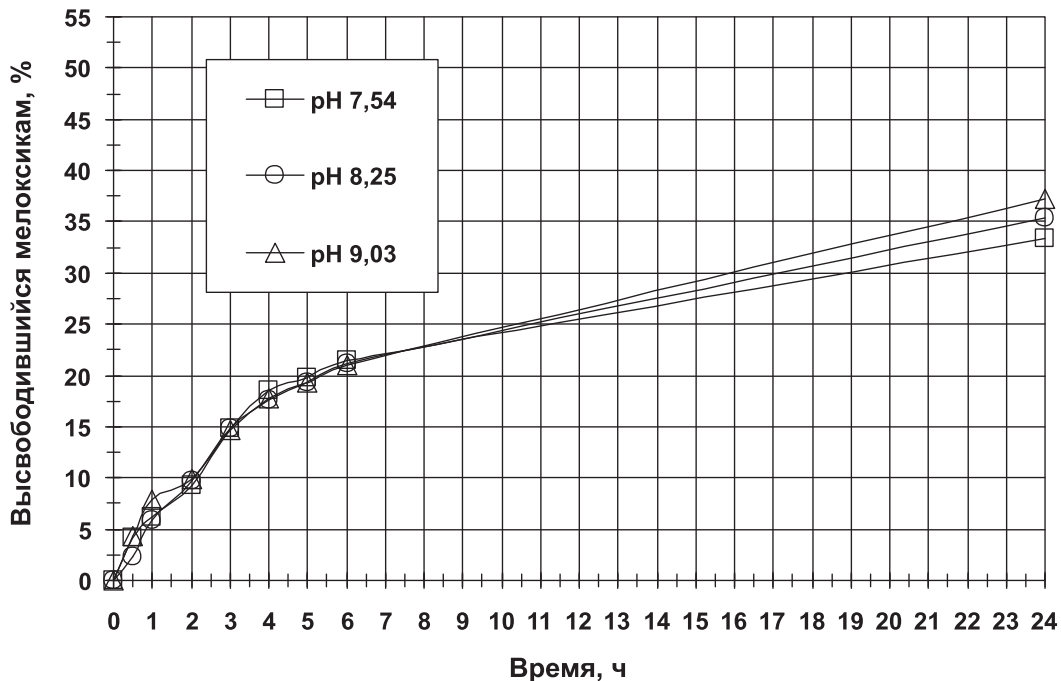


Рис. 1. Кинетика высвобождения мелоксикама в тестах *in vitro* из 1,0% гелей, имеющих pH 7,54 (1), 8,25 (2) и 9,03 (3), при температуре 32°C

тинного раствора, гель имеет повышенную осмолальность, а в его состав входят усилители проникновения. Как следует из рис. 1, концентрация мелоксикама в диализате быстро возрастает в течение первых 4 часов, затем скорость высвобождения уменьшается, а высвобождение пролонгируется до 24 часов. Величина pH гелей в пределах от 7,5 до 9,0 не влияет на кинетику высвобождения мелоксикама (рис. 1).

Диффузионные процессы, возникающие вследствие различий в осмотическом давлении между камерами, разделёнными полупроницаемой мембраной, следует рассматривать в двух противоположных направлениях: высвобождение растворённых веществ в камеру с водой и диффузия воды в камеру с препаратом. Масса камеры с препаратом возрастает через 0,5 ч – 27,9%, 1,0 ч – 44,0%, 2,0 ч – 66,8%, 3,0 ч – 82,5%, 4,0 ч – 102,8%, 5 ч –

112,9% и 6 ч – 123% (рис. 2). Таким образом, имеет место пролонгированная умеренная абсорбция воды. Риск проявления побочных эффектов, связанных с дегидратирующим действием препарата на кожу при такой абсорбции, практически отсутствует.

Разработанная основа обеспечивает трансдермальное всасывание мелоксикама, что было показано в эксперименте на кроликах. Как следует из табл. 2,

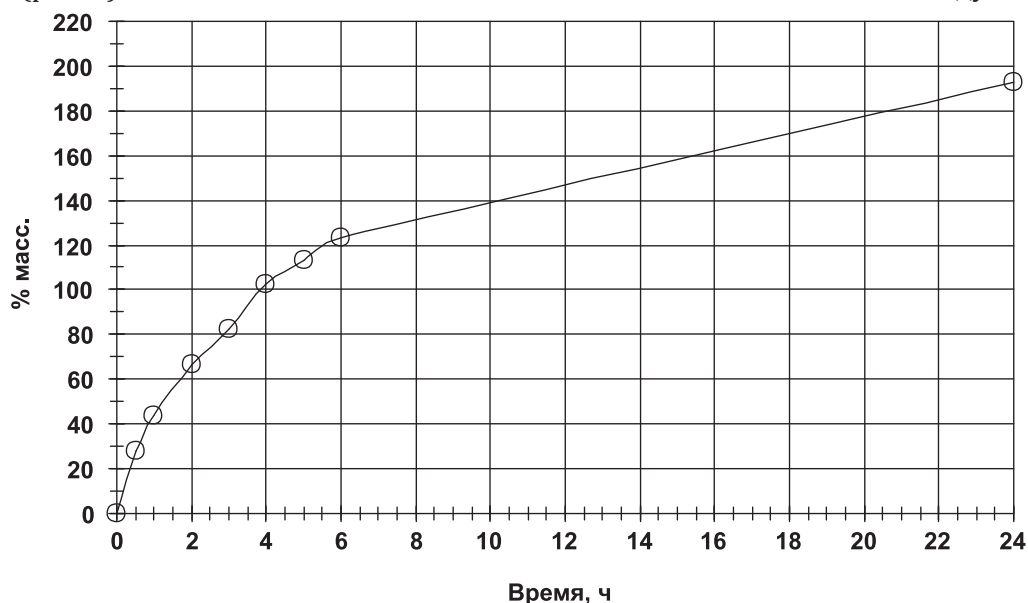


Рис. 2. Кинетика абсорбции воды в тестах *in vitro* 1,0% гелем мелоксикама при температуре 32°C

Таблица 2

Концентрация (С) мелоксикама в плазме крови кроликов после однократного в/м введения препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл и однократного кожного нанесения геля мелоксикама 1,0% (n=10)

