

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

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2014 – том 18, №1

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.Зборовський (Россия), А.Б.Зіменковський, І.А.Зупанець (**головний редактор**), В.М.Коваленко, А.А.Котвіцька, О.М.Котенко (*директор видавництва*), 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, М.Hartmann (Germany), 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.Гризодуб, Л.О.Громов, І.Б.Демченко, Н.В.Дєдух, 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.Свінціцький, В.О.Усенко, М.Б.Шегедин, М.І.Яблучанський, О.О.Яковлева

В черговому номері журналу представлені матеріали VI науково-практичної конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан і перспективи розвитку», яка відбулась 22 листопада 2013 року на базі кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету. Наведені підходи фармакоекономічного аналізу і використання його результатів з метою обґрунтування вибору препаратів для раціональної фармакотерапії різних захворювань, методології фармацевтичного забезпечення населення в умовах реорганізації системи охорони здоров'я України. Представлені оригінальні статті з висвітлення перспектив розробки біосимілярів в Україні, аналізу ризиків втрати якості даних у клінічному випробуванні. Наведені матеріали з доклінічних досліджень 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 №7 від 13.02.2014 р.)

Журнал «Клінічна фармація» включений до затвердженого ВАК України переліку видань з фармацевтичних та медичних наук для опублікування результатів дисертаційних робіт (Бюлетень ВАК України, №11, 2009)

Клінічна фармакологія та фармакотерапія



УДК 661.12:658.562:615.07

АНАЛІЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РИЗИКІВ ВТРАТИ ЯКОСТІ ДАНИХ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ

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

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: клінічне випробування; управління даними; фактор ризику; управління ризиками; якість даних

ANALYSIS AND STUDY OF THE DATA QUALITY LOSS RISK IN CLINICAL TRIALS

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

National University of Pharmacy

Key words: clinical trials; data management; risk factor; risk management; data quality

The study of risk is essential to the proper planning of clinical trials (CT). At the same time analysis of information concerning possible inconsistencies is done; it allows to develop a corresponding programme of actions, take steps to minimize them and introduce a framework for further implementation of the risk management concept for quality. In order to identify the factors, which may adversely affect the quality of the CT data, 12 basic factors have been identified and analyzed. They may affect the risk of inconsistencies when registering and analyzing the data in CT, as well as the quality of the study as a whole. The analysis of the composition of the experts group by the basic parameters has been carried out and the assessment of the significance of the influence of 12 basic factors in the whole group and in the sub-groups of experts distributed according to the experience of participation in clinical trials has been conducted. For expert assessment of basic factors impact the questionnaire has been developed; it includes characteristics of qualifications and the experience of experts interviewed and special issues in the risk assessment. For further analysis of these factors and determination of the probability of occurrence of the possible inconsistencies risks when registering and processing the data in CT it is necessary to distribute the experts into the subgroups mentioned above. It allows to achieve a high level of the intra-group consistency of experts and receive a comprehensive assessment of the relationship of 12 influencing factors and possible risks. Taking into account the level of competence and experience of the experts who participated in the clinical trials, the evaluations of this sub-group expert are of the most interest to our study and it should be the subject of further analysis.

Клінічне вивчення властивостей нового лікарського засобу (ЛЗ) є найбільш тривалою, складною та відповідальною складовою циклу розробки та створення препарату [1, 5]. В умовах значного рівня конкуренції серед фармацевтичних компаній та високих вимог стосовно якості нових ЛЗ з боку регуляторних органів питання забезпечення якості клінічного випробування (КВ) набувають особливої значущості [6, 10].

Метою проведення клінічного випробування є отримання даних, які є науковим доказом ефективності та безпеки досліджуваного препарату, а також дозволяють оцінити економічну та соціальну доцільність його впровадження на фармацевтичний ринок [5, 6]. Остаточні результати, наведені у заключному звіті про проведення КВ, служать підґрунтям для прий-

няття рішення Державним експертним центром МОЗ України щодо дозволу на реєстрацію ЛЗ та можуть впливати й на інші дослідження після їх широкої публікації у відповідних виданнях та включення у систематичні огляди. Зважаючи на це, забезпечення достовірності результатів КВ є особливо важливим та актуальним аспектом управління якістю КВ та потребує впровадження у діяльність сторін, залучених до проведення випробування, методологічних підходів, адаптованих до сучасних вимог управління якістю та реалій функціонування фармацевтичного ринку, одним із яких є концепція менеджменту ризику [1, 2].

Згідно із настановою ІСН Q9 «Управління ризиками для якості» найпершим етапом ризикорієнтованого менеджменту є оцінка можливих ризиків, яка

починається з їх ідентифікації [7]. Виявлення ризиків має важливе значення при належному плануванні КВ, тому що при цьому здійснюється аналіз інформації стосовно можливих невідповідностей, що дозволяє розробити відповідну програму дій та вжити заходів для їх мінімізації і запровадити основу для подальшої реалізації концепції управління ризиками для якості.

Важливим аспектом ідентифікації ризиків є виявлення та аналіз факторів, що можуть призвести до виникнення ризикової ситуації, негативно вплинути на якість та потребують особливої уваги при здійсненні контролю їх дії [7]. Однак, зважаючи на комплексний характер КВ, проведення якого передбачає залучення та взаємодію декількох сторін-організацій, значної кількості персоналу, отримання та роботу з великими об'ємами інформації, виявлення та контроль впливу факторів ризику, які неминуче чи-

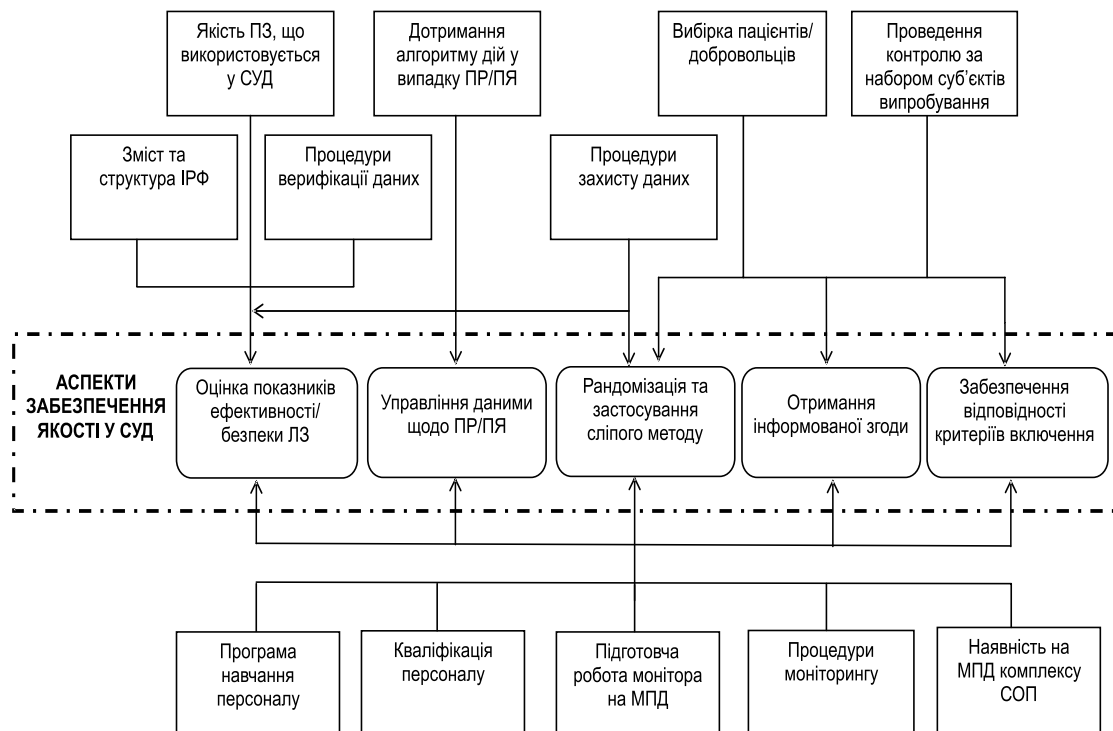


Рис. 1. Вплив факторів ризику на базові аспекти забезпечення якості у клінічному випробуванні

нять вплив на якість даних КВ, стає складною задачею.

Метою даної статті є дослідження та виявлення факторів, які потенційно можуть негативно вплинути на якість даних КВ, аналіз причин їх виникнення і характер їх впливу, а також оцінка значущості цього впливу для якості даних за допомогою методу експертних оцінок.

Матеріали та методи

Під час дослідження використовувались методи абстракції, логічного та системно-структурного аналізу. Також використовувався метод експертних оцінок із використанням ітераційної процедури уточнення групової оцінки, яка дозволяє враховувати рівень компетентності кожного з експертів, та непараметричні статистичні тести.

Оцінка ризиків як початковий етап процесу управління ризиками в системі управління клінічними даними (СУД) вимагає проведення глибокого детального аналізу інформації, під час якого команда дослідників вирішує ряд чітко визначених

питань стосовно того, які саме негативні події можуть статися, їх прогнозованої вірогідності та ступеня наслідків їх негативної дії [3, 12, 13]. Першим етапом є ідентифікація ризиків, важливим аспектом якої є виявлення факторів, що можуть негативно вплинути на якість даних та аналіз цього впливу із подальшим визначенням ризиків в СУД у КВ.

Нами було проведено аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел, протоколів та дизайнів КВ [1, 2, 4, 5, 9-11], в результаті якого було визначено 5 ключових аспектів процесу управління даними, що характеризуються високою вірогідністю виникнення невідповідностей із подальшими негативними наслідками для якості даних:

- оцінка показників ефективності/безпеки досліджуваного ЛЗ;
- управління даними про побічні реакції/побічні явища (ПР/ПЯ);
- здійснення рандомізації та застосування сліпого методу;

- отримання інформованої згоди;
- забезпечення відповідності пацієнтів/добровольців критеріям включення.

На наш погляд у системі планування, організації та проведення КВ можна виділити 12 базових факторів, які безпосередньо впливають на ключові аспекти процесу управління даними (рис. 1) і потенційно можуть стати джерелом виникнення невідповідності обробки та аналізу даних, що негативно відображається на якості і достовірності результатів КВ в цілому.

Процес оцінки показників ефективності/безпеки ЛЗ безпосередньо залежить від належного забезпечення збору необхідних, визначених протоколом випробування даних із подальшою їх фіксацією в індивідуальній реєстраційній формі (ІРФ), зміст якої підлягає обробці та статистичному аналізу. Невідповідність структури та змісту ІРФ вимогам протоколу призводить до збору непотрібних даних або, навпаки, недоврачу-

вання важливої клінічної інформації, внаслідок чого оцінка показників ефективності/безпеки ЛЗ стає неадекватною. Крім того, аспект якості оцінки цих показників у СУД безпосередньо пов'язаний з процедурами верифікації даних на місці проведення дослідження (МПД) і використанням для обробки і аналізу даних валідованого програмного забезпечення (ПЗ) [3, 4, 14].

Фактори «програма навчання персоналу», «кваліфікація персоналу», «підготовча робота монітора на МПД», «процедури моніторингу», «наявність на МПД комплексу СОП» безпосередньо впливають на всі п'ять аспектів забезпечення якості клінічних даних на МПД.

Складним етапом, який характеризується високою вірогідністю виникнення ризику, є набір учасників КВ. При цьому важливе значення мають аспекти забезпечення відповідності пацієнтів/добровольців критеріям включення, отримання інформованої згоди, належний порядок проведення рандомізації та застосування сліпого методу. Враховуючи це, були виділені фактори «вибірка пацієнтів/добровольців» і «проведення контролю за набором суб'єктів», вплив яких на вищезазначені аспекти забезпечення якості клінічних даних потребує подальшого дослідження.

Можливість отримання недостовірних результатів КВ при реалізації процесів «рандомізації та застосування сліпого методу», «оцінки показників ефективності/безпеки ЛЗ», «управління даними щодо ПР/ПЯ» залежить від фактора «процедури захисту даних», який, на наш погляд, може обумовлювати ризик виникнення невідповідностей у цих напрямках.

Управління даними щодо ПР/ПЯ є важливим аспектом як забезпечення якості даних, так і захисту прав та здоров'я суб'єктів випробування, тому при плануванні КВ великої уваги потре-

бує розробка алгоритму дій з управління даними у випадку виникнення ПР/ПЯ [3, 5]. Цей алгоритм має бути не тільки складовою системи управління даними щодо ПР/ПЯ, а також детально описувати порядок внесення інформації про негативний вплив ЛЗ у базу даних, порядок звітності та інформування відповідних регуляторних органів про їх виникнення, має обумовлювати процедуру прийняття рішень щодо змін призначеної схеми дозування ЛЗ та подальшої участі пацієнтів/добровольців із ПР/ПЯ у випробуванні. Належне функціонування цього алгоритму повинно запобігти виникненню помилок та невірної оцінки показників ефективності/безпеки ЛЗ внаслідок несвоєчасного виявлення ПР/ПЯ та участі у КВ пацієнтів/добровольців, що підлягають виключенню.

Проведений аналіз взаємозв'язку дії виділених 12 факторів впливу та можливості виникнення невідповідностей відносно п'яти базових аспектів якості у СУД вказує на необхідність оцінки значущості негативного впливу цих факторів на якість даних КВ і відокремлення з них найбільш важливих, які потребують чіткого контролю під час планування та проведення КВ.

Для цього дослідження нами була розроблена анкета, що складалася із паспортної та спеціальної частини. У паспортній частині анкети експертам ставилися питання стосовно віку, освіти, вченого ступеня та наукового звання, досвіду та стажу роботи у КВ, кількості КВ, у яких експерти брали участь, та функцій, які при цьому виконували. Спеціальна частина анкети складалася з переліку 12 факторів, розбитих на складові підпункти (табл.), вплив яких на ризик виникнення невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ експертам пропонувалося оцінити за

5 бальною шкалою від «0» – зовсім не впливає на якість клінічних даних до «5» – впливає у значній мірі.

За допомогою розробленої анкети було проведено анкетування, у якому взяли участь 49 експертів. Аналіз першої частини анкети показав, що більшість з опитуваних експертів (89,80%) має медичну освіту та досвід щодо участі у КВ (73,47%). Найбільша частина експертної групи при цьому є лікарями-дослідниками (46,94%), відповідальними дослідниками є 8,16%, координаторами дослідження – 14,29%, керівниками дослідницької бази – 2,04%, функції монітора виконують 2,04% експертів. За досвідом роботи у КВ експерти розподілились на наступні групи: до 2 років досвіду (18,37%), 2-3 роки (4,08%), 3-5 років (16,33%), 5-10 років (30,61%) та експерти із стажем роботи у КВ більше 10 років (4,08%). Склад групи експертів із досвідом роботи у КВ було проаналізовано за кількістю КВ, у яких вони брали участь: 18,37% брали участь у 1-2 випробуваннях, 28,55% – у 3-5 КВ, 22,45% – до 6-10 КВ та 2,04% – у 11-15 КВ, і така ж кількість експертів вказала на більше 15 КВ відповідно у своєму стажі роботи.

Враховуючи можливість розширення опитаної групи експертів, було досліджено вплив на їх думку анкетно-кваліфікаційних характеристик, визначених у паспортній частині анкети. За результатами статистичного непараметричного аналізу (тест Крускала-Уолліса) результатів анкетування було встановлено, що у найбільшій мірі на відповіді експертів вплинула така характеристика, як «досвід роботи у КВ» – статистично значимий вплив спостерігається при оцінці експертами 7 факторів із 44 ($p < p\text{-level} = 0,05$). Також оцінки експертів відрізнялись залежно від стажу роботи у КВ (для 4 факторів $p < p\text{-level} = 0,05$), кількості КВ, у яких бра-

Таблиця

Спеціальна частина анкети

№ п/п	Фактори впливу		Вірогідний ризик
1	2		3
1	Зміст та структура індивідуальної реєстраційної форми (Б1)	a. кількість сторінок	Занадто велика кількість сторінок ІРФ є громіздкою та ускладнює її заповнення
		b. кількість інформаційних полів на одній сторінці	Велика кількість інформаційних полів перевантажує сторінку ІРФ, ускладнюючи внесення даних
		c. тип носія (паперовий чи електронний)	Збір даних за допомогою паперових ІРФ є трудомістким та супроводжується високим рівнем помилковості
		d. кількість вимірюваних параметрів	Значний перелік параметрів, що вимірюються при КВ, ускладнює процес збору даних та є причиною виникнення помилок
		e. повнота відображення вимог протоколу	Недостатнє урахування вимог протоколу при розробці ІРФ призводить до збору великого об'єму зайвих даних
2	Наявність на МПД комплексу СОП (Б2)	a. доступність та простота викладення	СОП на МПД не використовуються персоналом внаслідок їх незрозумілості та складності
		b. детальність	СОП на МПД не використовуються персоналом внаслідок їх зайвої/недостатньої детальності
3	Програма навчання персоналу (Б3)	a. періодичність	Персонал МПД недостатньо кваліфікований та компетентний внаслідок недостатньої кількості та частоти проведення освітніх заходів
		b. детальність	Зміст навчальних програм для персоналу є поверховим та не надає необхідного обсягу інформації
		c. наявність спеціалізованих курсів	Відсутність курсів, що поглиблено розглядають вузьке коло питань, негативно впливають на рівень кваліфікації персоналу
4	Якість програмного забезпечення, яке використовується на МПД (Б4)	a. структура та можливості бази даних	Невідповідність бази даних вимогам випробування призводить до збору недостатньої кількості даних, значного рівня втрати необхідних даних
		b. забезпечення належного зберігання інформації	Недоліки систем зберігання інформації стають причиною втрати даних
		c. можливість швидкої передачі даних	Низький рівень якості ПЗ затримує передачу даних, що стає причиною помилок
5	Вибірка пацієнтів/добровольців (Б5)	a. кількість суб'єктів випробування	Недостатній об'єм вибірки не забезпечує статистичну достовірність результатів КВ
		b. відповідність критеріям включення	Невідповідність суб'єктів КВ критеріям включення призводить до отримання недостовірних даних
6	Кваліфікація персоналу (Б6)	a. володіння інструментальними методиками	Неправильна оцінка показників ефективності/безпеки ЛЗ
		b. дотримання графіка виконання вимірювань	Отримання недостовірних значень показників ефективності/безпеки ЛЗ
		c. акуратність при заповненні ІРФ	Нерозбірливе заповнення ІРФ призводить до помилок при введенні даних до СУД
		d. дотримання медичної етики	Порушення принципів медичної етики провокує виникнення негативного відношення пацієнтів до КВ, що впливає на комплаєнс, точність оцінки суб'єктивних показників стану пацієнта
		e. професійна компетентність	Низький рівень компетентності лікаря призводить до помилкової оцінки стану пацієнта та отримання недостовірних даних

Продовження табл.

1	2	3	
7	Процедури верифікації даних (Б7)	a. виявлення невідповідностей у заповнених ІРФ	Неналежний порядок проведення та обсяг процедур верифікації підвищує кількість помилок
		b. контроль внесення даних у базу даних	Нездійснення належного контролю при внесенні даних підвищує рівень помилок та знижує якість результатів КВ
		c. поточна перевірка бази даних	Внаслідок неналежного рівня перевірки БД помилкові значення залишаються невиявленими
		d. робота системи відстеження змін у базі даних	Неправильне внесення даних у БД
8	Процедури захисту даних (Б8)	a. фізичний захист приміщень	Порушення правил захисту приміщень може призвести до знищення даних
		b. забезпечення комп'ютерної безпеки	Неналежний рівень організації комп'ютерної безпеки може стати причиною фальсифікації даних, порушення конфіденційності
		c. контроль доступу до баз даних	Несанкціонований доступ до БД не уповноважених осіб може стати причиною фальсифікації даних
		d. кодування конфіденційної інформації	Неправильне кодування призводить до помилок або втрати даних
9	Дотримання алгоритму дій у випадку виникнення побічної реакції/побічного явища (Б9)	a. своєчасне виявлення	Несвоєчасне виявлення ПР/ПЯ призводить до невірної оцінки показників ефективності/безпеки
		b. корегування курсу лікування/відміна препарату	Призначення неправильної дози ЛЗ робить недостовірною оцінку показників ефективності/безпеки ЛЗ
		c. належне інформування та звітність	Невчасне інформування про ПР/ПЯ призводить до участі у випробуванні пацієнтів, які мають бути виключені, що знижує достовірність даних
10	Проведення контролю за набором суб'єктів випробування (Б10)	a. дата включення до КВ	Порушення термінів включення пацієнтів та отримання недостовірних значень показників ефективності/безпеки ЛЗ
		b. терміни включення суб'єктів випробування	Порушення термінів включення у суб'єктів КВ впливає на хід КВ та розклад отримання даних, що негативно впливає на результати їх аналізу
		c. дотримання процедури рандомізації	Неналежний порядок проведення процедури рандомізації призводить до статистичної достовірності даних КВ
11	Підготовча робота монітора на МПД (Б11)	a. оцінка можливостей МПД	Неможливість залучити до КВ необхідної кількості учасників призводить до отримання недостовірних даних, порушення графіка проведення дослідження
		b. обговорення з дослідником протоколу випробування	Недотримання вимог протоколу при здійсненні процедур отримання даних може стати причиною їх помилковості
		c. інформування про порядок поведінки із досліджуваним препаратом	Порушення порядку зберігання ЛЗ призводить до втрати ним властивостей і неправильної оцінки показників ефективності/безпеки
12	Процедури моніторингу (Б12)	a. перевірка якості заповнення ІРФ	Високий рівень помилкових значень у ІРФ
		b. перевірка документації випробування	Наявність незаповненої первинної документації, що свідчить про отримання недостовірних даних
		c. контроль обігу досліджуваного препарату	Неналежний облік досліджуваного ЛЗ може призвести до фальсифікації даних внаслідок його неправомірного використання
		d. перевірка порушень та відхилень від протоколу	Недотримання вимог протоколу при здійсненні процедур отримання даних може стати причиною їх помилковості

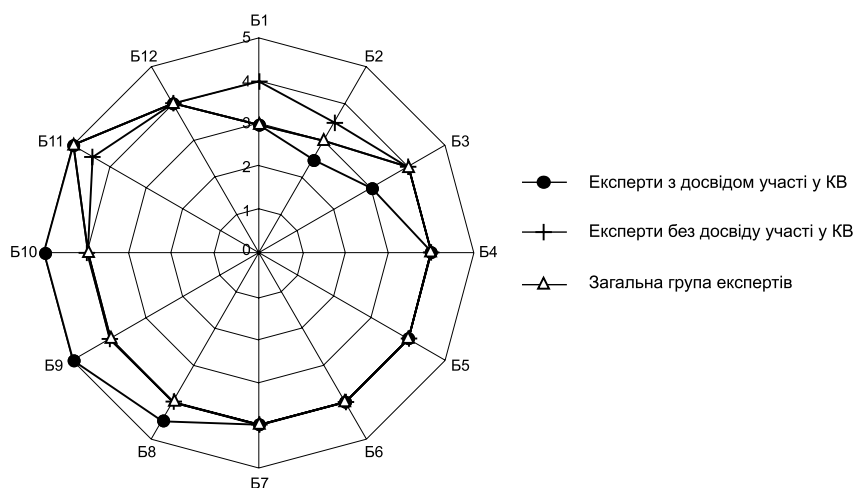


Рис. 2. Радари порівняння оцінок впливу 12 факторів на ризик виникнення невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ

ли участь (для 3 факторів $p < p\text{-level}=0,05$), та віку (для 3 факторів $p < p\text{-level}=0,05$). Найменш впливовою на відповіді експертів характеристикою виявились функції експертів у КВ (для 2 факторів $p < p\text{-level}=0,05$) та науковий ступінь (для 1 фактора $p < p\text{-level}=0,05$). Інші анкетні характеристики експертної групи не чинили статистично значимого впливу на оцінку фахівцями факторів впливу на ризик втрати якості даних у КВ.

На базі проведеного аналізу було вирішено зробити групову експертну оцінку значущості 12 факторів впливу для всієї експертної групи, розшарувати цю групу на дві: перша – ті експерти, які не мають досвіду участі у КВ, а друга – експерти із досвідом роботи у КВ, а також провести дослідження значущості вищезазначених факторів впливу в кожній з них. Ра-

дари порівняння цих трьох групових експертних оцінок факторів впливу показані на рис. 2.

Аналіз цих радарів показує, що фактори «дотримання алгоритму дій у випадку виникнення ПР/ПЯ» (Б9), «проведення контролю за набором суб'єктів випробування» (Б10), «підготовка робота монітора на МПД» (Б11) і «процедури захисту даних» (Б8) визначені групою експертів із досвідом участі у КВ як ті, що найбільше впливають на ризик виникнення невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ. В той же час експерти, які не мають досвіду участі у КВ, дали усім 12 факторам майже однакову усереднену оцінку, що приводить до зміщення цих оцінок при узагальненні думки усіх експертів.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження були визначе-

ні і проаналізовані 12 базових факторів, що можуть негативно вплинути на ризик виникнення невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ і на якість усього дослідження в цілому, та проведено їх деталізацію із виділенням складових блоків елементів.

2. Для проведення експертної оцінки можливого впливу базових факторів було розроблено анкету, яка включала в себе характеристики кваліфікації та досвіду опитуваних і спеціальні питання щодо оцінки ризиків.

3. Проведено аналіз складу групи експертів за основними показниками та здійснено оцінку значущості впливу 12 базових факторів у всій групі та підгрупах експертів, розподілених за досвідом участі у КВ.

4. Вважаємо, що для проведення подальшого аналізу цих факторів і визначення імовірності виникнення ризиків можливих невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ необхідно розподілити експертів на вищезазначені підгрупи. Це дозволить досягти найвищого рівня внутрішньогрупової узгодженості експертів та отримати всебічну оцінку взаємозв'язку 12 факторів впливу і можливих ризиків. Враховуючи рівень компетентності та досвідченості експертів із досвідом участі у КВ, оцінки цієї підгрупи експертів становлять найбільший інтерес для нашого дослідження та мають стати предметом подальшого аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2011. – Вип. 3 (17). – С. 17-22.
2. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Клінічна фармація.* – 2011. – Т. 15, №4. – С. 18-20.
3. Добрава В.Є., Зупанець І.А., Мороз А. М. та ін. *Методологічні принципи організації системи управління даними у клінічних випробуваннях: Метод. рекомендації.* – Х.: ФОП Петров В.В., 2012. – 36 с.
4. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації.* – 2013. – Вип. 1 (27). – С. 15-16.
5. 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.

6. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика.* – К., 2009. – 67 с.
7. *Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості.* – К., 2011. – 26 с.
8. *Alemayehu D., Alvir J., Chappell P.B., Knirsch Ch.A // Applied Clinical Trials.* – 2012. – Vol. 5. – P. 15-16.
9. *Brosteanu O., Houben P., Ihrig K. et al. // Clinical Trials.* – 2009. – Vol. 6. – P. 585-596.
10. *Djali S., Janssens S., Yper S. // Drug Information J.* – 2010. – Vol. 44. – P. 359-373.
11. *Gregg H. Claycamp // Drug Information J.* – 2007. – Vol. 41. – P. 353-367.
12. *Nielsen E., Hyder DeAnn, Deng Ch. // Drug Information J.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1-8.
13. *Sax A., Keegan M., White D., Turner JR. // J. for Clinical Studies.* – 2012. – Vol. 4 (5). – P. 26-33.
14. *Tantsyura V., Grimes I., Mitchel J. et al. // Drug Information J.* – 2010. – Vol. 44. – P. 745-756.

АНАЛІЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РИЗИКІВ ВТРАТИ ЯКОСТІ ДАНИХ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ

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

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: клінічне випробування; управління даними; фактор ризику; управління ризиками; якість даних

Виявлення ризиків має важливе значення при належному плануванні клінічного випробування (КВ), тому що цьому здійснюється аналіз інформації стосовно можливих невідповідностей, що дозволяє розробити відповідну програму дій та вжити заходів для їх мінімізації і запровадити основу для подальшої реалізації концепції управління ризиками для якості. З метою виявлення факторів, які потенційно можуть негативно вплинути на якість даних КВ, було проведено дослідження, в результаті якого визначені і проаналізовані 12 базових факторів, що можуть негативно вплинути на ризик виникнення невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ і на якість усього дослідження в цілому, та проведено їх деталізацію із виділенням складових блоків елементів. Для проведення експертної оцінки можливого впливу базових факторів розроблено анкету, яка включала в себе характеристики кваліфікації та досвіду опитуваних і спеціальні питання щодо оцінки ризиків. Проведено аналіз складу групи експертів за основними показниками та здійснено оцінку значущості впливу 12 базових факторів у всій групі та підгрупах експертів, розподілених за досвідом участі у КВ. Вважаємо, що для проведення подальшого аналізу цих факторів і визначення імовірності виникнення ризиків можливих невідповідностей при реєстрації та аналізі даних у КВ необхідно розподілити експертів на вищезазначені підгрупи. Це дозволить досягти найвищого рівня внутрішньогрупової узгодженості експертів та отримати всебічну оцінку взаємозв'язку 12 факторів впливу і можливих ризиків. Враховуючи рівень компетентності та досвідченості експертів із досвідом участі у КВ, оцінки цієї підгрупи експертів представляють найбільший інтерес для нашого дослідження та мають стати предметом подальшого аналізу.

АНАЛИЗ И ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ ПОТЕРИ КАЧЕСТВА ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В.Е.Доброва, Е.А.Зупанец, К.Л.Ратушная

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: клиническое исследование; управление данными; фактор риска; управление рисками; качество данных

Изучение рисков имеет важное значение для осуществления надлежащего планирования клинического исследования (КИ). При этом осуществляется анализ информации о возможных несоответствиях, позволяющий разработать соответствующую программу действий, принять меры для их минимизации и ввести основу для дальнейшей реализации концепции управления рисками для качества. С целью выявления факторов, которые могут отрицательно повлиять на качество данных КИ, были определены и проанализированы 12 базовых факторов, которые могут негативно повлиять на риск возникновения несоответствий при регистрации и анализе данных в КИ, а также на качество всего исследования в целом. Проведено их деталізацію с выделением составляющих блоков элементов. Для проведения экспертной оценки возможного влияния базовых факторов разработана анкета, включающая в себя характеристики квалификации и опыта опрашиваемых экспертов и специальные вопросы по оценке рисков. Проведен анализ состава группы экспертов по основным показателям, и осуществлена оценка значимости влияния 12 базовых факторов во всей группе и подгруппах экспертов, распределенных по опыту участия в КИ. Для проведения дальнейшего анализа этих факторов и определения вероятности возникновения рисков возможных несоответствий при регистрации и обработке данных в КИ необходимо распределить экспертов на вышеуказанные подгруппы. Это позволит достичь высокого уровня внутригрупповой согласованности экспертов и получить всестороннюю оценку взаимосвязи 12 факторов влияния и возможных рисков. Учитывая уровень компетентности и опыта работы экспертов, участвовавших в КИ, оценки этой подгруппы экспертов представляют наибольший интерес для нашего исследования и должны стать предметом дальнейшего анализа.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

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

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 615.038

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ І КЛІНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БІОСИМІЛЯРІВ В УКРАЇНІ

О.В.Посилкіна, О.В.Літвінова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: біотехнологічний препарат; біосиміляр; фармаконагляд; імуногенність

PROSPECTS FOR DEVELOPMENT AND CLINICAL USE OF BIOSIMILARS IN UKRAINE

O.V. Posylkina, O.V. Litvinova

National University of Pharmacy

Key words: biopharmaceuticals; biosimilar; pharmacovigilance; immunogenicity

The concepts of a biopharmaceutical drug and a biosimilar have been described. Commercial advantages of the biosimilars use have been shown, expiration of terms of patents for a number of biopharmaceuticals is reported. The basic requirements of EMEA to research of biosimilars containing G-CSF (filgrastim) and epoetin are given. The analysis of key moments of biosimilars application such as pre-clinical and clinical studies, immunogenicity, use of trade mark, effective pharmacovigilance has been conducted. It has been noted that in the European Union, pharmaceutical companies must submit a risk-management plan to the agency at the time of application for a marketing authorization of new active pharmaceutical ingredients and biosimilars. The analysis conducted has revealed a significant price affordability of biosimilars manufactured by domestic pharmaceutical companies compared to the original drugs. There are pharmaceutical companies that can provide a full cycle of biosimilar manufacture in Ukraine. Introduction into production of highly effective and safe domestic biosimilars for the treatment of priority diseases (diabetes, anemia, cancer pathology, immunopathology) will allow to increase competitiveness and persistent development of domestic pharmaceutical companies. Among the most serious problems in manufacture and consumption of biosimilars in Ukraine there are the lack of funding, the absence of drug reimbursement of the cost to the public and others. It has been emphasized that the results of pre-clinical and clinical studies must show the equivalence of pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of a biosimilar to the original drug, equivalence of its therapeutic efficiency, safety profile, tolerance in relation to the original drug. The final evidence of biosimilar characteristics will be provided by strict pharmacovigilance.

На теперішній час одними з найбільш вживаних у клінічній медицині препаратів є біотехнологічні лікарські засоби (БТЛЗ): інсуліни та їх аналоги, гормон росту, еритропоєтин, гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник, низькомолекулярні гепарини, вакцини, моноклональні антитіла [2].

У зарубіжній літературі немає єдиного універсального визначення терміну «біотехнологічний препарат». Залежно від контексту (наукового, регуляторного, правового) застосовуються різні визначення. Так, біологічні лікарські засоби (ЛЗ) за визначенням Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМЕА – European Medicines Agency) – це імунобіологічні лікарські засоби, вироблені з використанням біотехнологічних процесів із застосуванням:

- технології рекомбінантної ДНК;

- методу контрольованої експресії генів, що кодують вироблення біологічно активних білків;
- методу гібриду та моноклональних антитіл, а також генотерапевтичних і соматотерапевтичних ЛЗ [3].

Біосиміляр (biosimilar) згідно з Директивою 2003/63/ЄС [13] – це біотехнологічний ЛЗ, схожий з виробленим вперше (оригінальним) ЛЗ і представлений на реєстрацію після закінчення терміну дії патента оригінального ЛЗ («similar biological medicinal product»). У США Food and Drug Administration такі біотехнологічні ЛЗ називає «follow-on protein products» – тобто препарати, які подібні до білкових ЛЗ.

Зі збільшенням числа захворювань зростання вартості їх лікування стає неминучим. У зв'язку з вказаним Євросоюз пропонує використовувати препара-

ти-biosimilar, що дозволяє суттєво зменшити вартість курсу лікування за багатьма нозологіями.

Метою роботи є аналіз ризиків і перспектив використання біосимілярів в ЄС і Україні.

Матеріали та методи

Дослідження проводилися з використанням баз даних у мережі Інтернет: Адміністрації з контролю за ліками і харчовими продуктами (<http://www.fda.gov>), Європейського агентства з лікарських засобів (<http://www.ema.europa.eu>), ДП «Державний експертний центр» МОЗ України (www.pharma-center.kiev.ua), тижневика «Аптека» (www.apteka.ua).

Результати та їх обговорення

Складні біотехнології обумовлюють високу вартість лікування відповідними препаратами. У табл. 1 наведена середньорічна вартість лікування окремими біотехнологічними препаратами [11].

Таблиця 1

Середньорічна вартість лікування біотехнологічними препаратами

Субстанція, найменування препарату, виробник	Показання	Середньорічна вартість курсу лікування, дол. США
Etanercept (Enbrel, Amgen and Wyeth)	Ревматоїдний артрит	26247
Trastuzumab (Herceptin, Genentech)	Рак молочної залози	37180
Interferon beta-1a (Rebif, EMD Serono and Pfizer)	Розсіяний склероз	39505
Adalimumab (Humira, Abbott)	Ревматоїдний артрит і хвороба Крона	50933*
Imatinib (Gleevec, Novartis)	Лейкемія і гастроінтестинальна стромальна пухлина	56424*
Epoetin alfa (Erogen, Amgen)	Анемія і хронічна ниркова недостатність	8447
Imiglucerase (Cerezyme, Genzyme)	Хвороба Гоше	200000

Примітка. * – вартість лікування хвороби Крона та гастроінтестинальної стромальної пухлини

З іншого боку, наступні 5-7 років є дуже важливими для багатьох фармацевтичних компаній, оскільки закінчується термін дії патентів на цілу низку зарубіжних біотехнологічних препаратів (табл. 2), тому робота в сегменті біосимілярів забезпечує конкурентні переваги і можливість одержати значний прибуток [11].

Слід зазначити, що вартість біосимілярів значно нижча, ніж оригінальних біопрепаратів, що робить їх більш доступними за ціною для населення. Так, у табл. 3 наведені деякі біосиміляри вітчизняного виробництва ВАТ «Фармак» та їх цінові переваги порівняно з оригінальними препаратами згідно з даними тижневика «Аптека» [14].