С (нг/мл) через ... часов после в/м введения препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл в дозе 2 мг/кг													
№ п/п	0	0,083	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	4	6	8	24	30
1	0,0	9527,6	-	12044,0	3536,0	10642,2	9199,2	8135,1	5774,3	4105,8	3263,2	398,8	243,4
2	0,0	806,1	1765,7	3646,3	11948,5	6881,1	8262,9	8401,3	7981,8	5445,1	4187,8	480,9	211,7
3	0,0	938,7	2311,0	3554,4	4965,5	5654,6	5657,5	5530,6	3614,4	2193,8	1521,2	234,7	69,7
4	0,0	3241,2	4891,9	6006,1	6646,5	6089,5	5830,5	5111,1	3597,4	2542,0	1736,9	138,2	61,1
5	0,0	3914,7	5234,9	6606,4	8104,9	8470,6	9203,1	8328,9	7428,3	6068,2	4421,2	726,5	359,8
Mean	0	3685,6	3550,9	6371,4	7040,3	7547,6	7630,6	7101,4	5679,2	4071,0	3026,0	395,8	189,1
S.E.		1584,6	789,9	1544,9	1448,6	910,6	789,5	731,2	921,1	766,2	603,3	102,2	56,2
С мелоксикама (нг/мл) через ... часов после кожного нанесения геля мелоксикама 1,0% в дозе 10 мг/кг													
№ п/п	0	2	4	6	8	12	18	24	28	33	48	54	72
1	0,0	80,4	8766,0	10114,1	9353,1	3160,9	1681,8	1859,4	1170,5	802,9	435,5	417,3	160,0
2	0,0	0,0	581,3	1218,6	1655,2	4785,2	2316,8	3379,7	2717,1	1930,9	648,5	557,7	280,5
3	0,0	0,0	311,8	1337,1	1934,7	4842,7	4727,4	1741,1	978,8	749,4	423,6	282,7	247,3
4	0,0	0,0	76,4	252,5	605,1	3754,2	2652,9	2851,5	1958,0	1087,6	421,9	355,0	183,5
5	0,0	0,0	756,5	1495,1	2290,6	353,5	3445,0	1557,9	1162,9	732,1	320,2	295,0	152,6
Mean	0	16,1	2098,4	2883,5	3167,7	3379,3	2964,8	2277,9	1597,5	1060,6	450,0	381,5	204,8
S.E.		16,1	1670,9	1820,6	1571,7	820,4	524,4	355,3	326,9	226,9	53,8	50,1	25,2

рис. 3 и табл. 3, процесс всасывания мелоксикама из геля в системный кровоток носит пролонгированный характер. Время достижения максимальной концентрации, определяемое соотношением скорости всасывания и скорости элиминации, имеет высокое значение, которое составляет 12 часов и характеризует длительное и постепен-

ное всасывание мелоксикама. Мелоксикам при кожном нанесении продолжительно циркулирует в крови и медленно элиминируется: $MRT = 26,9$ час; $K_{el} = 0,0332$ ч⁻¹; $T_{1/2} = 20,87$ час.

При внутримышечном введении раствора и кожном нанесении геля уровни концентраций мелоксикама в крови и характер фармакокинетических

кривых отличаются (рис. 3). Скорость абсорбции мелоксикама при кожном нанесении ниже, чем при внутримышечном введении примерно в 3 раза, период полувыведения больше в 3,8 раза, что приводит к соответствующей пролонгации времени удерживания в организме. Уровень максимальной концентрации мелоксикама при кожном нанесении геля в 11 раз ниже, чем при внутримышечном введении раствора для инъекций с учётом вводимой дозы. В то же время его относительная биодоступность (f') составляет 26,4% сравнительно с внутримышечным введением раствора для инъекций и является достаточно высокой для препарата с трансдермальным всасыванием.

Особенностью фармакокинетики мелоксикама при кожном нанесении геля является медленное и продолжительное всасывание в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогно-

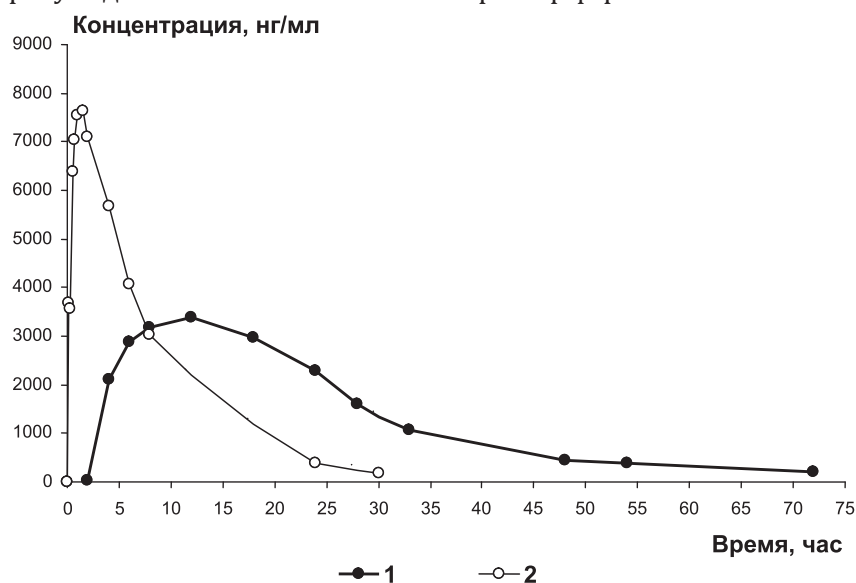


Рис. 3. Фармакокинетические кривые мелоксикама после кожного нанесения геля в дозе 10 мг/кг (1) и внутримышечного введения раствора для инъекций в дозе 2 мг/кг (2) (n=10)

Таблица 3

Основные фармакокинетические параметры мелоксикама при внутримышечном введении и накожном нанесении кроликам (n=10)

Параметры фармакокинетики	Значения параметров фармакокинетики	
	в/м введение	накожное нанесение
Доза, мг/кг	2	10
C_{max} , нг/мл	7630,6	3379,3
T_{max} , ч	1,5	12
CL, мл/ч	27,31	99,32
K_{el} , ч ⁻¹	0,1263	0,0332
$T_{1/2}$, ч	5,49	20,87
MRT, ч	7,09	26,93
V_z , мл/кг	216,31	2991,05
$AUC_{0 \rightarrow t}$, нг·ч/мл	71731,89	94514,9
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг·ч/мл	73229,60	100682,30
$C_{max}/AUC_{0 \rightarrow t}$, ч ⁻¹	0,1064	0,0358
f , %	100	26,4

зировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

Результаты исследований явились частью фармацевтической разработки препарата Амелотекс гель для наружного применения 1% (рег. удостоверение ЛП-002479; заявитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс») [1], внедрённого в серийное производство в августе 2014 г. (производитель – ООО «Озон»).