При виробництві біоподібних препаратів необхідний контроль за їх відповідністю оригінальним біотехнологічним препаратам, доведення їх безпеки, біоеквівалентності, якості активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), визначення методів синтезу АФІ, характеристик допоміжних речовин та упаковок.

Так, одним з перших негативних уроків щодо біотехнологічних препаратів був випадок з препаратом «Епрекс», який містить erythropoietin alpha, компанії «Johnson & Johnson/Ortho-Biotech». Так, оригінальний пре-

парат як стабілізатор включав людський сироватковий альбумін. Цей інгредієнт розглядався регуляторними органами ЄС як такий, що може сприяти передачі «коров'ячого сказу». У зв'язку з вказаним у 1998 р. в Європі людський сироватковий альбумін був замінений на суміш полісорбату-80 та гліцину. У подальші 4 роки застосування модифікованої форми Епрексу викликало повну червоноклітинну анемію у 250 осіб, тоді як до 1998 р. були відомі тільки 3 випадки розвитку цього захворювання. Фахівці виділяють наступні чинники, які могли вплинути на імуногенність цього препарату [12]:

- утворення міцел, які пов'язані з еритропоетином;
- наявність крапель силікону в заздалегідь заповнених шприцах;
- присутність продуктів вилуговування з гумових пробок.

Інший широко відомий випадок стосовно негативного досвіду використання біосимілярів: реєстраційне дос'є індійської фармацевтичної компанії «Marvel» на 3 інсуліни було відхилене ЕМЕА у зв'язку з недостатніми даними щодо структурної аналогічності, розбіжностями за фармакокінетикою [9].

У 2010 р. при реєстрації 18 біосимілярів ЕМЕА відхилило заявку на реєстрацію біоанало-

га інтерферону альфа компанії «Bio partners».

Таким чином, висока молекулярна маса біоподібного препарату, його гетерогенність і зміна методів синтезу можуть бути причиною отримання препарату, який відрізняється за своїми властивостями від оригінального БТЛЗ. До чинників, які обумовлюють складність відтворення біосимілярів, також відносять: чистоту АФІ, вміст побічних продуктів, ізомерів, продуктів деградації, багатостадійність і високу наукоємність виробництва.

Згідно з вимогами ЕМЕА для того, щоб продемонструвати подібність між біосиміляром та оригінальним продуктом, необхідно додержуватися наступних принципів фармацевтичної розробки. При доклінічній розробці необхідно підтвердити режим дозування за допомогою адекватного фармакокінетичного дослідження, довести фармакодинамічні характеристики та профіль безпеки ЛЗ за допомогою адекватної токсикологічної програми. При клінічній розробці необхідно підтвердити клінічну порівняльну фармакокінетику, безпеку та ефективність БТЛЗ у процесі виконання клінічної програми. Так, у табл. 4 наведені основні вимоги ЕМЕА відносно дослідження біосимілярів, які містять G-CSF (filgrastim) та epoetin [7, 10].

Таблиця 2

Терміни дії патентів на біотехнологічні препарати

Закінчення терміну дії патента		Препарат, виробник	Тип субстанції	Обсяги продажів, млрд дол. США
США	ЄС			
*	*	Prevnar/Prevenar (pneumococcal conjugate vaccine, Wyeth)	Вакцина	2.72
*	*	Actrapid/Insulatard/Mixtard/Novolin (human insulin, Novo Nordisk)	Інсулін	2.33
*	*	Avonex (interferon beta-1a, Biogen Idec)	Інтерферон	2.20
*	*	Rebif (interferon beta-1a, Merck KGaA)	Інтерферон	1.94
*	*	NeoRecormon/Epogin (epoetin beta, Roche)	Еритропоетин	1.68
*	*	Betaferon/Betaseron (interferon beta-1b, Bayer)	Інтерферон	1.67
*	*	Pegasys (peginterferon alfa-2a, Roche)	Інтерферон	1.52
*	*	Genotropin/Nutropin (somatropin, Pfizer/Genentech/Roche/Ipsen)	Гормон росту	1.34
*	*	Humulin (human insulin, Eli Lilly)	Інсулін	1.06
*	2011	Lovenox (enoxaparin, Sanofi-Aventis)	Продукт гепарину	4.00
2009	2010	Enbrel (etanercept, Wyeth/Amgen)	AIFP	6.23
2010	2010	Aranesp/Nespo (darbepoetin alfa, Amgen/Kyowa Hakko Kirin)	Еритропоетин	3.58
2010	2014	Lantus (insulin glargine, Sanofi-Aventis)	Інсулін	3.58
2012	Expired	Epogen/Procrit/Epex/Erypo/Espo (epoetin alfa, Amgen/Johnson & Johnson/Kyowa Hakko Kirin)	Еритропоетин	5.07
2013	Expired	Neupogen/Gran (filgrastim, Amgen/Kyowa Hakko Kirin)	CSL и IL-2	1.48
2013	2010	Humalog and Humalog Mix (insulin lispro, Eli Lilly)	Інсулін	1.74
2014	2014	Remicade (infliximab, Johnson & Johnson/Schering-Plough/Mitsubishi Tanabe)	Моноклональне антитіло	6.21
2014	2014	Herceptin (trastuzumab, Genentech/Roche)	Моноклональне антитіло	4.72
2014	2014	NovoRapid/NovoLog and NovoMix/NovoLog Mix (insulin aspart, Novo Nordisk)	Інсулін	2.62
2015	2013	MabThera/Rituxan (rituximab, Genentech/Biogen Idec/Roche)	Моноклональне антитіло	5.49
2015	2015	Neulasta (pegfilgrastim, Amgen/Kyowa Hakko Kirin)	CSL и IL-2	3.45
2015	2015	Gardasil (human papillomavirus vaccine, Merck & Co/ Sanofi-Aventis/CSL)	Вакцина	2.47
2015	2015	Synagis (palivizumab, AstraZeneca)	Моноклональне антитіло	1.54
2015	2016	Erbitux (cetuximab, Eli Lilly/Bristol-Myers Squibb/Merck KGaA)	Моноклональне антитіло	1.57
2017	2018	Humira (adalimumab, Abbott)	Моноклональне антитіло	4.53
2017	2018	Lucentis (ranibizumab, Genentech/Roche/Novartis)	Моноклональне антитіло	1.78
2017	2019	Avastin (bevacizumab, Genentech/Roche)	Моноклональне антитіло	4.82

Примітка. * – термін дії патента закінчився

Представляють інтерес такі дані. В Європі на теперішній час існують наступні біосиміляри препарату Neupogen (granulocyte-colony stimulating factor – G-CSF): Biograstim (CT Arzneimittel GmbH), Filgrastim ratiopharm

(Ratiopharm GmbH), Ratiograstim (Ratiopharm GmbH), Tevagrastim (Teva Generics GmbH), Zarzio (Sandoz), Filgrastim HEXAL (Hexal), Nivestim (Hospira).

Систематизовані дані про їх еквівалентність оригінальному

препарату Neupogen наведені в табл. 5 [4-6, 8].

Слід зазначити, що в ЄС для подачі заявки на реєстрацію нових АФІ та біосимілярів необхідно надавати план управління ризиками [3].

Таблиця 3

Оцінка цінових переваг вітчизняних біосимілярів виробництва ВАТ «Фармак» у порівнянні з зарубіжними інноваційними препаратами

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ)	Назва препарату виробництва ВАТ «Фармак»	Коефіцієнт цінової переваги
Insulin (human)	Фармасулін Н	Хумулін «Lilly France», Франція = 1,69
Enoxaparin	Фленокс	Клексан, «Sanofi-Aventis», Франція = 1,70
Erythropoietin	Еповітан	Епрекс, Johnson & Johnson, США = 1,94

Проблеми безпеки застосування біосимілярів пов'язують з імуногенністю [1]. Сучасні аналітичні методи не дозволяють повністю передбачити біологічні властивості препарату. Імунна система може розпізнати зміни в продуктах, які не були виявлені аналітичними методами. Імуногенність БТЛЗ може призвести до серйозних клінічних наслідків. До чинників, які впливають на імуногенність, фахівці відносять структурні властивості (варіації в послідовності амінокислот, глікозилуванні), використані методи аналізу, забруднюючі речовини і домішки, склад, характер обробки си-

рої речовини, спосіб введення ЛЗ і його дозування, тривалість лікування, особливості пацієнта, інші чинники.

Крім того, для об'єктивного врахування інформації щодо побічних ефектів необхідне використання не МНН, а саме торговельної марки препарату, що дозволить чітко диференціювати біосиміляри та оригінальні ЛЗ. В ЄС не рекомендовано проводити заміну ЛЗ біосиміляра або оригінального біопрепарату під час лікування. Це сприяє більш об'єктивному відстежуванню їх клінічної ефективності [1].

В Україні існують фармацевтичні компанії, які можуть за-

безпечити повний цикл виробництва біосимілярів. Виробництво еквівалентних вітчизняних біосимілярів дозволить підвищити цінову доступність і знизити захворюваність, яка пов'язана з імунопатологіями, поліпшити якість життя хворих. Серед найбільш серйозних проблем у сфері виробництва та споживання біосимілярів в Україні спеціалісти виділяють недостатнє фінансування, відсутність системи відшкодування населенню вартості ЛЗ та інші [1].

При реєстрації препаратів біосимілярів оцінюється їх ефективність і безпека. Проте, слід зазначити обмежений термін

Таблиця 4

Резюме вимог ЕМЕА для схвалення біосимілярів G-CSF та epoetin

Етап досліджень	G-CSF	Epoetin
Доклінічні дослідження	Порівняльні доклінічні дослідження. 28 днів токсикологічних досліджень	Порівняльні доклінічні дослідження. 28 днів токсикологічних досліджень
Клінічні дослідження	Одноразова доза підшкірно та внутрішньовенно здоровим добровольцям. Абсолютне число нейтрофілів і CD34+ у здорових добровольців	Одноразова доза підшкірно та внутрішньовенно здоровим добровольцям. Включає фармакодинамічну оцінку (ретикулоцитів) у фармакокінетичних дослідженнях
Дослідження ефективності	Клінічне дослідження в двох групах (проти референтного препарату). Клінічне дослідження в трьох групах (проти референтного препарату та плацебо) на фоні нейтропенії, яка індукована хімотерапією. Фармакодинаміка у здорових добровольців	Подвійне сліпе рандомізоване дослідження в нефрології. Два шляхи введення (підшкірно та внутрішньовенно). Оцінка дози і рівня гемоглобіну
Екстраполяція	Так; результати еквівалентності при нейтропенії, яка індукована хімотерапією, дозволять екстраполювати на інші показання, якщо механізм дії однаковий	Так; результати еквівалентності при ренальній анемії дозволять поширювати на інші показання
Безпека	Оцінка побічних ефектів та імуногенності при нейтропенії, яка індукована хімотерапією. Продовжується протягом 6 місяців	Безпека при дослідженнях ефективності є адекватною для схвалення. 12-місячне порівняльне дослідження даних імуногенності
Постреєстраційні повідомлення	Специфічний моніторинг відсутності ефективності за екстрапольованими показаннями	Повна червоноклітинна анемія в групі пацієнтів за всіма показаннями (включаючи екстрапольовані дані)

Таблиця 5

**Систематизовані дані порівняльних досліджень біосимілярів
та оригінального препарату Neupogen**

Характеристики	Zarzio/filgrastim hexal	Biograstim/filgrastim ratiopharm/ratiograstim/ tevagrastim	Nivestim
Джерело	E. coli	E. coli	E. coli
Концентрація	30 МО/0.5 мл та 48 МО/0.5 мл	30 or 48 МО	120 мкг/0.2 мл, 300 мкг/0.5 мл та 480 мкг/0.5 мл
Доклінічні дослідження	6 первинних фармакодинамічних досліджень (4 in vitro); 3 токсикологічних дослідження (порівняльна токсичність при повторному введенні, токсикокінетика, місцева переносимість); вторинна фармакодинаміка не представлена	6 первинних фармакодинамічних досліджень (3 in vitro); 1 дослідження вторинної фармакодинаміки (in vitro); 3 дослідження безпеки; 2 доклінічних дослідження; 6 токсикологічних досліджень (токсичність при повторному введенні, непорівняльні дослідження)	Первинні фармакодинамічні дослідження (модель нейтропенії у щурів). Токсикологічні дослідження при повторних введеннях
Клінічні дослідження			
I фаза (PK/PD) досліджень	4 фармакодинамічних дослідження на здорових добровольцях	2 фармакодинамічних дослідження на здорових добровольцях	2 фармакодинамічних дослідження на здорових добровольцях
III фаза досліджень	1 неконтрольоване дослідження на пацієнтах з раком молочної залози	3 рандомізованих клінічних дослідження (пацієнти з раком молочної залози, легенів неходжкиновська лімфома)	1 рандомізоване клінічне дослідження (пацієнти з раком молочної залози)
Дані ефективності	Еквівалентний Neupogen	Еквівалентний Neupogen	Еквівалентний Neupogen
Дані безпеки	Еквівалентний Neupogen	Еквівалентний Neupogen	Еквівалентний Neupogen

оцінки ефективності, безпеки та імуногенності під час їх реєстрації. У зв'язку з вказаним фармаконаглядом за використанням препаратів біосимілярів повинен бути суворим і виявляти потенційні клінічні відмінності між біосиміляром і оригінальним препаратом. Клінічні випробування та ефективний фармаконагляд забезпечать остаточне підтвердження еквівалентності біосиміляра та оригінального препарату за ефективністю та безпекою. Таким чином, розробка вітчизняних біосимілярів є перспективною, але існують ризики відсутності доказовості їх клінічної ідентичності оригінальному ЛЗ.

ВИСНОВКИ

1. Враховуючи складність технологічної розробки біосиміляра і ризик невідповідності оригінальному препарату, необхідно проводити його повне доклінічне і клінічне вивчення. Отримані результати повинні продемонструвати еквівалентність фармакодинамічних, фармакокінетичних і токсикологічних властивостей біосиміляра оригінальному препарату, еквівалентність його терапевтичної ефективності, профілю безпеки, переносимості відносно оригінального препарату. Остаточну доказовість характеристик біосиміляра забезпечить суворий фармаконагляд.

2. Проведений аналіз виявив суттєву цінову доступність біосимілярів вітчизняного виробництва у порівнянні з оригінальними ЛЗ. Тобто більш широке застосування біосимілярів у лікувальній практиці сприятиме підвищенню ефективності лікарського забезпечення населення.

3. Впровадження у виробництво вискоелективних і безпечних вітчизняних біосимілярів для терапії найбільш актуальних захворювань (діабету, анемії, онкопатології, імунопатології) дозволить підвищити конкурентоспроможність і забезпечити стійкий розвиток вітчизняних фармацевтичних компаній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Генерики и биосимиляры в России и странах СНГ: уроки настоящего и взгляд в будущее // Аптека. – 2012. – №37. – Режим доступа: www.apтека.ua
2. Проценко М.В., Ягудина Р.И. // Фармакоэкономика. – 2010. – Т. 3, №4. – С. 13-21.

3. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) (2005) Guideline on risk management systems for medicinal products for human use. European Medicines Agency document EMEA/CHMP/96268/2005 – Режим доступу: www.ema.europa.eu
4. European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Tevagrastim. EMEA/503293/2008. – Режим доступу: www.ema.europa.eu
5. European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Ratiograstim EMEA/502481/2008. – Режим доступу: www.ema.europa.eu
6. European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Zarzio. EMEA/CHMP/651339/2008. – Режим доступу: www.ema.europa.eu
7. European Medicines Agency. Guidance on similar biological medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor. 2006. – Режим доступу: www.ema.europa.eu
8. Gascon Pere // Targ. Oncol. – 2012. – Vol. 7. – P. 29-34.
9. Heinemann L., Hompesch M. // J. of Diabetes Sci. and Technol. – 2011. – Vol. 5. – P. 741-754.
10. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. // Ann. of Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 411-419.
11. Rovira Joan, Espín Jaime, García Leticia, Antonio Olry de Labry. The impact of biosimilars' entry in the EU market. – Режим доступу: ec.europa.eu
12. Schellekens H., Jiskoot W. // Nat. Biotechnol. – 2006. – Vol. 24. – P. 613-614.
13. The Commission of the European Communities (2003) Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use // In: Official Journal of the European Union. – L159. – P. 46-94. – Режим доступу: <http://eur-lex.europa.eu>.
14. www.apteka.ua

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ І КЛІНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БІОСИМІЛЯРІВ В УКРАЇНІ

О.В.Посилкіна, О.В.Літвінова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: біотехнологічний препарат; біосиміляр; фармаконагляд; імуногенність

Охарактеризовані поняття «біотехнологічний препарат» і «біосиміляр». Продемонстровані комерційні переваги використання біосимілярів, повідомляється про закінчення термінів дії патентів на низку біотехнологічних препаратів. Наведені основні вимоги ЕМЕА до дослідження біосимілярів, які містять G-CSF (filgrastim) і epoetin. Проведений аналіз ключових моментів застосування біосимілярів: доклінічні і клінічні дослідження, імуногенність, використання торговельної марки, ефективний фармаконагляд. Відзначено, що в ЄС для подачі заявки на реєстрацію нових активних фармацевтичних інгредієнтів та біосимілярів фармацевтичним компаніям необхідно надавати план управління ризиками. Проведений аналіз виявив суттєву цінову доступність біосимілярів вітчизняного виробництва у порівнянні з оригінальними ЛЗ. В Україні існують фармацевтичні компанії, які можуть забезпечити повний цикл виробництва біосимілярів. Впровадження у виробництво високоефективних і безпечних вітчизняних біосимілярів для терапії найбільш актуальних захворювань (діабету, анемії, онкопатології, імунопатології) дозволить підвищити конкурентоспроможність і стійкий розвиток вітчизняних фармацевтичних компаній. Серед найбільш серйозних проблем у сфері виробництва та споживання біосимілярів в Україні спеціалісти виділяють недостатнє фінансування, відсутність системи відшкодування населенню вартості ЛЗ та інші. Підкреслюється, що результати доклінічного і клінічного вивчення повинні продемонструвати еквівалентність фармакодинамічних, фармакокінетичних і токсикологічних властивостей біосиміляра оригінальному препарату, еквівалентність його терапевтичної ефективності, профілю безпеки, переносимості відносно оригінального препарату. Остаточну доказовість характеристик біосиміляра забезпечить суворий фармаконагляд.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ И КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОСИМИЛЯРОВ В УКРАИНЕ

О.В.Посылкина, Е.В.Литвинова

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: биотехнологический препарат; биосимиляр; фармаконадзор; иммуногенность

Охарактеризованы понятия «биотехнологический препарат» и «биосимиляр». Продемонстрированы коммерческие преимущества использования биосимиляров, сообщается об истечении сроков действия патентов на ряд биотехнологических препаратов. Приведены основные требования ЕМЕА к исследованию биосимиляров, содержащих G-CSF (filgrastim) и epoetin. Проведен анализ ключевых моментов применения биосимиляров: доклинические и клинические исследования, иммуногенность, использование торговой марки, эффективный фармаконадзор. Отмечено, что в ЕС для подачи заявки на регистрацию новых активных фармацевтических ингредиентов и биосимиляров фармацевтическим компаниям необходимо представлять план управления рисками. Проведенный анализ выявил существенную ценовую доступность биосимиляров отечественного производства по сравнению с оригинальными лекарственными средствами. В Украине существуют фармацевтические компании,

которые могут обеспечить полный цикл производства биосимиляров. Внедрение в производство высокоэффективных и безопасных отечественных биосимиляров для терапии наиболее актуальных заболеваний (диабета, анемии, онкопатологии, иммунопатологии) позволит повысить конкурентоспособность и устойчивое развитие отечественных фармацевтических компаний. Среди наиболее серьезных проблем в сфере производства и потребления биосимиляров в Украине специалисты выделяют недостаточное финансирование, отсутствие системы возмещения населению стоимости ЛС и другие. Подчеркивается, что результаты доклинических и клинических исследований должны продемонстрировать эквивалентность фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойств биосимиляра оригинальному препарату, эквивалентность его терапевтической эффективности, профиля безопасности, переносимости относительно оригинального препарата. Окончательное доказательство характеристик биосимиляра обеспечит строгий фармаконадзор.

Адреса для листування:

61140, м. Харків, вул. О.Невського, 18.

Тел. (57) 771-81-47. E-mail: kaf.ep.nfay@rambler.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.12.2012 р.

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

UDC 615.252.349.7:616.349-008.64

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF RALEUKIN ON DEVELOPMENT OF DITHIZONE DIABETES IN RABBITS*I.P.Bukhtiyarova, S.M.Drogovoz*, Eu.M.Kovalenko*Donetsk National Medical University named after M.Gorky
National University of Pharmacy**Key words: dithizone diabetes; products of non-enzymatic glycosylation; hypoglycemic action; raleukin*

In the structure of endocrine diseases diabetes mellitus (DM) occupies the second place after the thyroid gland pathology. In 2012 there were more than one million people with diabetes in Ukraine, that is why optimization of therapy for this disease is one of the most pressing health and social problems of our time. The pathogenesis basis of the most serious complications of diabetes (thrombosis, atherosclerosis, kidney failure, cataract, etc.) is nonenzymatic glycosylation processes. Taking into account the presence of antioxidant properties [14] in recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin and the hypoglycemic action proven in previous studies it was of interest to study its effect on the initial reactions of nonenzymatic glycosylation. This article presents the results of studying the effect of recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin obtained in the State Research Institute of High-Purity Biopharmaceuticals of St. Petersburg on the model of dithizonic diabetes in rabbits. It has been found that on the model of dithizonic diabetes in rabbits recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin has a strong hypoglycemic effect, which intensity is not inferior to anakinra and exceeds metformin. The results of these studies indicate the prospects of further study of the anti-diabetic properties of raleukin in order to include this drug in the treatment of type I diabetes.

In the structure of endocrine diseases diabetes mellitus (DM) occupies the second place after the thyroid gland pathology. In 2012 there were more than one million people with diabetes, 10-15% of them were with type I diabetes in Ukraine [3, 7]. Thus, currently one in ten people in the world suffers from explicit or implicit form of diabetes. That is why optimization of therapy for this disease is one of the most pressing health and social problems of our time.

Today we know a lot of reasons that can cause diabetes, such as heredity, genetic or metabolic disorders, viral infections, obesity, poor diet, lack of exercise, stress, poisoning, environmental pollution, complications as a result of taking certain medicines,

etc. [1]. In some cases type I diabetes is an autoimmune disease, which is based on a defect of the immune system [8].

The pathogenesis basis of the most serious complications of diabetes (thrombosis, atherosclerosis, kidney failure, cataract, etc.) is nonenzymatic glycosylation processes. Formation of products of early and enhanced glycosylation begins with formation of a covalent bond between the aldehyde group of glucose molecules and the amino reactive protein, which is often localized at the N-terminus of the lysine moiety. The aldimino-bound Schiff base is a volatile compound that within a few hours is subjected to slow chemical transformation into a more stable Amadori product (fructose-lysine), which HbA1c and fructos-

amine belong to [2, 12]. Nonenzymatic binding of glucose to proteins initially leads to reversible and then irreversible metabolic disorders [4].

Taking into account the presence of antioxidant properties [14] in recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin and the hypoglycemic action determined in previous studies it was of interest to study its effect on the initial reactions of nonenzymatic glycosylation leading to the formation of products Amadori – HbA1c and fructosamine [11].

The aim of this work is the experimental study of hypoglycemic properties of receptor antagonist IL-1 raleukin obtained in the State Research Institute of High-Purity Biopharmaceuticals of St. Petersburg on the model of dithizonic diabetes in rabbits.

Materials and Methods

The experimental model of diabetes induced by dithizone – a compound with chelating properties

I.P.Bukhtiyarova – Candidate of Pharmacy, associate professor of the Department of Management and Economy of Pharmacy of the Donetsk National Medical University named after M.Gorky

S.M.Drogovoz – Doctor of Medicine, professor of the Pharmacology Department of the National University of Pharmacy (Kharkiv)

Table 1

Dynamics of basal glycemia in rabbits with dithizonic diabetes under the influence of raleukin introduction during 30 days (n=5)

Group of animals	Initial level, mmol/l	Dynamics of basal glycemia after injection in ... days (mmol/l)			AGC, mmol/l/day (the 30-th day)
		10	20	30	
Intact control	3.54±0.26	3.69±0.34	4.12±0.37	4.09±0.43	114.5±13.2
Control pathology	16.23±0.88	15.41±0.63*	17.58±0.79*	18.67±0.94*	523.1±44.8*
Raleukin, 7 mg/kg	16.08±0.74	13.07±0.45*/*#&	11.27±0.49*/*#&	9.34±0.51*/*#&	394.8±28.7*/*#&
Metformin, 30 mg/kg	17.27±1.12	15.13±0.81*	13.44±0.42*/*#&	11.52±0.67*/*#&	431.9±39.1*
Anakinra, 8 mg/kg	15.61±0.97	12.78±0.59&	11.65±0.73*#&	8.88±0.74*#&	367.3±26.4*/*#&

Note. Statistically significant differences ($p \leq 0.05$): * – to the intact control group; ** – to the control pathology group; # – to metformin; & – to the initial level; n – the number of animals in the group.

is a model of the absolute insulin deficiency of direct β -cytotoxic genesis [4, 12].

H. Okamoto has formulated the “zinc theory”, according to which zinc interacts with a diabetogenic factor – dithizone to form toxic complexes leading to irreversible destructive changes in pancreatic β -cells [4, 10].

The model pathology was caused by a single intravenous injection of dithizone solution in the dose of 35 mg/kg given to male rabbits of Chinchilla breed with the weight of 2.8-3.4 kg previously fasted for 16-18 hours [4]. As reference drugs metformin (diaphormin of “Farmak” JSC, tablets, 0.5 g) and anakinra (Kineret produced by “Swedish Orphan Biovitrum” (Sweden), powder for injections, 100 mg) were selected.

The choice of reference drugs is conditioned by the fact that metformin is the reference hypoglycemic drug included to the standard therapy of both types of diabetes, as well as it directly inhibits formation of products of nonenzymatic glycosylation [6, 10, 13], and anakinra is a recombinant receptor antagonist IL-1 with the proven hypoglycemic activity, which is a complete analogue of the drug under research [15].

These drugs were administered in the therapeutic regimen: raleukin in the dose of 7 mg/kg and anakinra in the dose of 8 mg/kg – subcutaneously [16], metformin

in the dose of 30 mg/kg – intragastrically [9] once within 30 days from the next day after introduction of dithizone.

Intravenous glucose tolerance test (IGTT) was reproduced in rabbits by introduction of intravenous glucose solution in the dose of 500 mg/kg on the 30-th day of the study. Blood samples for glucose analysis were taken before and after 5, 10, 30 and 60 min of glucose load [4, 9].

Hypoglycemic properties of drugs were assessed by the following parameters: basal glycemia in dynamics on the 10-th, 20-th and 30-th day of the study, on the 30-th day the area under the glycemic curve (AGC), the coefficient of β -cell function (CBF), the dynamics of glycemia during IGTT [4].

The intensity of the initial reactions of nonenzymatic glycosylation was determined by the values of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and fructosamine levels in the blood serum of rabbits on the 30-th day of the research [2, 4].

Blood glucose was evaluated by the glucose oxidase test using the glucose enzymatic analyzer “Eksan-D” (Lithuania); AGC was calculated by “Mathlab” computer program [6].

Sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin was determined by the HOMA method (Homeostatic Model Assessment) –

a mathematical model of insulin-glucose relationship by the formula 1 [5].

$$CBF = \frac{20 \times \text{fasting insulin}}{\text{fasting glucose} - 3.5} \cdot (1)$$

The concentration of insulin is measured in microns U/ml, and the concentration of glucose is in mmol/l.

The level of HbA1c was determined by the colorimetric method using the reaction with thio-barbituric acid, the fructosamine content – by the method of Johnson R.N. [5].

When recording the results as mean \pm standard error the statistical reliability of intergroup differences was calculated by the Student t-test.

Results and Discussion

The results are shown in Tables 1-4.

Dithizone is 8-hydroxybenzopyridine, which is capable of forming chelate complexes with zinc and can induce insulin-dependent diabetes. Most studies indicate that zinc is actively involved in the synthesis, deposition and secretion of insulin and it is mainly located in the secretory granules of β -cells. It is believed that zinc ions contribute to the transformation of proinsulin into insulin and hormone excretion as a stable crystalline form of zinc-insulin [4].

Table 2

The effect of raleukin on glycemic dynamics in the conditions of the intravenous glucose tolerance test in rabbits with dithizonic diabetes (n=5)

Group of animals	Basal glycemia, mmol/l	Glycemia in ... min, mmol/l			
		5	10	30	60
Intact control	3.86±0.21	5.23±0.17	6.69±0.32	4.48±0.29	4.15±0.37
Control pathology	18.45±0.92*	25.32±0.88*&	29.94±1.56*&	27.61±1.72*&	23.37±0.78*&
Raleukin, 7 mg/kg	9.27±0.63*/**	15.58±0.71*/**&#	18.36±1.08*/**&#	13.49±0.92*/**&	11.61±0.66*/**&#
Metformin, 30 mg/kg	12.13±0.84*/**	22.63±1.45*&	25.82±0.96*/**&	17.81±1.94*/**&	15.56±0.79*/**&
Anakinra, 8 mg/kg	9.12±0.76*/**	16.41±0.82*/**&#	18.91±0.69*/**&#	13.04±0.47*/**&#	11.22±0.93*/**&#

Note. Statistically significant differences ($p \leq 0.05$): * – to the intact control group; ** – to the control pathology group; # – to metformin; & – to the initial level; n – the number of animals in the group.

Therefore, on the second day after injection of dithizone in experimental animals there was a sharp increase in basal hyperglycemia (on the average by 4.6 times), which remained there to the end of the study (on the average 3.8 times higher than the value in the group of intact animals) (Table 1). This indicates the absence of spontaneous remission and relevance of the chosen model for testing anti-diabetic properties of raleukin.

Basal glycemia in all groups of the experimental animals with diabetes at baseline (the second day after administration of dithizone) was equal to about 16-17 mg/dL and was also accompanied by a double decrease in the concentration of insulin in the blood serum. In this case only an absolute deficiency of insulin without the inclusion of autoimmune components corresponding to type 1 diabetes in humans was reproduced [2, 4].

The increased area under the glycemic curves (AGC) on the 30-th day of the research (Table 1) testified the marked insulin deficiency in rabbits of the control pathology group.

It has been found that the use of all drugs under research within a month contributes to a significant reduction of basal hyperglycemia and AGC value though the values of animals from the intact control group are not reached (Table 1).

By the normalized effect on basal glycemia on the 20-th and 30-th days of the study raleukin (1.2 times) and anakinra (1.2 times on the 20-th and 1.3 times – on the 30-th day) exceeded metformin. Raleukin and anakinra also significantly reduced AGC by 1.3 and 1.4 times, respectively, compared to the similar value of the control pathology group. Metformin showed only a tendency to AGC decrease. There was no sig-

nificant difference between the hypoglycemic action of raleukin and anakinra.

Introduction of drugs studied within thirty days contributed also to the possible reduction of glucose tolerance, and it was proven in the conditions of IGTT. Under the influence of raleukin and anakinra in 60 minutes glycemia was not significantly different from the basal one in the corresponding group, and on the background of metformin it was 1.3 times higher than the basal one (Table 2).

In the conditions of IGTT a distinct insulin deficiency was observed in animals of the control pathology group as evidenced by 5.2 times increase in the AGC value and 112.5 times decrease of the CBF value compared to those of the intact control group (Table 3).

A significant increase of CBF (3.2 times under the action of raleukin, 3.4 times under the influ-

Table 3

The effect of raleukin on the values of glucose homeostasis in the conditions of the intravenous glucose tolerance test in rabbits with dithizonic diabetes on the 30-th day (n=5)

Value	Intact control	Control pathology	Raleukin, 7 mg/kg	Metformin, 30 mg/kg	Anakinra, 8 mg/kg
Basal glycemia, mmol/L	4.15±0.37	23.37±0.78*&	11.61±0.66*/**&#	15.56±0.79*/**&	11.22±0.93*/**&#
AGC, mmol/l/min	240.3±17.5	1254.6±89.4*	626.4±57.1*/**&#	830.7±63.6*/**	610.2±47.2*/**&#
CBF	2767.5±228.1	24.6±1.8*	78.7±6.4*/**&#	54.3±5.7*/**	82.6±6.9*/**&#

Note. Statistically significant differences ($p \leq 0.05$): * – to the intact control group; ** – to the control pathology group; # – to metformin; n – the number of animals in the group.

Table 4

The effect of raleukin on the concentration of initial products of nonenzymatic glycosylation in rabbits with dithizonic diabetes on the 30-th day (n=5)

Value	Intact control	Control pathology	Raleukin, 7 mg/kg	Metformin, 30 mg/kg	Anakinra, 8 mg/kg
HbA _{1c} , %	2.26±0.19	6.41±0.52*	3.07±0.34**#	4.14±0.28*/**	2.75±0.21**#
Fructosamine, mmol/L	0.81±0.10	2.77±0.56*	1.74±0.26**	1.57±0.32±	1.39±0.14**

Note. Statistically significant differences ($p \leq 0.05$): * – to the intact control group; ** – to the control pathology group; # – to metformin; n – the number of animals in the group.

ence of anakinra, 2.2 times on the background of metformin) and decrease of AGC (2 times on the background of raleukin and anakinra and 1.5 times under the action of metformin) were also the confirmation of insulin deficiency reduction in animals with the model diabetes who received the drugs under research. It indicates decrease of the hyperglycemic response to glucose load (Table 3). By the normalized effect on the values of CBF and AGC raleukin and anakinra significantly exceeded metformin.

Determination of HbA_{1c} in the blood serum of rabbits in the control pathology group revealed its significant increase by 2.8 times compared to the intact control group confirming the presence of persistent hyperglycemia within thirty days (Table 4).

Application of raleukin, anakinra and metformin led to a significant reduction in the above-mentioned value. It confirms the data about improvement of the glycemic control. So, on the background of raleukin and anakinra

the content of HbA_{1c} was not significantly different from the value of the intact control group, under the influence of metformin it significantly differed from the values of the intact control group and groups of raleukin and anakinra.

The level of fructosamine in the blood serum in rabbits of the control pathology group on the 30-th day of the research significantly increased by three times compared to the value of the intact control group (Table 4). Introduction of both receptor antagonists IL-1 and metformin promoted a significant decrease in the fructosamine concentration (1.6 times on the background of raleukin, twice on the background of anakinra, 1.8 times under the influence of metformin). It also confirms the positive impact of these drugs on glucose homeostasis.

Thus, our study has shown the presence of hypoglycemic properties in raleukin on the model of dithizonic diabetes in rabbits. By the intensity of the hypoglycemic effect raleukin is not significant-

ly inferior to the reference drug anakinra and exceeds metformin.

It can be assumed that the hypoglycemic effect of raleukin develops not only because of blocking IL-1 receptors in the pancreas and further protection of β -cells from the cytotoxic effects of dithizone, but also due to inhibition of formation of nonenzymatic glycosylation products. The ability of raleukin to inhibit the synthesis of Amadori products (HbA_{1c}, fructosamine) can be one of the mechanisms of its angioprotective properties under the conditions of diabetes.

CONCLUSIONS

It has been found that on the model of dithizonic diabetes in rabbits recombinant receptor antagonist IL-1 raleukin has a strong hypoglycemic effect, which intensity is not inferior to anakinra and exceeds metformin.

The results of the studies conducted indicate perspectiveness of further research of antidiabetic properties of raleukin in order to include the drug to the complex treatment of type I diabetes.

REFERENCES

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. – М., 2005. – 512 с.
2. Горбенко Н.И., Полторац В.В., Гладких О.И., Иванова О.В. // Вісник фармації. – 2000. – №1 (21). – С. 44-46.
3. Дедов И.И. // Вестник Росс. академии мед. наук. – 2012. – №1. – С. 7-13.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. НАМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
5. Камышников В.С. Справочник по клинической-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. – Мн: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
6. Полторац В.В. // Medicus Amicus. – 2005. – №5. – С. 16.
7. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В. и др. // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 15-18.