ВЫВОДЫ

1. По результатам фармакологического скрининга с использованием модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс выбрана концентрация мелоксикама и состав усилителей проникновения в геле для накожного применения. Показано, что эффективность анальгетического действия гелей увеличивается с повышением содержания мелокси-

кама, а эффективность противовоспалительного действия проходит через максимум при концентрации мелоксикама 1,0-1,5%. Эффективность противовоспалительного и анальгетического действия оказывается наиболее высокой при наличии в составе геля 15% N-метилпирролидона и 25% этанола (96%).

2. В опытах in vitro с использованием метода диализа через полупроницаемую мембрану показано, что гелевая основа обладает осмотической активностью, вследствие чего обеспечивается умеренная абсорбция воды препаратом и пролонгированное высвобождение мелоксикама из геля, которое является важной предпосылкой для его трансдермального всасывания.

3. В эксперименте на кроликах установлено, что при накожном применении геля мелоксикам медленно и продолжительно всасывается в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогнозировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>
2. Даценко Б.М., Калинин Н.Ф., Лепехин В.К. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. – М., 1989. – 45 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. В 3-х т. / Под ред. В.П.Георгиевского. – Т. 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – Х.: Изд-во «НТМТ», 2011. – Т. 3. – С. 1419-1512.
6. Чумак В.Т., Баула О.П., Скакун Н.Н. и др. // Вісник фармакол. та фармації. – 2009. – №10. – С. 43-59.
7. Шварц Г.Я., Сябаев Р.Д. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 746-758.
8. Carbopol® Ultrez 21 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-297). – Cleveland: Lubrizol, 2002. – 4 p.

9. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I. – ICH Topic Q 8 (R2). – Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009.
10. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.* Guideline on bioanalytical method validation, 2011 [Electronic resource]. Mode of access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
11. European Pharmacopoeia. 8th ed. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.
12. Lugano A.S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These doct. pharm. sci. – Zuerich, 1977. – 117 s.
13. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Ed. / Ed. Sweetman S.C. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 3694 p.
14. Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation / FDA, CDER, 2001/ [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf>
15. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – The Notice to Applicants. – Vol. 2C. Regulatory Guidelines. – Guideline on the Categorisation of Extension Applications (EA) versus Variations Applications (V). – European Commission. – Brussels, F2/AW D(2002), Final – Revision 3.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРЕПАРАТА МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.П.Безуглая, А.Н.Ляпунов, В.В.Либина*, И.Н.Орлова*, И.В.Кудрис**

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины», ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»*, ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»**

Ключевые слова: мелоксикам; гель; анальгетический эффект; противовоспалительный эффект; высвобождение; фармакокинетика

Выбрана концентрация мелоксикама и состав усилителей проникновения в геле для кожного применения по результатам фармакологического скрининга на модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс. Эффективность анальгетического действия гелей увеличивается с повышением содержания мелоксикама, а эффективность противовоспалительного действия проходит через максимум при концентрации мелоксикама 1,0-1,5%. Эффективность противовоспалительного и анальгетического действия оказывается наиболее высокой при наличии в составе гелей 15% N-метилпролоидона и 25% этанола (96%). Гелевая основа обладает осмотической активностью, вследствие чего обеспечивается умеренная абсорбция препаратом воды и пролонгированное высвобождение мелоксикама из гелей в опытах *in vitro*, которое является важной предпосылкой для его трансдермального всасывания. В эксперименте на кроликах установлено, что при кожном применении геля мелоксикам медленно и продолжительно всасывается в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогнозировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ПІДСТАВІ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

О.П.Безугла, О.М.Ляпунов, В.В.Лібіна*, І.М.Орлова*, І.В.Кудріс**

ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»*, ДП «Державний експертний центр МОЗ України»**

Ключові слова: мелоксикам; гель; анальгетичний ефект; протизапальний ефект; вивільнення; фармакокінетика

Обрано концентрацію мелоксикаму та склад підсилювачів проникнення в гелі для наскірного застосування за результатами фармакологічного скринінгу на моделі гострого асептичного каррагенинового запалення стопи щурів. Ефективність анальгетичної дії гелів зростає з підвищенням вмісту мелоксикаму, а ефективність протизапальної дії проходить через максимум при концентрації мелоксикаму 1,0-1,5%. Ефективність протизапальної та анальгетичної дії виявляється найбільшою при наявності у складі гелів 15% N-метилпролоїдону та 25% етанолу (96%). Гелева основа володіє осмотичною активністю, внаслідок чого забезпечується помірна абсорбція препаратом води та пролонговане вивільнення мелоксикаму з гелів у дослідях *in vitro*, що є важливою передумовою для його трансдермального всмоктування. В експерименті на кроликах виявлено, що при наскірному застосуванні гелю мелоксикам повільно й тривало всмоктується в системний кровообіг при відносно високому ступені трансдермальної абсорбції та повільній елімінації, що дозволяє прогнозувати ефективну та пролонговану терапевтичну дію.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пр. Леніна, 60.

Тел. (57) 341-01-09. E-mail: bezuglaya@isc.kharkov.com.

ДНУ «Науково-технологічний комплекс

«Інститут монокристалів» НАН України»

Надійшла до редакції 27.07.2015 р.