8. Тронько М.Д., Чернобровий А.Д. Поширеність цукрового діабету в областях України за 2008 рік / В кн.: Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2008 рік. – К.: АМНУ, МОЗУ, 2009. – С. 18.
9. Шумейко О.Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету : Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 – ендокринологія. – Х., 2009. – 153 с.
10. Beisswenger P., Ruggiero-Lopez D. // *Diabetes Metabol.* – 2003. – Vol. 29. №4. – P. 6S95-6S103.
11. Börjesson A., Carlsson C. // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 192 (2). – P. 381-387.
12. Snop M., Welsh N., Jonas J.C. et al. // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54, Suppl. 2. – P. S97-S107.
13. Guigas B., Deaille D., Chauvin C. et al. // *Biochem J.* – 2004. – Vol. 382, №3. – P. 877-884.
14. Lagathu C., Yvan-Charvet L., Bastard J.P. et al. // *Diabetol.* – 2006. – №49. – P. 2162-2173.
15. Mandrup-Poulsen T., Bendtzen K., Dinarello C.A. et al. // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139 (12). – P. 4077-4082.
16. Sandberg J.O., Andersson A., Eizirik D.L. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 202 (1). – P. 543-548.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РАЛЕЙКІНУ НА ПЕРЕБІГ ДИТИЗОНОВОГО ДІАБЕТУ В КРОЛІВ

І.П.Бухтіярова, С.М.Дрогозов*, Є.М.Коваленко

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: дитизоновий діабет; продукти неферментативного глікозилювання; гіпоглікемічна дія; ралейкін

У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет (ЦД) посідає друге місце після патології щитоподібної залози. У 2012 р. в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД, тому оптимізація терапії цієї хвороби є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності. В основі патогенезу найбільш серйозних ускладнень ЦД (тромбозів, атеросклерозу, ниркової недостатності, катаракти тощо) лежать процеси неферментативного глікозилювання. Враховуючи наявність у рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну антиоксидантних властивостей та визначеної у попередніх дослідженнях гіпоглікемічної дії, ми вивчили його вплив на початкові реакції неферментативного глікозилювання. Наведені результати вивчення впливу рекомбінантного антагоніста рецепторів ІЛ-1 ралейкіну, отриманого у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП, на перебіг дитизонового діабету у кролів. Визначено, що на моделі дитизонового діабету у кролів рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 ралейкін чинить виражену гіпоглікемічну дію, за вираженістю якої не поступається референт-препарату анакінра та переважає метформін. Результати проведених досліджень свідчать про перспективність подальшого вивчення антидіабетичних властивостей ралейкіну з метою включення даного препарату до комплексної терапії ЦД І типу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЛЕЙКИНА НА ПРОТЕКАНИЕ ДИТИЗОНОВОГО ДИАБЕТА У КРОЛЕЙ

И.П.Бухтиярова, С.М.Дрогозов*, Е.Н.Коваленко

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Национальный фармацевтический университет*

Ключевые слова: дитизоновый диабет; продукты неферментативного гликозилирования; гипогликемическое действие; ралейкин

В структуре эндокринных заболеваний сахарный диабет (СД) занимает второе место после патологии щитовидной железы. В 2012 г. в Украине зарегистрировано более 1 млн больных СД, поэтому оптимизация терапии этого заболевания является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современности. В основе патогенеза наиболее серьезных осложнений СД (тромбозы, атеросклероз, почечная недостаточность, катаракта и др.) лежат процессы неферментативного гликозилирования. Учитывая наличие у рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина антиоксидантных свойств и доказанного в предыдущих исследованиях гипогликемического действия, мы изучили его влияние на начальные реакции неферментативного гликозилирования. Приведены результаты изучения влияния рекомбинантного антагониста рецепторов ИЛ-1 ралейкина, полученного в Санкт-Петербургском НИИ ОЧБП, на протекание дитизонового диабета у кролей. Определено, что на модели дитизонового диабета у кролей рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1 ралейкин оказывает выраженное гипогликемическое действие, по выраженности которого он не уступает референт-препарату анакинра и превосходит метформин. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения антидиабетических свойств ралейкина с целью включения данного препарата в комплексную терапию СД I типа.

Address for correspondence:

12, Melnikov str., Kharkiv, 61085, Ukraine.

Tel. (57) 760-30-69. E-mail: acya@ukr.net.

National University of Pharmacy

Received in 03.10.2013

Фармакоекономіка



UDC 311.311-311.314 : 616.24-007.63

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EPIDEMIOLOGIC ASPECTS

L.V.Iakovlieva, A.A.Vasylieva, I.E.Kuznetsov, N.O.Matyashova

National University of Pharmacy

Key words: COPD; morbidity; mortality; losses

The research of the main epidemiologic parameters of chronic obstructive pulmonary disease have been carried out within the study using the analytical method of research of evidence based medicine data bases, namely ACP Journal Club, Cochrane Library, Clinical Evedence, PubMed and others. The results of the research have shown that the main epidemiologic parameters of COPD, such as prevalence, morbidity and mortality vary considerably in different countries and sub-populations within a country and usually depend on the tobacco prevalence. The results of this research have shown that the average prevalence rate of COPD within the general population is registered at the level of 7.6%, while for smokers this index reaches 15.4%. The share of COPD in the structure of respiratory diseases was about 11% in Ukraine within the period of 2007-2011. According to the WHO data chronic obstructive pulmonary disease took the fourth position among TOP-10 causes of death in the world – 5.8% of all lethal cases in 2011. Lethality of COPD is about 60% of the total lethality cases in Ukraine. At present COPD is one of the main causes of morbidity and lethality all over the world, which results in a great economic and social loss. According to the WHO by 2020 COPD will have taken the fifth place in the world by the level of economic and social damage.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a primary chronic inflammatory disease affecting mainly the distal parts of the respiratory tract and lung parenchyma with formation of emphysema, bronchial patency obstruction with partially or completely irreversible bronchial obstruction development caused by the inflammatory response [3].

COPD is not curable, but preventable. The primary cause of COPD is tobacco smoke (including breathing in the secondary tobacco smoke, or passive smoking). At present the disease affects men and women almost equally, partly, due to increased tobacco use among women in high-income countries [7]. Other risk factors include:

- indoor air pollution (e.g., the use of solid fuels for cooking and heating);
- atmospheric air pollution;
- the presence of dust and chemicals at workplaces (vapours, irritants, and fumes);
- frequent infections of the lower respiratory tract in childhood [5].

The pathogenesis of COPD includes chronic inflammation of the

airways, parenchyma and pulmonary vessels; imbalance of protease / antiprotease systems in lungs; oxidative stress (imbalance of oxidants / antioxidants, increase of the amount of oxidants).

Chronic inflammation leads to remodeling and narrowing of the small airways (bronchial tubes and bronchioles with the diameter of < 2 mm), which causes the fixed airway obstruction, pulmonary parenchyma destruction, destruction of the alveoli attachment to the small bronchi, decrease of elastic rebound of the lungs, and it reduces the ability to keep the airways open during exhalation [9, 11].

Peripheral bronchial obstruction, parenchyma destruction, and pulmonary vascular lesions reduce the ability of the lungs to adequate gas exchange, the ratio of ventilation – perfusion increases, first hypoxemia develops and then hypercapnia. Hypoxemia at early stages appears with physical load, later it is observed at rest. Hypersecretion of mucus, squamous metaplasia of the ciliated epithelium is likely to disrupt the mucociliary clearance. At advanced stages of COPD, at stage IV, pulmonary hy-

pertension develops, usually because of severe hypoxemia development ($\text{PaO}_2 < 8.0 \text{ kPa}$ or 60 mm Hg), often on the background of hypercapnia. This is a major cardiovascular system complication of COPD directly associated with a poor disease prognosis [13,4].

The World Health Organization predicts that unless urgent measures are taken to reduce the major risk factors for COPD, especially reducing tobacco use, the total deaths from COPD in the next 10 years will increase by more than 30% [7].

Materials and Methods

In the course of the research the analytical method was used to study the evidence-based medicine databases, namely ACP Journal Club, Cochrane Library, Clinical Evedence, PubMed, Best Evidence, UpToDate, Evidence-based-medicine (OVID), Scientific American Medicine with the purpose to review and analyze the basic epidemiological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease worldwide and in Ukraine, in particular.

Results and Discussion

Prevalence rate. As the evaluation of the COPD prevalence in

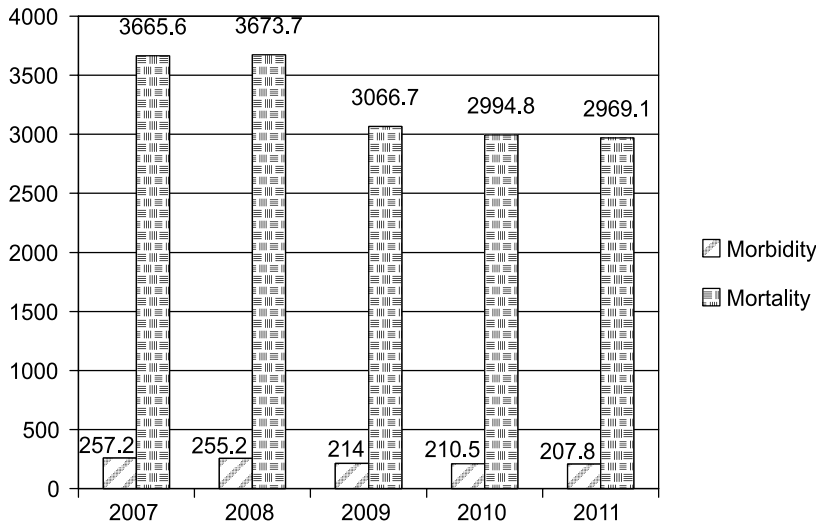


Fig. 1. The COPD prevalence and incidence per 100 000 of the adult population in Ukraine in 2007-2011

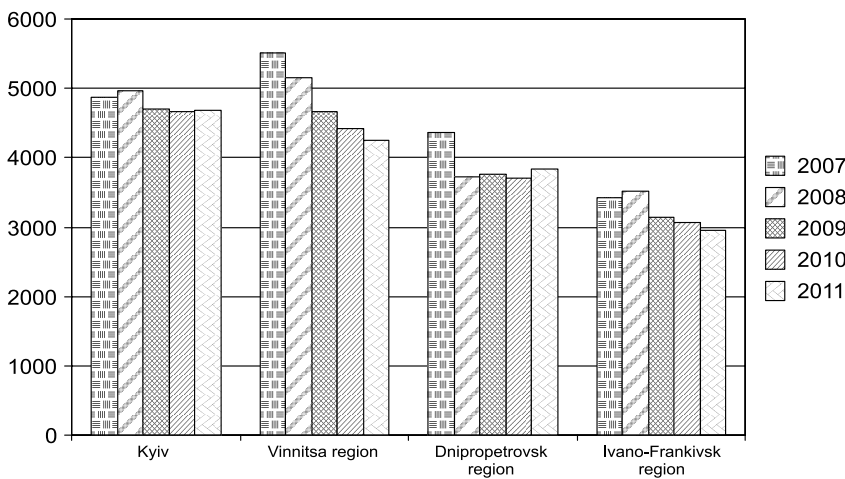


Fig. 2. The COPD prevalence in some regions of Ukraine in 2007-2011 among the adult population

epidemiological studies are often based on the expert opinion or diagnosis made only on the basis of the medical examination, one cannot exclude that the actual values of the COPD prevalence are higher than those indicated by official health sources. For example, according to the USA National Health and Nutrition Examination Survey III, 70% of patients with COPD identified during the study in the USA did not have that diagnosis before [6]. As a result of the study conducted in Spain (IBERPOC study, 2000) it was reported of 78% of patients with symptomatic COPD whose disease had not been previously diagnosed, and only 49% of patients with signs of severe COPD received some treatment [12].

By the experts' estimates 64 million people worldwide suffered from COPD in 2004. According to the data of international studies the prevalence of COPD is 9-10% among people over 40 years old. Among smokers this figure reached 15.4%, while the average prevalence of COPD in the general population was 7.6% [6, 1].

According to the results of epidemiological studies in Ukraine in the period from 2007 to 2011 the proportion of COPD in the structure of respiratory diseases

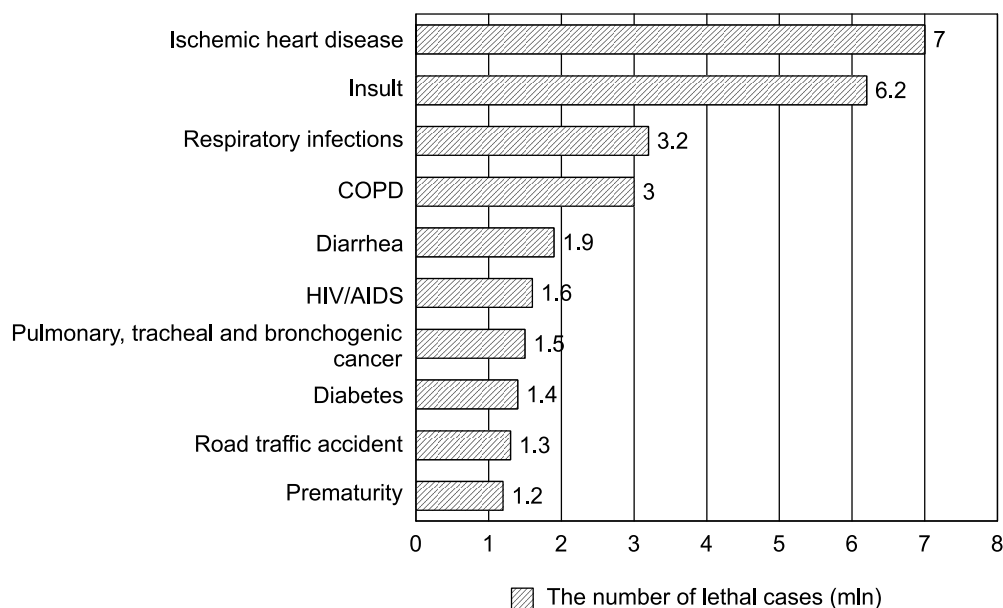


Fig. 3. Ten leading causes of death in the world according to the WHO (in millions, 2011)

Table

**Expenses for chronic obstructive pulmonary disease patients in Europe and in the USA
(according to R. Chapman et al., 2006)**

Author	Country	Type of expenses	Price per a patient a year	The total price of the disease per year
Hilleman, 2000	USA	Direct	Stage 1 – 1681 USD Stage 2 – 5037 USD Stage 3 – 10812 USD	
Jacobson, 2000	Sweden	Direct and indirect		Direct – €109 mln Indirect – € 541 mln
Rutten van Molken, 2000	Netherlands	Direct	876 USD	
Dal Negro, 2002	Italy	Direct	Stage 1 – 151 € Stage 2 – 3001 € Stage 3 – 3912 €	
Jansson, 2002	Sweden	Direct and indirect	1284 USD	
Miravittles, 2003	Spain	Direct	Stage 1 – 1185 € Stage 2 – 1640 € Stage 3 – 2333 €	€ 427 mln
Masa, 2004	Spain	Direct	909 €	€ 238 mln

was about 11% [2] with the reducing tendency of prevalence and incidence rates in the period studied (Fig. 1).

Thus, in 2011 the prevalence of COPD compared with 2007 decreased by 20%, while in developed countries the values rapidly grew. The prevalence of COPD in 2007-2011, which exceeded the average level in Ukraine, was observed in Kyiv, Vinnytsia, Dnipropetrovsk, Ivano-Frankivsk (Fig. 2) and some other regions of Ukraine. For example, in the Vinnytsia region and Kyiv in the specified period the prevalence rates were almost 1.5 times above the ave-

rage in Ukraine, in the Dnipropetrovsk region – 1.2 times, and in Ivano-Frankivsk – 1.1 times [2].

In this country such regularity may be explained by the absence of active detection of patients with this pathology, lack of apparatuses for studying the respiratory function, as well as the absence of periodic health examination of these patients.

Mortality rate. Mortality rate is the most objective characteristic of epidemiological significance of the disease. The COPD mortality over the past decade has been steadily increasing as opposed to the mortality from cardiovascular

diseases and many other chronic diseases. Approximately 2.7 million people worldwide died of COPD in 2000, it is 0.5 million more than in 1990. In 2005 about three million people died of COPD, it was 5% of all deaths in the world that year [10].

According to the World Health Organization data, in 2011 COPD ranked the fourth position in the top 10 causes of death in the world; the number of deaths was 3 million (Fig. 3), it was 5.8% of all deaths in 2011 [7].

In Ukraine mortality from COPD takes a significant place in the structure of the total mortality from respiratory diseases (about 60%). In the period from 2007 to 2011 there was a tendency of mortality decrease from this disease (Fig. 4). In 2011 mortality from COPD in Ukraine compared with 2007 decreased almost to 40% [2].

Economic damage. COPD today is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide resulting in a significant economic and social loss. According to the WHO data COPD will have taken the 5-th place in the world in terms of socio-economic damage by 2020. In recent years the research aimed at assessing the

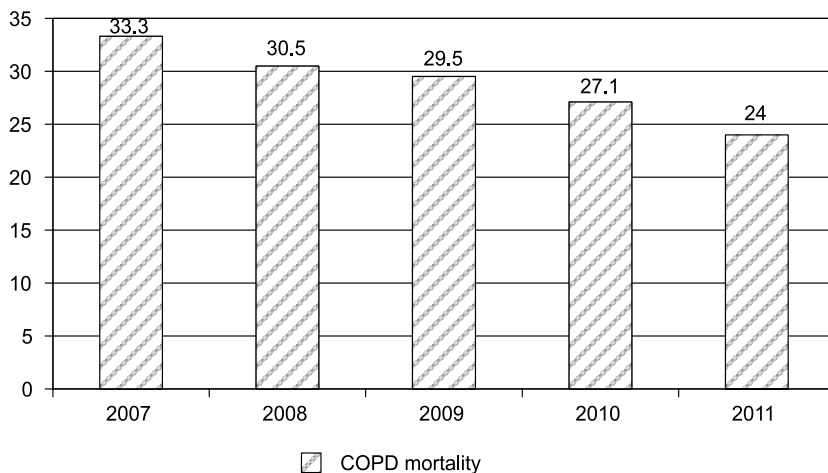


Fig. 4. The COPD mortality among adults in the period of 2007-2011

damage caused by COPD to the patient himself and the society in general has become of current concern. The results of studies of the COPD cost in different countries are shown in Table [8].

In Spain the direct expenses per a patient with COPD from the time of diagnosis to death were on the average 27,500 €. In patients with a mild or moderate degree of the airway obstruction they were 9730 € (with survival of 13.9 years) compared to patients with severe COPD – 43785 € (with survival of 10 years) [6].

In Sweden where total damage caused by COPD was about € 650 million per year 30% of all

funds were spent on 4% of patients with severe COPD, while only 29% of all funds were spent on 83% of patients with a mild course of the disease [16].

In the United States direct medical costs ranged from 1,681 \$ per year for patients with a mild form of COPD to 10,812 \$ per year for patients with a severe course of the disease [14]. The average cost of hospitalization for a patient with severe course of the disease is estimated as 7100 \$, in Sweden it is 2375 € [10].

Considerable variation in the cost of the disease reflects the level of economic development in different countries. In developed

countries a day bed in the hospital is considered to be more expensive, in the developing economies it is the cost of drugs, and in some cases transporting patients [15].