УДК 615.242:615.322:616.31

ВПЛИВ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ НАСТОЙКИ «КАСДЕНТ» НА ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ

І.В.Стефанів, Л.В.Яковлева, С.А.Гращенко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: експериментальний пародонтит; щури; клінічні ознаки; стоматологія; настойка; гістологічні дослідження

THE EFFECT OF "CASDENT" DENTAL TINCTURE ON THE COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN RATS

I.V.Stephaniv, L.V.Iakovlieva, S.A.Hraschenkova

National University of Pharmacy

Key words: experimental periodontitis; rats; clinical signs; dentistry; tincture; histological studies

In the study, experimental periodontitis was simulated in 36 male rats, and 6 rats were intact. During 1 month 2-month-old animals were kept on a special diet: homogenized food, animals received 2% EDTA solution instead of drinking water. It has been found that the prolonged decrease of the chewing function leads to development of generalized periodontitis. Inflammatory periodontal processes are presented with swelling of the gums, emergence of the gingival crevice and appearance of gingival pockets. Inflammatory and destructive processes affect both periodontal soft and hard tissues. The use of "Casdent" tincture in case of the experimental periodontitis significantly reduced the clinical presentation of inflammation, restored blood parameters to the values of the control group and improved morphometric indicators of periodontal tissues. The therapeutic effect of the tincture dramatically increased the protective antioxidant levels in the serum and the gingival homogenate (the catalase activity – by 1.8 and 2.0 times and RG – by 1.4 times), and inhibited lipid peroxidation processes by 1.6-1.8 times. It may indicate the powerful antioxidant properties. It has been found that the new dental tincture used in the treatment regime has a greater effect than "Phytodent" tincture. It is accompanied by improved clinical presentation and treatment outcomes. The therapeutic effect of "Casdent" tincture is aimed at all pathognomonic links: reduces the rate of bone tissue resorption, normalizes the state of microvasculature and the epithelial layer and, consequently, prevents destruction of circular relationships and formation of periodontal pockets. The drug under research can be considered promising for further study in order to introduce it into clinical practice.

Ротова порожнина (РП) розглядається як збалансована біологічна система, а захворювання пародонту в більшості випадків розвиваються в результаті порушення рівноваги між бактеріями і тканинами РП [8]. Останні мають інтенсивний кровообіг та інші механізми, які забезпечують їх стійкість до факторів ураження. Серед захисних механізмів є слина з бактерицидним компонентом лізоцимом, здатність епітелію ясен реагувати потовщенням на різні подразники та здатність клітин слизової оболонки порожнини рота (СОПР) з високою швидкістю диференціюватися і ставати функціонально зрілими. Одним з найбільш важливих факторів ураження СОПР є бактеріальний зубний наліт, який при достатньому накопиченні може викликати інфекційне запалення ясен [3].

Метою даного дослідження було вивчення лікувальної дії нової розробки співробітників НФаУ – стоматологічної настойки «Касдент» (робоча назва) у порівнянні з настойкою «Фітодент» (ПАТ «Червона зірка», Україна) на моделі хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) у щурів.

Матеріали та методи

У досліді було використано 42 щури-самці масою 150-180 г. Моделювання ХГП проводили за допомогою утримування 36 щурів 2-місячного віку протягом 1-го місяця на спеціальній дієті з пастоподібною їжі, питну воду заміщували 2% розчином ЕДТА [7]. Для спостереження за фізіологічним станом тварин використовували окремо групу інтактного контролю (ІК, 6 особин), яких утримували на стан-

дартній дієті віварію (гранульовані корми) з вільним доступом до питної води. Після утримання тварин на дієті їх розподілили на три групи по 12 у кожній: перша – позитивний контроль (ПК), тварини з модельованим ХГП; 2 і 3 групи – тварини з ХГП, яким проводили лікування настійкою «Касдент» (с. 06.07.12) [11] або «Фітодент» (с. 09.09.12) – препарат порівняння (ПП), відповідно.

Досліджувані засоби (ДЗ) наносили ватним тампоном на травмовані ділянки ясен тварин (з правого та лівого боку нижньої щелепи) щодня 2-3 рази на добу на 1-1,5 хв у розведеному вигляді (1 частина настійки:3 частини дистильованої води). Загальна тривалість лікування – 21 доба.

У всіх дослідних тварин виразність патології оцінювали за розвитком запальної реакції ясен за допомогою напівкількісної візуальної оцінки у балах за В.В.Со-

коловським [3, 9] у нашій модифікації: 0 балів – відсутність гіперемії та будь-яких ознак патології; 1 бал – слабе почервоніння слизової оболонки (СО) ясен; 2 бали – набряк ясен; 3 бали – збільшення в об'ємі зубо-ясневої борозенки; 4 бали – утворення зубо-ясневих кишень. У крові експериментальних тварин визначали рівень лейкоцитів за загальноприйнятим методом, еритроцитів – колориметричним методом, гемоглобіну – за допомогою набору «Філісіт» (Україна), ШОЕ [4] та час зсідання крові – за методом Альтгаузена [1]. Всі досліджувані показники визначали у динаміці на 31 добу – початок лікування (максимум розвитку патології, вихідні дані), 41 (через 10 днів лікування) та 52 добу експерименту (через 21 день лікування). Кров у щурів брали з хвостової вени.

Через 10 днів лікування (41 доба) 50% щурів з 1-3 груп та в кінці експерименту (52 доба) тварин усіх дослідних груп вивели з експерименту для контролю за ефективністю лікування. Збирали кров для приготування сироватки та визначали біохімічні показники: активність аланінамінотрансферази (АЛАТ), вміст загального білка, сечовини за допомогою наборів «PLIVA-Lachema Diagnostica sro» (Чехія). Для оцінки стану окисно-відновлювальних процесів в організмі тварин та в тканинах ясен визначали активність каталази, вмісту ТБК та ВГ [13]. Інтенсивність системної інтоксикації при пародонтиті оцінювали за кількістю середніх молекул. Гістологічне дослідження тканин пародонтиту ясен проводили у тварин після 21 доби лікування. Зразки щелепи із зубами і яснами фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, декальцинували в 5% розчині азотної кислоти [5]. Проводили морфометричні вимірювання за допомогою окуляр- і об'єкт-мікрометра у мкм [7]. Світлооптичне

Таблиця 1

Вплив настойки «Касдент» на виразність запального процесу в пародонті щурів за умови хронічного генералізованого пародонтиту, у балах ($\bar{X} \pm S_x$) (n=24)

Доба досліджу	Групи тварин			
	інтактний контроль	позитивний контроль	Касдент	Фітодент
31	0,00±0,00	2,83±0,31*	2,67±0,33*	2,67±0,33*
41		3,50±0,22*	1,33±0,21*/**	1,83±0,40*/**
52		3,67±0,21*	0,17±0,17**	0,50±0,22**

Примітки:

1) * – відхилення показника достовірне щодо групи ІК, $p < 0,05$;

2) ** – відхилення показника достовірне щодо групи ПК, $p < 0,05$;

3) n=6 – кількість тварин у кожній групі.

дослідження проводили під мікроскопом «Бімам Р-12». Фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Topr View.

Статистичну обробку проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету програм Statistica 6.0: за критерієм Ньюмена-Кейльса у випадку нормального розподілу перемінних і за критерієм Манна-Уїтні – у випадку його відсутності [6]. Статистичні висновки проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Утримання тварин на дієті [7] протягом 1 місяця призводило до розвитку набряку, збільшення в об'ємі зубо-ясневої борозенки та появи пародонтальних кишень (табл. 1) – загальна оцінка інтенсивності ХГП була визначена в інтервалі від 2,67 до 2,83 бали, виразність запальних процесів на 41-у і 52-у добу експерименту становила 3,5 та 3,67 бали відповідно (табл. 1). Розвиток ХГП характеризувався значними змінами гематологічних показників (табл. 2), що характеризували запальний процес. На 31-у добу в групі тварин ПК спостерігали достовірне щодо

ІК збільшення рівня ШОЕ, кількості лейкоцитів та зниження часу зсідання крові. Поряд з цим відбувалося достовірне зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну. Наведена динаміка досліджуваних показників свідчить про розвиток виразного запального процесу в організмі тварин. Показники крові залишалися без змін до кінця експерименту, що свідчить про хронічний запальний процес у тканинах пародонтиту.

Результати проведених досліджень показали, що застосування настойки «Касдент» на тлі ХГП значно зменшило ознаки запалення: на 41 добу експерименту достовірно знижувалися кількість лейкоцитів та показник ШОЕ. Отримані дані співпадають з напівкількісною оцінкою запального процесу у яснах (табл. 1), виразність яких дорівнювала 1,33 бали проти 2,67 бали у групі ПК, а на 52 добу – 0,17 бали (табл. 1). Результатом фармакологічної дії засобу стало відновлення вмісту гемоглобіну до рівня ІК (табл. 2).

Застосування ПП також сприяло зменшенню запалення у РП, але менш виразно, ніж у групі тварин, яким наносили настойку «Касдент». Під впливом настойки «Фітодент» відбувалася нормалізація більшості показників крові, проте показник ШОЕ відрізнявся від групи ІК (табл. 2), що може свідчити про

Таблиця 2

Визначення впливу настойки «Касдент» на гематологічні показники щурів за умови хронічного генералізованого пародонтиту у порівнянні з настойкою «Фітодент» ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$) (n=24)

Показники	Доба досліджу	Групи тварин			
		інтактний контроль	позитивний контроль	Касдент	Фітодент
Еритроцити, $10^{12}/л$	31	6,71±0,07	6,35±0,13*	-	-
	41		6,83±0,23	6,40±0,26	6,57±0,10
	52		6,34±0,14*	6,53±0,06	6,16±0,25
Лейкоцити, $10^9/л$	31	9,42±0,35	13,79±0,59*	-	-
	41		14,50±1,49*	11,00±1,15†**	12,58±0,78*
	52		14,83±1,70*	10,21±0,92**	12,95±1,60†*
Гемоглобін, г/л	31	152,95±3,37	139,79±4,41*	-	-
	41		143,66±5,94	149,20±4,51	142,06±5,17
	52		137,89±4,81*	160,47±2,96**	155,89±4,24**
ШОЕ, мм/год	31	1,25±0,17	2,50±0,22*	-	-
	41		4,67±0,73*	2,58±0,32†**	3,33±0,57†**
	52		4,08±0,69*	1,33±0,16**/†***	2,66±0,61*
Час згортання, с	31	179±6	145±5*	-	-
	41		144±5*	160±11†***	138±2*
	52		138±11*	176±12**	163±13

Примітки:

- 1) * – значення вірогідні щодо групи ІК, $p < 0,05$;
- 2) ** – значення вірогідні щодо групи ПК, $p < 0,05$;
- 3) *** – значення вірогідні щодо групи ПП, $p < 0,05$;
- 4) †*/†**/†*** – значення прямує до вірогідного стосовно групи ІК або ПК, або ПП, $0,05 < p < 0,10$;
- 5) n=6 – кількість тварин у кожній групі.

залишкові запальні процеси в РП, які носять системний характер.

Відомо [14-16], що в патогенезі захворювань пародонту значну роль відіграє надмірне вільнорадикальне окиснення ліпідів, що призводить до порушення структурно-функціональної організації клітинних та субклітинних мембран. Одночасно з цим відбувається зниження активності антиоксидантного захисту. В нашому досліді у сироватці крові тварин з групи ПК спостерігали накопичення вторинних продуктів ПОЛ (табл. 3) та суттєве зниження активності каталази (у 2,5 рази у порівнянні зі значеннями ІК). Аналогічна динаміка показників, що характеризують систему ПОЛ/АОС, спостерігалася і в гомогенаті тканин ясен. Розвиток патології характеризувався одночасно до-

стовірним підвищенням вмісту сечовини в 1,7 рази порівняно з групою ІК та вмісту середніх молекул, які є маркером ендогенної інтоксикації, що є результатом хронічного запалення пародонту.

Нанесення ДЗ суттєво знижувало прояви як запалення, так і ендогенної інтоксикації. Під дією засобів нормалізувався вміст сечовини, зменшувалися процеси цитолізу, на що вказує достовірне зниження активності АлАТ. Проте у групі тварин, яким наносили ПП, вміст середніх молекул на кінець дослідження залишався підвищеним, що поряд з підвищеними показниками ШОЕ та кількості лейкоцитів свідчить про наявність залишкових запальних процесів у РП щурів. За виразністю впливу на окисно-відновлювальні процеси досліджувані засоби також відрізнялися.

Під дією настойки «Касдент» спостерігали відновлення балансу у системі ПОЛ/АОС: вміст ТБК-Р та активність каталази не відрізнялися від інтактних тварин, відновлювався пул ВГ. У той же час під дією ПП, настойки «Фітодент», вміст ТБК-Р та активність каталази у сироватці крові та гомогенаті тканин ясен залишалися на рівні тварин групи ПК, проте вміст ВГ був достовірно вищим за рівень у групі ПК та не відрізнявся від такого у групі ІК, що може свідчити про підвищення АОЗ організму (табл. 3).

Мікроскопічні дослідження пародонту щурів, представлені на рис. 1, свідчать, що у тварин групи ІК (рис. 1а) нормальна структура СО ясен та зубо-ясневого з'єднання.