CONCLUSIONS

Prevalence, morbidity and mortality caused by COPD vary considerably in different countries and sub-populations within a country and usually depend on the tobacco prevalence.

Chronic obstructive pulmonary disease in terms of morbidity and mortality is a significant health and social problem and is considered to be the disease of the century along with CHD.

REFERENCES

1. Белевский А.С. // *Атмосфера. Аллергол. и пульмонолог.* – 2003. – №4. – С. 28-30.
2. Дзюблик Я.О. // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2010. – №1. – С. 30-32.
3. Илькович М.М., Игнатъев В.А. // *Самарский мед. журн.* – 2006. – №6. – С. 18-20.
4. Лещенко И.В., Овчаренко С.И. // *РМЖ.* – 2003. – Т. 4, №11. – С. 38-43.
5. Antonio A., Sanjay S., Fernando J. // *Martinez Proceedings of the American Thoracic Soc.* – 2007. – Vol. 4, №7. – P. 554-564.
6. Buist A., McBurnie M., Vollmer W. et al. // *Lancet.* – 2007. – №370. – P. 745.
7. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. [Электронный ресурс]. Режим доступа к сайту – <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
8. *Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study* // *Arch. Bronhopneumol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 72-77. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.archbronconeumol.org/en/costs-of-chronic-obstructive-pulmonary/articulo/13056637/>
9. David M., Halpin M. // *Proceedings of the American Thoracic Soc.* – 2006. – Vol. 3, №7. – P. 619-623.
10. David M. // *Proceedings of the American Thoracic Soc.* – 2007. – Vol. 4, №7. – P. 502-506.
11. Dirkje S. // *Proceedings of the American Thoracic Soc.* – 2006. – Vol. 3, №5. – P. 434-439.
12. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – №28. – P. 523.
13. Halpin D. // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 160. – P. 2653-2660.
14. Jensen H.H., Godtfredsen N., Lange P., Vestbo J. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – №28. – P. 781.
15. Lopez A., Shibuya K., Rao C. // *Eur. Respir. J.* – 2006. – №27. – P. 156.
16. Rajen N. // *American J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2012. – Vol. 185, №12. – P. 1252-1254.

ХРОНІЧНА ОБСТРУКТИВНА ХВОРОБА ЛЕГЕНЬ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Л.В.Яковлєва, А.А.Васильєва, І.Е.Кузнецов, Н.О.Матяшова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: ХОХЛ; захворюваність; смертність; збитки

У ході дослідження був проведений огляд основних епідеміологічних характеристик хронічної обструктивної хвороби легень (ХОХЛ) за допомогою аналітичного методу вивчення баз даних доказової медицини, а саме: АСР Journal Club, Cochrane Library, Clinical Evidence, PubMed та інших. Результати дослідження показали, що основні епідеміологічні параметри ХОХЛ, такі як поширеність, захворюваність, смертність значно різняться не тільки в окремих країнах, а й у підгрупах населення всередині однієї країни і носять пряму залежність від поширеності тютюнопаління. Згідно з результатами дослідження встановлено, що середня поширеність ХОХЛ у загальній популяції реєструється на рівні 7,6%, в той час як серед курців цей показник сягає 15,4%. В Україні в період 2007-2011 рр. питома вага ХОХЛ у структурі хвороб органів дихання становила близько 11%. За даними ВООЗ ХОХЛ у 2011 р. посіла четверту позицію серед ТОП-10 причин смерті у світі – кількість смертельних випадків

складає 5,8% від усіх смертельних випадків 2011 року. В Україні на смертність від ХОХЛ припадає близько 60% від загальної кількості випадків. ХОХЛ на теперішній день є однією з найважливіших причин захворюваності і смертності по всьому світу, що призводить до істотних економічних і соціальних збитків. За даними ВООЗ до 2020 р. ХОХЛ займе 5-е місце в світі за рівнем соціально-економічних збитків.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Л.В.Яковлева, А.А.Васильева, И.Э.Кузнецов, Н.А.Матяшова

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: ХОБЛ; заболеваемость; смертность; убытки

В ходе исследования был проведен обзор основных эпидемиологических характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с помощью аналитического метода изучения баз данных доказательной медицины, а именно: ACP Journal Club, Cochrane Library, Clinical Evidence, PubMed и других. Результаты исследования показали, что основные эпидемиологические параметры ХОБЛ, такие как распространенность, заболеваемость, смертность сильно разнятся не только в отдельных странах, но и в подгруппах населения внутри одной страны и имеют прямую зависимость от распространенности табакокурения. В результате исследования установлено, что средняя распространенность ХОБЛ в общей популяции регистрируется на уровне 7,6%, в то время как среди курящих этот показатель достигает 15,4%. В Украине в период 2007-2011 гг. удельный вес ХОБЛ в структуре болезней органов дыхания составил около 11%. По данным ВОЗ ХОБЛ в 2011 г. заняла четвертую позицию среди ТОП -10 причин смерти в мире – количество случаев составило 5,8% от всех смертельных случаев 2011 года. В Украине на смертность от ХОБЛ приходится около 60% от общего количества случаев. ХОБЛ на сегодняшний день является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности по всему миру, что приводит к существенному экономическому и социальному ущербу. По данным ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ займет пятое место в мире по уровню социально-экономического ущерба.

Address for correspondence:

12, Melnikov str., Kharkiv, 61002, Ukraine.

Tel. (57) 706-23-46. E-mail: FEKnfaU@ukr.net.

National University of Pharmacy

Received in 20.12.2013

УДК 615.015.2+616-08+613.95+616.921.8+616.917+616.981.232

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ З КАШЛЮКОМ, СКАРЛАТИНОЮ, МЕНІНГОКОКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І.О.Федяк, І.П.Білик

Івано-Франківський національний медичний університет

THE RESULTS OF CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF TREATING CHILDREN WITH PERTUSSIS, SCARLET FEVER AND MENINGOCOCCAL DISEASE

I.O.Fedyak, I.P.Bilyk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Key words: clinical and economic analysis; pertussis; scarlet fever; meningococcal disease; ABC-analysis; VEN-analysis

The results of clinical and economic analysis of pharmacotherapy of children with pertussis (P), meningococcal disease (MD) and scarlet fever (SF) are given in the article. One hundred and ninety-seven medical histories of hospital patients have been analyzed for the period from 2011 to 2013. The correlation between the patients with P, MD, SF was 17:1,5:1. It has been found that the age group from 1 to 6 years old dominated among infants (43-67%), considerable gender differences were not revealed by pathologies; children with MD sharply dominated in the countryside (80%), as for those with SF, on the contrary, in the urban area (90%). The following medicines were prescribed more often; for treatment of P – the mixture with aminazine, no-spa, amp., tavegil, amp.; for MD therapy – Ringer's solution, isotonic solution, magnesium sulfate, amp.; for treatment of SF – ascorutin, tab., tavegil, amp., glucose, 5% solution. The most popular ATC-group for treatment of children with SF and MD was the group "Drugs affecting digestive system and metabolism", it took the second place in pharmacotherapy of infants with P. With the help of ABC-analysis medicines were classified by their contribution in overall costs, which were to average 683,62 UAH per one child with P, 1506,02 UAH per one child with MD, 582,12 UAH per one child with SF in the hospital procurement prices. It has been determined that financial expenses for therapy of ill children were sometimes economically ungrounded due to a great number of medicines with N-index (50-86.2%). Meanwhile, the assessment of reasonability of prescriptions for children with infectious diseases using "formal" VEN-analysis, cannot claim to be objective without review of clinical protocols of diagnostics and treatment in 2004, which presently require updating.

В Україні спостерігається у 2-6 разів більша поширеність дитячих інфекцій бактерійного походження порівняно з країнами ЄС. Щороку в країні реєструється 3-4 тис. випадків кашлюку серед дітей переважно віком до 1 року [2]. Середня летальність менінгокової інфекції в Україні становить 11-17%. Менінгококцемію, менінгіт діагностують переважно у дітей до 5 років, на яких припадає 50% захворюваності [3]. Скарлатина – інфекційне захворювання, небезпечне своїми ускладненнями, спричиненими токсичною, алергічною, септичною ланками патогенезу [6-16].

Відповідно до цілей документа «Здоров'я-XXI: основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні ВООЗ»

пріоритетним напрямком є скорочення дитячої смертності і профілактика інфекційних хвороб [3]. Для їх реалізації серед іншого необхідні також результати фармакоеконічного аналізу лікарського забезпечення дітей, хворих на дитячі бактерійні інфекції у сучасних реаліях вітчизняної системи охорони здоров'я.

Відповідно до наказу МОЗ України від 28.10.2010 р. №918 «Про затвердження Методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи (ФС) на етапі її впровадження» ФС повинна забезпечувати раціональне використання лікарських препаратів (ЛП) з метою гарантування максимально високої, за конкретних умов, якості медичної допомоги і оптимального використання наявних ресурсів.

Відповідно до цього ФС складається із суб'єкта та об'єкта управління і блоку інформаційно-методологічного наукового регулювання. Для забезпечення останньої складової ФС вітчизняними науковцями різних шкіл проводиться клініко-еконічний аналіз (КЕА) фармакотерапії поширених хвороб з наданням рекомендацій до її оптимізації, результати якого широко висвітлюються у фахових публікаціях різних рівнів [4, 5]. Мета даної роботи – провести комплексну оцінку реальних фінансових витрат на фармакотерапію, що призначалась пацієнтам дитячого віку з кашлюком, скарлатиною, менінгоковою інфекцією.

Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз лікарських призначень проведено за допомогою 197 карток стаціонарних хворих – дітей із каш-

Таблиця 1

Розподіл призначених лікарських препаратів за АТС-класифікаційними групами для терапії дітей, хворих на кашлюк, скарлатину, менінгокову інфекцію

Група АТС	Кашлюк		Скарлатина		МІ	
	к-сть назв	частка, %	к-сть назв	частка, %	к-сть назв	частка, %
A Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм	48	27	23	37	21	30
B Засоби, які впливають на систему крові і гемопоез	11	6	5	8	12	17
C Засоби, які впливають на серцево-судинну систему	5	3	2	3,25	3	4
D Дерматологічні засоби	1	0,5	2	3,25	2	3
H Препарати гормонів для системного застосування	4	2,3	2	3,25	3	4
J Антимікробні засоби для системного застосування	33	18,5	6	10	12	17
L Антинеопластичні та імуномодельючі засоби	5	3	1	1,6	1	1,5
M Засоби, які впливають на опорно-руховий апарат	2	1	1	1,6	-	-
N Засоби, які діють на нервову систему	6	3	1	1,6	4	6,5
P Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти	1	0,5	1	1,6	1	1,5
R Засоби, які діють на респіраторну систему	56	31	15	24	7	10
S Засоби, які діють на органи чуття	1	0,5	-	-	1	1,5
V Різні засоби	1	0,5	2	3,25	-	-
БАД	3	2	1	1,6	3	4
ВСЬОГО	177	100	62	100	70	100

люком, скарлатиною, менінгоковою інфекцією (МІ) Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні (ІФОКІЛ) за період 2011-2013 рр. Комплексну оцінку реальних фінансових витрат на фармакотерапію пацієнтів дитячого віку із вказаними захворюваннями проводили за допомогою аналізу частоти призначень ЛП, ранжуван-

ня витрат на фармакотерапію (АВС-аналіз), ранжування призначених ЛП за ступенем їх важливості (VEN-аналіз) [4, 5]. Для визначення вартості ЛП, які призначались, використовували добуток середньо-визаженої оптово-відпускної ціни на них і коефіцієнта націнки 1,1, враховуючи межу ціни за Реєстром оптово-відпускних цін України [1].

Результати та їх обговорення

Результати аналізу показали, що упродовж 2011-2013 рр. до ІФОКІЛ було доправлено 172 дитини, хворих на кашлюк, 15 – на менінгокову інфекцію, 10 – на скарлатину. Віковий розподіл дітей у кожній групі показаний на рис. 1.

Отже, пацієнти із кашлюком переважали у 2-х вікових категоріях – до 1 року (46%) та від 1 до 6 років (43%). Серед дітей, хворих на скарлатину, домінували пацієнти віком від 1 до 6 років (60%). На МІ найчастіше хворіли діти віком 1-6 років (67% вибірки).

Розподіл пацієнтів за статтю виявив деяке домінування дівчаток (53%) над хлопчиками (47%), хворими на менінгокову інфекцію. Серед дітей із

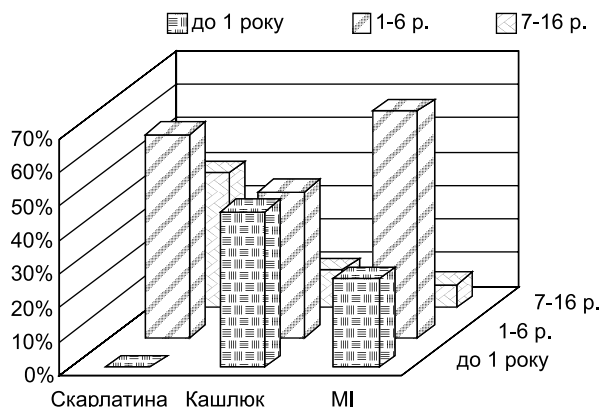


Рис. 1. Вікова структура досліджуваної вибірки дітей

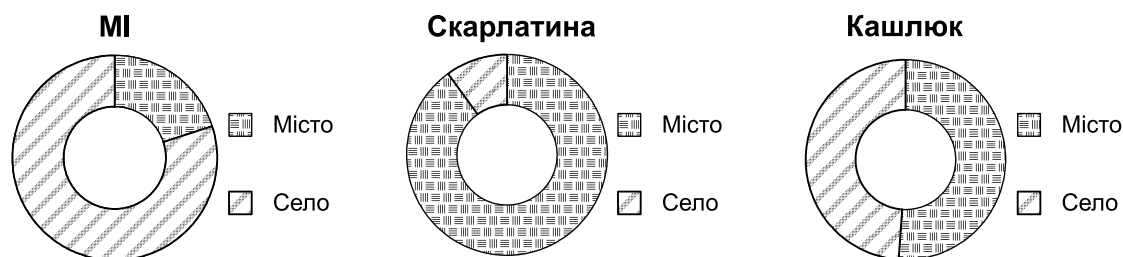


Рис. 2. Розподіл пацієнтів досліджуваної вибірки за місцем проживання

Таблиця 2

Топ-10 лікарських препаратів, які найчастіше отримували діти з бактерійними інфекціями

Кашлюк			Менінгококова інфекція			Скарлатина		
назва препарату	частота	%	назва препарату	частота	%	назва препарату	частота	%
Мікстура з аміназином	164	6,58	Р-н Рінгера, пл.	15	5,05	Аскорутин, табл.	8	5,16
Но-шпа, амп.	142	5,7	Ізотонічний р-н NaCl	14	4,71	Тавегіл, амп.	7	4,52
Тавегіл, амп.	133	5,34	Магнію сульфат, амп.	13	4,38	Глюкоза, р-н 5%, фл.	7	4,52
Магнію сульфат, амп.	131	5,26	Новокаїн, амп.	13	4,38	Вода для ін'єкцій, амп.	7	4,52
Новокаїн, амп.	131	5,26	Маніт, р-н, пл.	12	4,04	Лораксон, фл. 500 мг	6	3,87
Ентерожерміна, фл.	92	3,69	Дексаметазон, амп.	12	4,04	Інсулін, фл.	6	3,87
Вода для ін'єкцій, амп.	77	3,09	Фуросемід, амп.	12	4,04	Аскорбінова кислота, амп.	6	3,87
Магне В ₆ , амп.	75	3,01	Аскорутин, табл.	12	4,04	Фурацилін, табл.	5	3,23
Дексон, амп.	69	2,77	Контрикал, амп.	11	3,7	Анальгін, амп.	5	3,23
Лораксон, фл. 500 мг	67	2,69	Ксилат, р-н, пл.	11	3,7	Димедрол, амп.	5	3,23

скарлатиною переважали хлопчики (60%). Співвідношення між хлопчиками та дівчатками, хворими на кашлюк, склало 1:1.

Розподіл пацієнтів за місцем проживання зображено на рис. 2.

Результати дослідження вказують на нерівномірне поширення захворюваності серед дітей: менінгококової інфекції з переважанням у сільській місцевості (80%) та скарлатини у міській місцевості (90%) (рис. 2).

У табл. 1 представлені результати частотного аналізу призначень ЛП.

Дані, наведені в табл. 1, свідчать про присутність у призначеннях великої кількості різних ЛП поряд з низьким відсотком рекомендованих. Найбільшу частку всіх найменувань ЛП охопила група засобів, які впливають на травну систему і метаболізм: 37% у фармакотерапії дітей, хворих на скарлатину і 30% – хворих на МІ. Засоби, які

діють на респіраторну систему, посіли 2 місце за кількістю найменувань у схемах лікування дітей із скарлатиною (24%) і 1 – із кашлюком (31%). Антимікробні засоби для системного застосування посіли 2 місце для терапії пацієнтів із МІ (17%) і 3 – із скарлатиною (10%) і кашлюком (18,5%). Топ-10 ЛП, які були призначені дітям із інфекціями бактерійного походження у стаціонарі, представлені в табл. 2.

Таблиця 3

Результати ABC-аналізу спожитих дітьми лікарських препаратів

Групи	Споживання ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ	Споживання ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ	Споживання ЛЗ, грн	% витрат / % ЛЗ
	кашлюк		МІ		скарлатина	
A	93780,52	79,8-17	18076,92	80,02-17	4580,93	79-29
B	17584,30	14,9-24	3352,95	14,84-29	851,57	15-27
C	6217,7	5,3-59	1160,48	5,14-54	388,71	7-44
Всього	117582,51	100	22590,34	100	5821,21	100

Таблиця 4

Результати сумісного АВС/VEN-аналізу для групи лікарських препаратів, яка забезпечила 80% витрат фармакотерапії дітей, хворих на скарлатину

Назва препарату	Потреба (грн)	VEN-аналіз
Лораксон пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №12	1011,08	N
Лораксон пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл. №12	809,91	N
Інсулін 40 МО/мл фл. 10 мл №1	774,00	N
Ентерожерміна 5 мл фл. №10	375,96	N
Тіотриазолін р-н д/ін. 25 мг/мл амп. 2 мл, №10	173,10	N
Тавегіл амп. 2 мл №5	161,08	V
Глюкоза 5% фл. 500 мл №1	155,99	V
Супрастин р-н д/ін. 20 мг амп. 1 мл, №5	123,90	V
L-цет сироп 2,5 мг/5 мл фл. 100 мл №1	121,35	V
Терцеф пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №5	119,62	N
Лактовіт капс. №30	108,68	N
Цефотаксим пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №5	106,68	N
Вода для ін'єкцій, амп. 5 мл №10	99,44	N
Реосорбілакт р-н д/інф. 200 мл фл. №1	98,12	V
Еріус сироп 0,5 мг/фл 120 мл №1	93,12	V
Лізак табл. №10	84,73	N
Нурофен сусп. 100/5 фл. 100 мл №1	84,32	V
Кардонат капс. №30	79,87	V

Таблиця 5

Результати сумісного АВС/VEN-аналізу для групи лікарських препаратів, яка забезпечила 80% витрат терапії дітей, хворих на кашлюк

Назва препарату	Потреба (грн)	VEN-аналіз
1	2	3
Цефтазидим пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл. №1	14278,00	N
Інсулін 40 МО/мл фл. 10 мл №1	10677,98	N
Лораксон пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №12	7792,40	N
Меронем пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл. №10	5998,50	N
Тавегіл амп. 2 мл №5	5934,60	N
Цефтазидим пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №1	4945,18	N
Файтобакт пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл. №1	4565,86	N
Флюдитек сироп 2% фл. 125 мл №1	3718,90	V
Магне В ₆ амп. 10 мл №10	2357,08	N
Синекод краплі орал. 5 мг/мл фл. 20 мл	2353,78	V
Но-шпа р-н д/ін. 40 мг амп. 2 мл №25	2349,47	N
Мікстура з аміназином фл. №1	2333,80	V
Ентерожерміна 5 мл фл. №10	2332,99	N
Сінерпен пор. д/п р-ну д/інф. фл. №1	2164,80	N
Цитохром С 0,25% амп. 4 мл №10	1951,71	N
Біогая краплі 5 мл	1934,59	N
Цефтриаксон пор. д/п ін. р-ну 0,5 г фл. №5	1754,61	N
Офрамекс пор. ліоф. д/п р-ну д/ін. 1000 мг фл. №1	1532,36	N
Глюкоза 5% фл. 500 мл №1	1386,00	N

Наступним методом КЕА стало ранжування витрат на проведене лікування малолітніх пацієнтів методом АВС-аналізу. До групи А за кожною нозологією були віднесені ЛЗ, на які сумарно витрачено 80% коштів проведеної терапії, групи В – 15%, групи С – 5%. Результати АВС-аналізу представлені в табл. 3-6.

У даній роботі VEN-аналіз проводили за «формальною» ознакою: визначали наявність ЛЗ в діючих Клінічних протоколах лікування дітей, хворих на кашлюк, скарлатину, МІ (Наказ МОЗ України №354 від 09.07.2004 р. «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей»). При наявності ЛП у рекомендаціях протоколу він отримував індекс «V», при відсутності – «N» (табл. 3-6).

Згідно з наказом МОЗ № 354 для етіотропної терапії з антибіотиків (АБ) для хворих на скарлатину необхідно призначати: при легкій формі пеніциліни або макроліди, при середньотяжкій – пеніциліни, при тяжкій – цефалоспоринони I-II покоління, кліндаміцин, ванкоміцин. Для дітей із кашлюком – еритроміцин або інші АБ з групи макролідів; при їх непереносимості – триметопримсульфаметоксазол, ампіцилін. Для лікування дітей із МІ існує рекомендована наступна АБ-терапія: бензилпеніцилін, резерв – цефтриаксон, цефотаксим. Однак на практиці для лікування дітей з усіма аналізованими інфекціями найчастіше призначають цефалоспориновий АБ III покоління лораксон, який за витратами лідирує у фармакотерапії хворих на скарлатину. У фармакотерапії дітей із кашлюком найбільш витратним є також представник III покоління цефалоспоринів цефтазидим, а у МІ – ЛП із карбопенемів, який, як і попередні 2 ЛП, ще не увійшов у клінічний протокол 10-річної давності. Тому такі розпорядчі документи необхідно оновлювати щорічно (за ана-

Продовження табл. 5

1	2	3
Амікацин р-н д/ін. 50 мг/мл фл. 2 мл №1	1380,96	N
Біолакт 1500 мг саше №10	1378,82	N
Ніфуроксазид сусп. оральн. 200 мг/5 мл фл. 90 мл	1366,20	N
Мукоза композитум р-н д/ін. амп. 2,2 мл №5	1358,25	N
Феністил крап. 1 мг/мл фл. 20 мл №1	1215,28	N
Хьюмер спрей назал. балончик 50 мл №1	1130,80	N
Сульперазон пор. д/п ін. р-ну 500 мг + 500 мг фл. №1	1110,12	N
Імупрет кр. орал. фл. 100 мл	1069,64	N
Ереспал сироп 200 мг/100 мл фл. 150 мл	1063,91	V
Цефотаксим пор. д/п ін. р-ну 250 мг фл. №10	815,76	N

Таблиця 6

Результати сумісного ABC/VEN-аналізу для групи лікарських препаратів, яка забезпечила 80% витрат терапії дітей, хворих на менінгококову інфекцію

Назва препарату	Потреба (грн)	VEN-аналіз
Меронем пор. д/п ін. р-ну 500 мг фл. №10	8344,99	N
Лораксон пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №12	2351,49	V
Контрикал 10000 пор. фл. + р-н амп. 2 мл №10	1434,39	N
Цефепім пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №12	1123,61	V
Маніт 15% р-н д/інф. фл. 200 мл №1	890,34	V
Ксилат р-н д/інф. фл. 200 мл №1	843,78	V
Ріабал сироп 7,5 мг/5 мл фл. 60 мл №1	674,26	N
Рінгера р-н д/інф. фл. 200 мл №1	507,50	V
Біолакт пор. 1500 мг саше №10	489,23	N
Ентерожерміна 5 мл фл. №10	482,21	N
Тавегіл амп. 2 мл №5	470,84	N
NaCl 0,9% фл. 500 мл №1	464,31	V

логією до Державного формуляра ЛЗ).

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу дітей, хворих на кашлюк, менінгококову інфекцію, скарлатину,

в окремо взятому інфекційному стаціонарі встановлено, що серед них переважала вікова категорія від 1 до 6 років (43% – 67%), не виявлені значні гендерні розбіжності за патологія-

ми; діти із менінгококовою інфекцією різко переважали у сільській місцевості (80%), а із скарлатиною, навпаки, – у міській (90%).

2. За результатами частотного аналізу вивчені пріоритети лікарів у призначеннях ЛП цій категорії хворих. Про деяку відсутність формулярного підходу свідчить те, що найпопулярніша група ЛП для лікування дітей зі скарлатиною і менінгококовою інфекцією – Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм, у фармакотерапії дітей з кашлюком була іншою.

3. У результаті ABC-аналізу розподілено ЛП за їх внеском у загальні витрати, які в середньому на 1 дитину із кашлюком становили 683,62 грн, з менінгококовою інфекцією – 1506,02 грн, зі скарлатиною – 582,12 грн за цінами госпітальних закупок. Встановлено, що фінансові витрати на терапію хворих дітей були подекуди економічно необґрунтованими через велику кількість препаратів з індексом N (50-86,2%). Найбільше відповідала протоколу фармакотерапія дітей із менінгококовою інфекцією.

4. Оцінка доцільності призначень ЛП дітям із інфекційними хворобами шляхом використання «формального» VEN-аналізу не зможе претендувати на об'єктивність без перегляду Клінічних протоколів діагностики та лікування, які на теперішній час потребують оновлення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Довідково-пошукова система «Лікарські засоби» компанії «Моріон».
2. Крамарев С.А., Дорошенко Н.С., Закордонец Л.В. // Сучасні інфекції. – 2009. – №3-4. – С. 42-46.
3. Руководство по диагностике и лечению бактериальных менингитов и менингококковой септицемии у детей и подростков до 16 лет на этапах первичной и специализированной медицинской помощи // Клінічна імунол., алергол., інфектол. – 2011. – №4. – С. 77-88.
4. Панфілова Г.Л., Немченко А.С., Немченко О.А. Організація фармацевтичної допомоги населенню в умовах медичного страхування: Монографія. – Х., 2009. – 228 с.
5. Фармакоэкономика: Навч. посіб. для студ. ВНЗ / За ред. Л.В.Яковлевої. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.
6. Campbell H., Amirthalingam G., Andrews N. // Emerg. Infect. Dis. – 2012. – №1. – P. 38-47.
7. Cassidy P., Tobin-D'Angelo M., Watson J. et al. // J. Med. Microbiol. – 2008. – Vol. 57. – P. 388.

8. Cathie K., Levin M., Faust S.N. // Arch. Dis. Child. Ed. Pract. – 2008. – Vol. 93. – P. 151-158.
9. Dr Matthew J. Thompson // The Lancet. – 2006. – Vol. 367, №4. – P. 397-403.
10. Stephens D., Greenwood B., Brandtzaeg P. // The Lancet. – 2007. – Vol. 369, №30. – P. 2196-2210.
11. Fraser A., Gafter-Gvili A., Paul M., Leibovici L. // The Cochrane Library. – 2009. – Issue 1. – Режим доступу: <http://www.thecochranelibrary.com>. – Назва з екрану.
12. James D., Cherry M.D. // Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 785-787.
13. Pelkonen T., Roine I., Monteiro L., Correia M. // Oxford J. Medicine. Clinical Infect. Dis. – 2008. – Vol. 48, №8. – P. 1107-1110.
14. Pollard A.J., Nadel S., Ninis N. et al. // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol. 92. – P. 283-286.
15. Sarah S. Long Pertussis / Eds R. Kliegman, R. Behrman, H. Yenson, F. Stanton // «Nelson. Textbook of Pediatrics», 18-th ed. – P.194-196.
16. Vidal L., Borok S., Gafter-Gvili A. // The Cochrane Library. – 2009. – Issue 1. – Режим доступу: <http://www.thecochranelibrary.com>. – Назва з екрану.

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ З КАШЛЮКОМ, СКАРЛАТИНОЮ, МЕНІНГОКОКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

І.О.Федяк, І.П.Білик

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: клініко-економічний аналіз; кашлюк; скарлатина; менінгококова інфекція; АВС-аналіз; VEN-аналіз

Наведені результати клініко-економічного аналізу фармакоterapiї дітей, хворих на кашлюк (КШ), менінгококову інфекцію (МІ), скарлатину (СК). Проаналізовано 197 медичних карток стаціонарних хворих за період 2011-2013 рр. Співвідношення між пацієнтами з КШ, МІ, СК становило 17:1,5:1. Встановлено, що серед пацієнтів дитячого віку переважала вікова категорія від 1 до 6 років (43-67%), не виявлені значні гендерні розбіжності за патологіями; діти з МІ різко переважали у сільській місцевості (80%), а з СК, навпаки, – у міській (90%). Серед препаратів призначалися найчастіше – для лікування КШ: мікстура з аміназином, но-шпа, амп., тавегіл, амп.; для лікування МІ: р-р Рінгера, ізотонічний р-н, магнію сульфат, амп.; для терапії СК: аскорутин табл., тавегіл, амп., глюкоза, р-н 5%. Найпопулярнішою АТС-групою для лікування дітей із СК і МІ стала група «Засоби, які впливають на травну систему і метаболізм», а у фармакоterapiї дітей з КШ вона була іншою. АВС-аналізом розподілені препарати за їх внеском у загальні витрати, які в середньому на 1 дитину з КШ становили 683,62 грн, з МІ – 1506,02 грн, зі СК – 582,12 грн за цінами госпітальних закупок. Встановлено, що фінансові витрати на терапію хворих дітей були подекуди економічно необґрунтованими через велику кількість препаратів з індексом N (50-86,2%). Водночас оцінка доцільності призначень дітям із інфекційними хворобами шляхом використання «формального» VEN-аналізу не зможе претендувати на об'єктивність без перегляду Клінічних протоколів діагностики та лікування 2004 р., які на теперішній час потребують оновлення.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С КОКЛЮШЕМ, СКАРЛАТИНОЙ, МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.О.Федяк, И.П.Билик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; коклюш; скарлатина; менингококковая инфекция; АВС-анализ; VEN-анализ

Приведены результаты клинико-экономического анализа фармакоterapiи детей, больных коклюшем (КШ), менингококковой инфекцией (МИ), скарлатиной (СК). Проанализированы 197 медицинских карт стационарных больных за период 2011-2013 гг. Соотношение между пациентами с КШ, МИ, СК составляло 17:1,5:1. Установлено, что среди пациентов детского возраста преобладала возрастная категория от 1 до 6 лет (43-67%), не обнаружены значительные гендерные различия по патологиям, количество детей с МИ резко преобладало в сельской местности (80%), а со СК, наоборот, – в городской (90%). Среди препаратов назначались чаще всего для лечения КШ: микстура с аминазином, но-шпа, амп., тавегил, амп.; для терапии МИ: р-р Рингера, изотонический р-р, магния сульфат, амп.; для лечения СК: аскорутин табл., тавегил, амп., глюкоза, р-р 5%. Наиболее популярной АТС-группой для лечения детей со СК и МИ стала группа «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболізм», а в фармакоterapiи детей с КШ она была второй. АВС-анализом распределены препараты по их вкладу в общие расходы, которые в среднем на 1 ребенка с КШ составляли 683,62 грн, с МИ – 1506,02 грн, со СК – 582,12 грн по ценам госпитальных закупок. Установлено, что финансовые затраты на терапию больных детей были кое-где экономически необоснованными из-за большого количества препаратов с индексом N (50-86,2%). Одновременно оценка целесообразности назначений детям с инфекционными болезнями путем использования «формального» VEN-анализа не сможет претендовать на объективность без просмотра Клинических протоколов диагностики и лечения 2004 г., которые в настоящее время нуждаются в обновлении.

Адреса для листування:
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
Тел. (67) 9513954. E-mail: irynaf@tvnet.if.ua.

Івано-Франківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 615.1:612.4

ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

О.М.Кириченко, О.А.Кириченко, О.М.Матіяш

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет II типу; фармакоекономіка; частотний аналіз

ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II IN HOSPITAL ENVIRONMENT

О.М.Кириченко, О.А.Кириченко, О.М.Матіяш

National University of Pharmacy

Key words: diabetes mellitus type II; pharmacoeconomics; frequency analysis

The assessment of drug therapy in patients with diabetes mellitus type II in hospital environment has been conducted. Using frequency analysis the dominant directions of pharmacotherapy for diabetes (pathogenetic therapy and therapy of complications formed as a result of metabolic disorders and angiogenic changes) have been determined. Priorities of physicians regarding prescription of drugs have been specified. The schemes of insulin therapy used in the therapeutic department and their compliance with the national treatment protocol of patients with diabetes have been analyzed in detail. Based on the data obtained the absence of doctors' prescription of the schemes with long-acting insulin analogues has been determined and the need for pharmacoeconomic research in Ukraine in order to determine the rationality of their use in clinical practice has been revealed. The drugs that are the most expensive by the cost of treatment (4 trade names of thioctic acid and actovegin) have been determined. The issues for consideration by the local formulary committee concerning the possibility of replacing expensive drugs on their less expensive analogues under condition of their respective clinical effectiveness and availability at the pharmaceutical market have been identified. According to the results of "cost minimization" pharmacoeconomic analysis the expediency of replacing the more expensive items by the cost of treatment (berlition, thiogamma, espa-lipon) on less expensive analogue – dialipon has been determined; it will allow to use costs of the medical institution more efficiently.

Цукровий діабет (ЦД) відноситься до групи метаболічних захворювань та характеризується ураженням різних органів і систем організму, що і визначає багатокомпонентну позитивну фармакотерапію. Різноманітність медикаментозної терапії зумовлює необхідність моніторингу раціональності застосування лікарських засобів. Саме аналіз реальної практики лікування хворих дозволяє охарактеризувати наявну ситуацію та тенденції в призначенні лікарських препаратів (ЛП), оцінити відповідність фармакотерапії діючим клінічним протоколам лікування та при необхідності поліпшити і оптимізувати терапію та витрати на її здійснення.

Метою дослідження була оцінка витрат на фармакотерапію в умовах стаціонару у хворих на ЦД II-го типу в одній із районних лікарень Донецької

області (заклад охорони здоров'я, що надає вторинну медичну допомогу).

Матеріали та методи

Ретроспективний аналіз історій хвороб і листів призначень, частотний аналіз та фармако-економічний аналіз (за допомогою методу «мінімізація витрат») [3].

Результати та їх обговорення

За даними ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнтів з діагнозом ЦД II-го типу майже 72% склали хворі з тривалістю захворювання від 5 до 15 років та 28% – менше 5 років. На лікарняному ліжку хворі перебували від 10 до 23 днів при середньому терміні 15 днів. Переважна більшість пацієнтів із тривалістю захворювання більше 5 років мала такі ускладнення ЦД та/або супутні захворю-

вання: діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок, тривожно-депресивний синдром, діабетична стопа, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз та інші. Досліджувана номенклатура ЛП за даними листів призначень складалася з 36 фармакотерапевтичних груп (ФГ) та 108 ЛП за торговою назвою (ТН).

Надалі проведений за отриманими даними частотний аналіз дозволив визначити частку кожної ФГ в загальному числі призначень та виділити групи-лідери за частотою призначень. Так, лідерами за частотою призначення були 3 ФГ: А16 – засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, А10 – антидіабетичні препарати, А11 – вітаміни (% хворих, які отримали ЛП з цих груп, відповідно склав 112%, 100 % та 82%). Отже, за результатами вивчення листів призначень було встановлено, що домінуючими напрямками терапії ЦД II-го типу

є патогенетична терапія ЦД і його судинних та неврологічних ускладнень (ускладнень, що сформувались у результаті метаболічних розладів та ангіогенних впливів). Меншу частку призначень, а саме від 64% до 44%, займали ЛП, що застосовуються для терапії ускладнень ЦД (серцево-судинна патологія) та/або супутніх захворювань, що його супроводжують (сечогінні і кардіологічні препарати, антитромботичні та гіполіпемічні засоби, інгібітори АПФ і діуретики, гепато- та кардіопротектори).