Морфологічні зміни, які відмічені в пародонті щурів групи

Таблиця 3

Результати впливу настойки «Касдент» та препарату порівняння «Фітодент» на біохімічні показники у щурів, ($\bar{X} \pm S_x$) (n=42)

Показники	Доба досліджу	Інтактний контроль (n=6)	Позитивний контроль (n=12)	Касдент (n=12)	Фітодент (n=12)
Сироватка крові					
Сечовина, ммоль/л	41	3,42±1,09	4,31±0,44	3,46±0,43	3,50±0,27
	52		5,97±0,63*	2,44±0,13**	3,71±0,42**
Загальний білок, г/л	41	62,55±1,20	67,14±2,83	65,78±2,44	66,06±1,92
	52		66,04±2,17	61,45±1,44	63,77±1,69
АлАТ, ммоль/(л*год)	41	0,51±0,05	0,60±0,04	0,47±0,03т**	0,53±0,03
	52		0,59±0,03	0,54±0,02	0,59±0,02
Активність каталази, мккат/л	41	76,94±8,71	22,34±8,02*	47,30±15,35т*	40,54±7,77*
	52		30,99±5,07*	64,14±8,11**	48,29±6,30*
ТБК-Р, мкмоль/г	41	0,30±0,04	0,90±0,07*	0,47±0,07**	0,46±0,09**
	52		0,58±0,05*	0,33±0,04**	0,44±0,07т** P=0,076
Середні молекули, ум. од.	41	0,280±0,006	0,472±0,045*	0,320±0,020**	0,341±0,022**
	52		0,517±0,033*	0,290±0,017**/т***	0,351±0,025т*/**
Гомогенат тканин ясен					
ТБК-Р, мкмоль/г	41	52,78±2,74	89,74±8,82*	63,03±4,65**	72,01±6,29т**
	52		102,±8,72*	63,25±3,75**	56,19±6,94**
ВГ, мкмоль/г	41	4,03±0,25	2,55±0,17*	4,63±0,28т*/**/***	3,65±0,13**
	52		2,67±0,13*	3,64±0,22**/т***	3,18±0,04*/т**
Активність каталази, мккат/г	41	39,78±1,56	24,47±1,32*	36,72±0,85**/***	32,22±1,81*/**
	52		20,07±2,22*	37,69±1,77**/***	27,50±2,08*/**

Примітки:

1)* – відмінності статистично значущі щодо групи ІК, при $p < 0,05$;

2)** – відмінності статистично значущі щодо групи ПК, $p < 0,05$;

3)*** – відмінності статистично значущі щодо групи ПП, $p < 0,05$;

4) т*/т**/т*** – тенденція до статистично значущих відмінностей щодо групи ІК або ПК, або ПП, $0,05 < p < 0,10$.

ПК, були неспецифічними і зачіпали структуру як м'яких, так і твердих тканин. Резорбція кістки (як гладкої, так і лакунарної) відзначалася практично у всіх препаратах даної групи. Вона зачіпала і бічні краї міжальвеолярних перегородок, і їх вершини

ни. Поглиблення, що утворювалися у деяких випадках, були заміщені сполучною тканиною. Результатом резорбції альвеолярного відростка було виразне збільшення відстані від точки біфуркації до міжкореневої перегородки та відстані від його

вершини до рівня цементно-емалевої межі. В результаті деструкції з'являлися зубо-ясневі кишені, які заповнювалися лейкоцитами та базофільними масами (рис. 1б, стрілка), в деяких випадках спостерігали виразки ясневого сосочка (табл. 4).

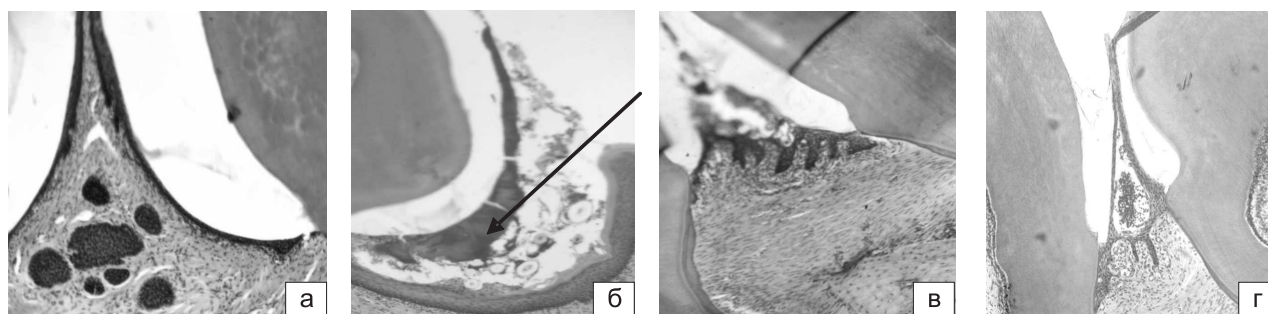


Рис. 1. Мікроскопія пародонту щурів дослідних груп: а – ІК (х200), б – ПК (х200), в – настойка «Касдент» (х100), г – настойка «Фітодент» (х100). Гематоксилін-еозин.

Таблиця 4

**Вплив настойки «Касдент» на морфометричні показники
тканин пародонту у щурів, ($\bar{X} \pm S_x$) (n=24)**

Показники/ фармакологічний ефект	Експериментальні групи			
	інтактний контроль	позитивний контроль	Касдент	Фітодент
Висота ясневого сосочка, мкм	435,11±54,32	550,0±26,91	420,64±31,63	448,94±30,02**
Активність, %	-	-	112,6%	87,96%
Відстань від точки біфуркації до гребеня міжкореневої перегородки, мкм	85,25±11,3	180,58±25,6*	109,21±15,27**	132,69±11,3
Активність, %	-	-	87,96%	50%
Відстань від емалево-цементної межі до міжальвеолярної перегородки, мкм	451,0±82,4	506,0±90,0	398,2±32,8	478,5±44,7
Активність, %	-	-	196%	50%
Число зубів з оголеними коренями, %	0	40	16,6	33,3
Величина деструкції зубо-ясневих сосочків, мкм	0	393,25	121,0**	354,75
Активність, %	-	-	69,23%	9,79%

Примітки:

- 1) * – відмінності достовірні щодо ІК, $p < 0,05$;
- 2) ** – відмінності достовірні щодо ПК, $p < 0,05$;
- 3) n=6 – кількість тварин у кожній групі.

У більшості тварин, які отримували лікування настойкою «Касдент» (83,4%), значно покращувалися морфометричні показники стану тканин пародонту (табл. 4). Періодонт не змінений. Ясневий епітелій без ознак дистрофії (рис. 1,в).

Застосування препарату порівняння «Фітодент» сприяло зниженню виразності патологічних змін твердих тканин пародонту лише у 40% тварин: епітелій не змінений, кріплення ясневого епітелію було на рівні цементно-емалевої межі (табл. 4). У решти тварин (60%) вияви-

лися патологічні зубо-ясневі кишені, деструкція зубо-ясневих сосочків (рис. 1г).

Отже, отримані клінічні та біохімічні дані разом з гістологічною картиною переконливо свідчать про те, що тривале зниження жувальної функції призводить до розвитку пародонтиту з генералізованим характером ураження. Розвивається цілий комплекс запально-дистрофічних і деструктивних проявів, які зачіпають як м'які, так і тверді тканини пародонту.

У ході проведеного комплексного дослідження виявля-

но, що настойка «Касдент», яку застосовували в лікувальному режимі, чинить більш виражений ефект лікування за настойку «Фітодент», що характеризувалося лише поліпшенням результатів лікування. Терапевтичний ефект спрямований на всі патогномонічні ланки: знижується темп резорбції кісткової тканини, нормалізується стан мікроциркуляторного русла та епітеліального пласта СОПР і, як наслідок, усувається руйнування кругової зв'язки та утворення пародонтальних кишень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альтгаузен А.Я. Лабораторные клинические исследования. – М.: Медгиз, 1951. – С. 158.
2. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдинова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. – К.: ВД «Авіценна», 2002. – 156 с.
3. Мельничук Г.М., Рожко М.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: особливості лікування. – Івано-Франківськ, 2004. – 124 с.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
6. Омаров И.А., Болевич С.Б., Саватеева-Любимова Т.Н. и др. // Стоматол. – 2011. – №1. – С. 10-17.
7. Пат. України №10110. G 09 B 23/28 Спосіб моделювання хронічного генералізованого пародонтиту / В.Д. Лук'янчук, О.О. Шпуліна. – 15.11.2005.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Соколовский В.В. Гистохимическое исследование в токсикологии. – М.: Медицина, 1971. – 176 с.
10. Шнайдер С.А. // Морфол. – 2011. – Т. V, №1. – С. 38-41.
11. Яковлева Л.В., Стефанів І.В. // Мед. хімія. – 2013. – Т. 15, №3 (56). – С. 52-54.
12. Ярова С.П., Осипенкова Т.С. // Вісник стоматол. – 2001. – №1. – С. 28-31.
13. Beutler E., Duron O., Kelly B.M. // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61. – P. 882-888.
14. Kmdlova M. // J. Periodontal Res. – 1981. – Vol. 16. – P. 497-503.
15. Ohura K., Shinohara M. // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 1991. – Vol. 5. – P. 319-329.
16. Sedluck J., Lindsay H. // Analyt. Biochem. – 1969. – Vol. 25. – P. 192-205.

ВПЛИВ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ НАСТОЙКИ «КАСДЕНТ» НА ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ

І.В.Стефанів, Л.В.Яковлева, С.А.Граценкова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: експериментальний пародонтит; щури; клінічні ознаки; стоматологія; настойка; гістологічні дослідження

У досліді було використано 42 щури самців: на 36 щурах моделювали експериментальний пародонтит, 6 тварин – інтактні. Тварини 2-місячного віку протягом 1 місяця знаходилися на спеціальній дієті: їжа гомогенізована, замість води тварини отримували 2% розчин ЕДТА. Встановлено, що тривале зниження жувальної функції призводить до розвитку генералізованого пародонтиту. Запальні процеси пародонту представлені набряком ясен, виникненням зубо-ясневої борозенки та появою пародонтальних кишень. Запально-деструктивні процеси зачіпають як м'які тканини пародонту, так і тверді. Застосування настойки «Касдент» в умовах експериментального пародонтиту значно зменшило клінічну картину запалення, відновило показники крові до значень групи контролю, покращило морфометричні показники стану тканин пародонту. Лікувальна дія настойки різко підвищила в сироватці крові і в гомогенаті ясен рівень антиоксидантного захисту (активність каталази у 1,8 і 2,0 рази та ВГ в 1,4 рази), гальмувала в 1,6-1,8 рази процеси ПОЛ, що може свідчити про потужні антиоксидантні властивості. Встановлено, що нова стоматологічна настойка, яку застосовували в лікувальному режимі, чинить більший вплив за настойку «Фітодент», що супроводжувалося поліпшенням клінічної картини і результатів лікування. Лікувальний ефект настойки «Касдент» спрямований на всі патогномонічні ланки: знижує темпи резорбції кісткової тканини, нормалізує стан мікроциркуляторного русла та епітеліального пласта і, як наслідок, запобігає руйнуванню кругової зв'язки та утворенню пародонтальних кишень. Досліджуваний засіб можна вважати перспективним для подальшого вивчення з метою впровадження у медичну практику.

ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ НАСТОЙКИ «КАСДЕНТ» НА ТЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У КРЫС

И.В.Стефанов, Л.В.Яковлева, С.А.Граценкова

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит; крысы; клинические признаки; стоматология; настойка; гистологические исследования

В опыте было использовано 42 крысы самца: на 36 крысах моделировали экспериментальный пародонтит, 6 крыс – интактные. Животные 2-месячного возраста в течение 1 месяца находились на специальной диете: пища гомогенизированная, вместо воды животные получали 2% раствор ЭДТА. Установлено, что длительное снижение жевательной функции приводит к развитию генерализованного пародонтита. Воспалительные процессы пародонта представлены отеком десен, возникновением зубо-десневой бороздки и появлением пародонтальных карманов. Воспалительно-деструктивные процессы затрагивают как мягкие ткани пародонта, так и твердые. Применение настойки «Касдент» в условиях экспериментального пародонтита значительно уменьшило клиническую картину воспаления, восстановило показатели крови до значений группы контроля, улучшило морфометрические показатели состояния тканей пародонта. Лечение действием настойки резко повысило в сыворотке крови и в гомогенате десен уровень антиоксидантной защиты (активность каталазы в 1,8 и 2,0 раза и ВГ в 1,4 раза), тормозило в 1,6-1,8 раза процессы ПОЛ, что может свидетельствовать о мощных антиоксидантных свойствах. Установлено, что новая стоматологическая настойка, которую применяли в лечебном режиме, имеет большее влияние, чем настойка «Фитодент», что сопровождалось улучшением клинической картины и результатов лечения. Лечебный эффект настойки «Касдент» направлен на все патогномоничные звенья: снижает темпы резорбции костной ткани, нормализует состояние микроциркуляторного русла и эпителиального пласта и, как следствие, предотвращает разрушение круговой связи и образование пародонтальных карманов. Исследуемое средство можно считать перспективным для дальнейшего изучения с целью внедрения в медицинскую практику.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (57) 706-23-12. E-mail: cndlnfau@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.04.2015 р.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

ОЦІНКА РИЗИКІВ ЩОДО ЯКОСТІ ДАНИХ ЗА МЕТОДОМ FMEA АНАЛІЗУ / К.О.Зупанець, К.Л.Рагушна, В.Є.Доброва	4
The data quality risks assessment by the FMEA method / К.О.Zupanets, К.Л.Ratushna, V.Ye.Dobrova	
Оценка рисков для качества данных методом FMEA анализа / Е.А.Зупанец, К.Л.Рагушная, В.Е.Доброва	

АНАЛІЗ СТАНУ ВПРОВАДЖЕННЯ ПРОТОКОЛІВ ПРОВІЗОРА (ФАРМАЦЕВТА) У ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ УКРАЇНИ / О.М.Лищишина, О.О.Шилкіна, В.Є.Доброва, В.В.Прописнова, Т.Ю.Колодезна.....	11
The analysis of implementation of pharmacist protocols in the practical activities of pharmacies in Ukraine / О.М.Lischishina, О.О.Shylkina, V.Ye.Dobrova, V.V.Propisnova, T.Yu.Kolodyezna	
Анализ состояния внедрения протоколов провизора (фармацевта) в практическую деятельность аптечных учреждений Украины / Е.Н.Лищишина, Е.А.Шилкина, В.Е.Доброва, В.В.Прописнова, Т.Ю.Колодезная	

РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ / Н.В.Давішня, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко.....	17
The rational therapy of osteoarthritis: prospects of using combined chondroprotectors in a topical dosage forms / N.V.Davishnia, I.A.Zupanets, S.K.Shebeko	
Рациональная терапия остеоартроза: перспективы применения комбинированных хондропротекторов в топических лекарственных формах / Н.В.Давишня, И.А.Зупанец, С.К.Шебеко	

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ”	22
------------------------------------------------------------------------------------	----

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

МОДЕЛЬ «ДЕРЕВО РІШЕНЬ» ПРИ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІЙ ОЦІНЦІ ХІРУРГІЧНОГО ТА ЕНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛІКУВАННЯ МОЗКОВОЇ АНЕВРИЗМИ / В.Георгієва, Зл.Димитрова, Єк.Петкова, К.Андреевска.....	24
The decision-tree model in pharmacoeconomic evaluation of surgical and endovascular treatment of cerebral aneurysm / V.Georgieva, Zl.Dimitrova, Ek.Petkova, K.Andreevska	
Модель «дерево решений» при фармакоэкономической оценке хирургического и эндоваскулярного лечения мозговой аневризмы / В.Георгієва, Зл.Димитрова, Е.Петкова, К.Андреевска	

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЯК МЕТОД ВИБОРУ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНО ОБҐРУНТОВАНОЇ СХЕМИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ / Т.І.Івко, Т.А.Германюк	30
Mathematical modeling as the method of choice of the pharmacoeconomically reasonable regimen of the combined therapy of type 2 diabetes / Т.І.Ivko, Т.А.Germanyuk	
Математическое моделирование как метод выбора фармакоэкономически обоснованной схемы комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа / Т.И.Ивко, Т.А.Германюк	

ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА ПРИЗНАЧЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ / І.М.Клиш, Ю.С.Забигайло	37
The expert assessment of drug prescription for pharmacotherapy of thyroid diseases / I.M.Klishch, Yu.S.Zabihaylo	
Экспертная оценка назначения препаратов для фармакотерапии заболеваний щитовидной железы / И.Н.Клиш, Ю.С.Забигайло	

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

THE STUDY OF THE SAFETY PROFILE OF “ALTSINARA” DRUG UNDER THE CONDITIONS OF ACUTE TOXICITY MODELING / A.Tattis, I.A.Zupanets, I.A.Otrishko, Ie.F.Grintsov	44
Вивчення безпеки препарату «Альцинара» за умов моделювання гострої токсичності / А.Таттіс, І.А.Зупанець, І.А.Отришко, Є.Ф.Грінцов	
Изучение безопасности препарата «Альцинара» в условиях моделирования острой токсичности / А.Таттис, И.А.Зупанец, И.А.Отришко, Е.Ф.Гринцов	
РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРЕПАРАТА МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ / Е.П.Безуглая, А.Н.Ляпунов, В.В.Либина, И.Н.Орлова, И.В.Кудрис	48
Development of the composition of meloxicam gel based on the results of biopharmaceutical studies / О.Р.Безугла, О.М.Ляпунов, В.В.Либина, І.М.Орлова, І.В.Кудрис	
Розробка складу препарату мелоксикам гель на підставі результатів біофармацевтичних досліджень / О.П.Безугла, О.М.Ляпунов, В.В.Лібіна, І.М.Орлова, І.В.Кудріс	
ВПЛИВ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ НАСТОЙКИ «КАСДЕНТ» НА ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ / І.В.Стефанів, Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова	56
The effect of “Casdent” dental tincture on the course of generalized periodontitis in rats / I.V.Stephaniv, L.V.Iakovlieva, S.A.Hraschenkova	
Влияние стоматологической настойки «Касдент» на течение генерализованного пародонтита у крыс / И.В.Стефанив, Л.В.Яковлева, С.А.Гращенкова	

Літературні редактори О.Ю.Гурко
А.Л.Краснікова
Комп'ютерна верстка О.М.Білинська

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет,
редакція журналу “Клінічна фармація”. Тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@nuph.edu.ua
Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 40701; для підприємств — 40702

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ №13192-2076ПР від 14.09.2007 р.

Підписано до друку 10.09.2015 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.