Проаналізувавши ФГ, що є лідерами за частотою призначень, визначили пріоритети лікарів щодо призначення ЛП в кожній з них. Так, з групи А10 (антидіабетичні препарати, підгрупа пероральні антидіабетичні препарати) 25% пацієнтів отримували ЛП з групи бігуанідів. З похідних сульфонілсечовини 2 ТН гліклазиду призначалися 22,5% пацієнтів, 2 ТН глібенкламиду – одержували 20% пацієнтів. Серед інсулінів призначалися препарати інсуліну короткої (ІКД) та середньої тривалості дії (ІСД) як вітчизняного, так і закордонного виробництва. Так, із 46% пацієнтів більшості (32%) призначалися препарати вітчизняного, а 14% – закордонного виробництва. За даними листів призначень нами більш детально було проаналізовано схеми інсулінотерапії. В терапевтичному відділенні зазначені вище інсуліни призначалися таким чином: *2 ін'єкції ІСД (НПХ) вранці і ввечері + ІКД перед сніданком, обідом і ввечерю; ІСД (НПХ) 1-2 рази на день + пероральні цукрознижуючі препарати*. Такі схеми призначень відповідають загальним рекомендаціям з вибору режиму інсулінотерапії, що зазначені в національному протоколі лікування хворих на ЦД та алгоритмі спеціалізованої медичної допомоги хворим на ЦД (АСМД ЦД) в РФ, який також був обраний

для аналізу, оскільки за даними розробників він базується на міжнародному досвіді лікування ЦД (рекомендації IDF (2005), ADA (2011), результати завершених міжнародних клінічних випробувань у хворих на ЦД – ADVANCE, ACCORD, VADT, UKPDS) та на результатах російських рандомізованих клінічних випробувань у хворих на ЦД [1, 4].

За даними нормативних документів поряд з вищезазначеними схемами та у відповідності з перебігом захворювання і способом життя рекомендують також застосування в схемах аналогів інсуліну тривалої дії (ІТД): *аналог ІТД 1 раз на день + пероральні цукрознижуючі препарати або 2 ін'єкції аналога ІТД вранці і ввечері + аналог інсуліну ультракороткої дії перед сніданком, обідом і ввечерю*. Схеми із застосуванням аналогів ІТД в даному терапевтичному відділенні не застосовувалися. На теперішній час використання аналогів ІТД вважається більш клінічно ефективним та таким, що значно збільшує комплаєнтність хворих на ЦД та поліпшує якість життя. За утилітарною вартістю без урахування терапевтичних переваг такі схеми лікування є більш витратними. В той же час фармакоекономічними дослідженнями, проведеними в країнах з різним рівнем надання медичної допомоги, доведена економічна доцільність їх застосування [2, 6, 7]. Отже, визначення раціональності використання аналогів ІТД потребує проведення в Україні фармакоекономічних досліджень, заснованих на оцінці їх застосування в реальній клінічній практиці.

Аналіз серед ЛП всередині групи А16 показав, що більш ніж 60% пацієнтів призначалися 4 ТН тіоктової кислоти (32% отримували берлігтон, 16% – еспаліпон та 10% – тіогаму) та 50% – актовегін. За об'ємом витрачених коштів вони знаходяться на перших позиціях (сумар-

ні витрати на ЛП тіоктової кислоти склали 22,06%, на актовегін – 21,22% від суми всіх витрат). В діючому українському уніфікованому клінічному протоколі «Цукровий діабет II типу» ці дві найбільш витратні позиції зазначені в якості препаратів для патогенетичної терапії при лікуванні діабетичної больової нейропатії [4]. З погляду доказової медицини антиоксидантні властивості з доведеним патогенетичним ефектом тіоктової (α -ліпоєвої) кислоти у лікуванні периферичної полінейропатії підтверджені широкомасштабними багаточентровими багаторічними клінічними дослідженнями (ALADIN, DECAN, ALADIN II, ALADIN III) та даними мета-аналізу [5, 8]. Стосовно клінічної ефективності актовегіну існують різні твердження. Застосування актовегіну при лікуванні діабетичної макроангіопатії за даними російського АСМД ЦД, розробленого на основі міжнародних рекомендацій, вважається неефективним і недоцільним [1]. Експертні висновки за результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження тривалого лікування актовегіном хворих з діабетичною полінейропатією вказують на достовірне зменшення вираженості тканинних метаболіт-ангіогенних розладів, стабілізацію стану хворих та відновлення пошкодженої нервової тканини [9]. Одже, на цей час доказова база цього популярного в Україні препарату спирається тільки на поодинокі клінічні спостереження і погляди експертів та потребує для остаточних висновків більш детального аналізу сучасних даних літератури щодо клінічної ефективності актовегіну.

При співставленні частоти використання найбільш часто призначуваних окремих ЛП з їх вартістю на курс лікування визначено, що найбільш витратними за вартістю курсу лікуван-

ня на одного хворого були берлітіон і актовегін (відповідно 487,42 грн і 333,68 грн).

Отримана інформація визначила необхідність аналізу раціональності витрачання коштів і можливості заміни на менш витратні аналоги за вартістю курсу лікування за умови їх відповідної клінічної ефективності та наявності на фармацевтичному ринку. Точних аналогів актовегіну не існує. Стосовно тіоктової кислоти фармацевтичний ринок України пропонує її 4ТН: берлітіон (Berlin-Chemie), тіогама (Worwag Pharma), еспа-ліпон (Espana), діаліпон (Фармак).

На підставі отриманих даних за допомогою методу фармакоекономічного аналізу «мінімізації витрат» визначили, які позиції будуть найменш витратними за вартістю курсу лікування. За розрахунками було встановлено, що курс лікування берлітіоном, тіогамою, еспа-ліпоном та діаліпоном складає відповідно 417,38 грн, 475,58 грн,

390,58 грн і 351,60 грн. Отже, заміна більш вартісних ЛП (берлітіону, тіогами або еспа-ліпону) на менш витратний за вартістю курс лікування діаліпоном дозволить заощадити терапевтичному відділенню у перерахунку на 100 хворих відповідно 6578 грн, 12398 грн та 3898 грн.

З метою більш наочного представлення отриманих результатів фармакоекономічного аналізу розраховували коефіцієнт втрачених можливостей (Q) (показує, скільки додатково пацієнтів можна пролікувати при переході на менш витратний ЛЗ) за формулою: $Q = \frac{CMA}{C_{low}}$, де: CMA – різниця у витратах порівнюваних втручань; C_{low} – витрати на лікування менш витратним ЛЗ.

Результати розрахунку показника Q (наприклад, $Q = \frac{417,38 \text{ грн} - 351,60 \text{ грн}}{351,60 \text{ грн}} = 0,19$) засвідчують, що при переході 100 пацієнтів з терапії берлітіоном на терапію діаліпоном можна на різницю у витратах додатково про-

лікувати 19 хворих, а при заміні тіогами або еспа-ліпону на діаліпон різниця у витратах дасть змогу додатково провести терапію відповідно 35 або 11 пацієнтам.

ВИСНОВКИ

Оцінка медикаментозної терапії у хворих на ЦД II-го типу в умовах стаціонару за допомогою частотного аналізу визначила домінуючі напрямки фармакотерапії (патогенетична терапія та терапія ускладнень, що сформувались у результаті метаболічних розладів та ангіогенних впливів). Встановлено пріоритети лікарів щодо призначень та найбільш витратні за вартістю курсу лікування ЛП та направлене питання для розгляду локальною формулярною комісією стосовно ймовірності заміни витратних ЛП на їх менш витратні аналоги. За результатами фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат» визначена можливість оптимізації фінансових витрат стаціонару.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова. – 5-е изд., 2011. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.endocrincentr.ru/SD.
2. Колбин А.С. // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 92-96.
3. Морозов А.М., Яковлева Л.В., Бездітко Н.В. та ін. Методичні рекомендації з оцінки клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи). – К., 2012. – 59 с.
4. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті II типу». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20121221_1118.htm.
5. Ametov A., Barinov A., O'brien P. et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 770-776.
6. Brandle M., Azoulay M., Greiner R. // Intern. J. of Clinical Pharmacol. and Therapeutics. – 2007. – Vol. 45. – P. 203-220.
7. Janka H.U. // Eur. J. Health Econ. – 2008. – Vol. 9 (2). – P. 165-170.
8. Ziegler D., Nowak H., Kempler I. et al. // Diabetic Medicine. – 2004. – Vol. 21. – P. 114-121.
9. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32 (8). – P. 1479-1484.

ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ II ТИПУ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

О.М.Кириченко, О.А.Кириченко, О.М.Матіяш

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: цукровий діабет II типу; фармакоекономіка; частотний аналіз

Проведена оцінка медикаментозної терапії у хворих на цукровий діабет II-го типу в умовах стаціонару. За допомогою частотного аналізу встановлені домінуючі напрямки фармакотерапії цукрового діабету (патогенетична терапія та терапія ускладнень, що сформувались у результаті метаболічних розладів та ангіогенних впливів). Визначені пріоритети лікарів щодо призначень лікарських препаратів. Детально проаналізовано схе-

ми інсулінотерапії, що застосовувалися в терапевтичному відділенні, та їх відповідність національному протоколу лікування хворих на цукровий діабет. За отриманими результатами зазначена відсутність призначень лікарями схем з використанням аналогів інсуліну тривалої дії та встановлено необхідність проведення в Україні фармакоекономічних досліджень з метою визначення раціональності їх застосування в реальній клінічній практиці. Також з'ясовані найбільш витратні за вартістю курсу лікування медикаментозні препарати (4 торгових найменування тіоктової кислоти та актовегін). Визначені питання для розгляду локальною формулярною комісією стосовно ймовірності заміни найбільш витратних лікарських препаратів на їх менш витратні аналоги за умов їх відповідної клінічної ефективності та наявності на фармацевтичному ринку. За результатами фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат» з'ясовано доцільність заміни більш витратних позицій за вартістю курсу лікування (берлітіону, тіогами, еспа-ліпону) на менш витратний аналог діаліпон, що дозволить більш раціонально використовувати кошти лікарського закладу.

ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

О.Н.Кириченко, А.А.Кириченко, О.Н.Матияш

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: сахарный диабет II типа; фармакоэкономика; частотный анализ

Проведена оценка медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом II-го типа в условиях стационара. С помощью частотного анализа установлены доминирующие направления фармакотерапии сахарного диабета (патогенетическая терапия и терапия осложнений, которые сформировались в результате метаболических нарушений и ангиогенных изменений). Определены приоритеты врачей относительно назначений лекарственных препаратов. Детально проанализированы схемы инсулинотерапии, которые использовались в терапевтическом отделении и их соответствие национальному протоколу лечения больных сахарным диабетом. На основании полученных данных определено отсутствие назначений врачами схем с использованием аналогов инсулина длительного действия и установлена необходимость проведения в Украине фармакоэкономических исследований с целью определения рациональности их применения в реальной клинической практике. Также установлены наиболее затратные по стоимости курса лечения лекарственные препараты (4 торговых наименования тиаоктовой кислоты и актовегин). Определены вопросы для рассмотрения локальной формулярной комиссией относительно возможности замены затратных лекарственных препаратов на их менее затратные аналоги при условии их соответствующей клинической эффективности и наличия на фармацевтическом рынке. По результатам фармакоэкономического анализа «минимизация затрат» установлена целесообразность замены более затратных позиций по стоимости курса лечения (берлитион, тиогамы, эспа-липона) на менее затратный аналог – диалипон, что позволит более рационально использовать средства лечебного учреждения.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: feknfau@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 615.1:614.27:615.214

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

I.E. Кузнєцов

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: аналіз фармацевтичного ринку; ЛЗ нейропротекторної дії; економічна доступність; ішемічний інсульт

ANALYSIS OF THE ASSORTMENT AND ECONOMIC AVAILABILITY OF NEUROPROTECTORS AT THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

I.E. Kuznetsov

National University of Pharmacy

Key words: pharmaceutical market analysis; medicines with neuroprotective action; economic availability; ischemic stroke attack

The article presents the results of analysis of the pharmaceutical market and economic availability of medicines with the neuroprotective action. Neuroprotection is one of the important directions of the differentiated pharmacotherapy during the acute period of the cerebral circulation impairment (ACCI). It has been found that the maximum achievable therapeutic effect of neuroprotectors could be obtained only in case of observance of three basic principles of evidence based medicine: to prescribe medicines, which efficiency has been proven in large randomized clinical trials or in meta-analyses; to start the treatment as soon as possible (during the first hours from the moment of the ischemic stroke attack); the appropriate efficiency of these medicines can be reached only at the background of the optimal level of the cerebral blood circulation. The volume of neuroprotectors consumption in Ukraine is rather high, and it leads to considerable expenses for ACCI pharmacotherapy. At the modern pharmaceutical market of Ukraine medicines with the neuroprotective action used in the treatment of ACCI are widely provided by 26 International Nonproprietary Names (INN) in the form of 85 trade names (TN) produced in different countries of the world. The ratio of domestic and foreign medicines is 1:1.4. The prices of medicines vary in the broad range from 0,68 UAH to 4286,65 UAH, and it gives the opportunity to choose medicines considering their clinical efficacy and cost. Among the INN medicines with the neuroprotective action only 5 medicines (19%), namely glycine, GABA, piracetam combinations with cinnarizine and GABA, and vinpocetine proved to be the most available to consumers. It has been determined that the rate of prices elevation for the majority of the neuroprotectors analyzed are higher than the rate of the wage growth during the period studied. It raises a question of choosing the optimal neuroprotective medicines on the basis of the pharmacoeconomic assessment results.

Одним з важливих напрямків диференційованої фармакотерапії в гострий період порушень мозкового кровообігу (ПМК) є нейропротекція [1, 6]. У сучасному розумінні нейропротекція – не лише терапія, а й профілактика вторинного ураження мозку (захист нейронів від пошкоджувальної дії таких агресивних факторів, як ішемія, інфлюкс іонів кальцію, нейротоксичні субстанції). У патофізіологічному ланцюгу з моменту дії пошкоджувального агента до моменту апоптозу існує багато точок для ефективного фармакологічного втручання, що й пояснює велику кількість напрямків нейропротекції: боротьба з пошкоджувальною дією надлишку іонів каль-

цію, зниження утворення вільних радикалів і наслідків оксидантного стресу, використання антагоністів збуджувальних амінокислот, застосування препаратів нейротрофічної дії, гальмування локальної запальної реакції на рівні ЦНС, профілактика і блокада апоптозу клітин [1, 4, 6, 8, 9, 10]. Виділяють первинну та вторинну нейропротекцію. Метою первинної нейропротекції є припинення глутаматно-кальцієвих механізмів збудження, активація природних гальмівних систем та пригнічення глутаматно-аспартатної ексайтотоксичності [1, 4, 8, 9]. Вторинна нейропротекція спрямована на переривання механізмів оксидантного стресу, дисбалансу цитокінів, асептично-

го запалення та апоптозу. Для досягнення максимального нейропротекторного ефекту необхідні лікарські засоби, які впливають на різні ланки ішемічного каскаду, тобто спричиняють первинну та вторинну нейропротекцію [1, 10].

Ставлення до нейропротекторів у теперішній час є неоднозначним. З одного боку, протягом багатьох років надії покладалися на представників різних фармакологічних класів, що добре себе зарекомендували в дослідженнях на тваринах, але ці препарати отримали незадовільну оцінку щодо ефективності у людей [5, 7, 9]. Це сформувало тверде переконання лікарів, що напрямок фармаконейропротекції при ураженні мозку приречений на провал. З іншого боку, кількість публікацій,

присвячених дослідженню нейропротекції за останні 20 років, збільшилася в десятки разів, що відображає зростаючий науковий інтерес з боку вчених до цієї проблеми.

У всіх економічно розвинених країнах світу фармакологами і клініцистами визнано, що на максимально досяжний терапевтичний ефект нейропротекторів можна розраховувати тільки при дотриманні трьох основоположних принципів доказової медицини [1]:

- призначення нейропротекторних препаратів, ефективність яких доведена у великих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) або мета-аналізах великої кількості РКД;
- тільки максимально раннє призначення нейропротекторних препаратів, а саме впродовж перших годин з моменту розвитку ішемічного інсульту (ІІ);
- ефективність нейропротекторів може бути досягнута тільки в умовах оптимального рівня церебрального кровотоку, що забезпечує «транспорт» нейропротектора в зону інфаркту і суміжні компартаменти мозку, наслідком чого є компенсація неврологічного дефіциту, що формується. Для нормалізації церебрального кровотоку призначення нейропротекторів поєднується з довгостроковою реперфузійною терапією.

В українських нормативних документах щодо надання медичної допомоги хворим на ІІ нейропротектори представлені по-різному. Відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт (Наказ МОЗ України №487 від 17.08.2007 р.) для базисної програми лікування були визначені нейропротектори, серед яких препарати з різною структурою і механізмом дії, зокрема ноотропні засоби. В уніфіко-

ваному клінічному протоколі медичної допомоги (Наказ МОЗ України №602 від 03.08.2012 р.) зазначено, що застосування нейропротекторів у терапії ПМК не має достатнього рівня доказовості. Незважаючи на вищенаведене, обсяги споживання нейропротекторів в Україні значні, що призводить до значних витрат на фармакотерапію.

У зв'язку з цим було доцільно дослідити асортимент засобів нейропротекторної дії на фармацевтичному ринку України та провести аналіз їх економічної доступності.

Матеріали та методи

Аналіз асортименту ЛЗ нейропротекторної дії та їх економічної доступності проводили протягом 2009-2011 років за даними інформаційно-пошукової системи «Моріон». Економічну доступність нейропротекторів оцінювали за коефіцієнтом адекватності платоспроможності населення ($C_{a.s.}$) та показником доступності (D). Коефіцієнт адекватності платоспроможності населення може бути представлений як кількість певних ЛП, які можна купити на середньодушовий дохід [2], і розрахований за формулою:

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100\%,$$

де: $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності; \bar{P} – середньозважена ціна 1 упаковки ЛП за певний період (місяць, квартал, рік); $W_{a.w.}$ – середня заробітна плата за певний період (місяць, квартал, рік).

Значення розміру середньої заробітної плати за досліджувані роки знаходили на сайті: www.ukrstat.gov.ua. Ціни на досліджувані препарати визначали за даними інформаційно-пошукової системи «Моріон» за досліджуваний період.

Для характеристики економічної доступності досліджуваних ЛЗ також використовували

показник доступності (D) [2], який розраховували за формулою:

$$D = \frac{I_x \times Z_{\min}}{I_s \times V_k},$$

де: I_x – індекс зміни середньої заробітної плати;

I_s – зведений індекс цін на лікарські засоби за той же період часу;

Z_{\min} – мінімальна заробітна плата в країні;

V_k – прожитковий мінімум.

Показник доступності (D) характеризує співвідношення темпу росту цін на ЛЗ до темпів росту заробітної плати споживача. Значення показника доступності ЛЗ в межах одиниці або більше ($D \geq 1$) є задовільним для забезпечення оптимального рівня доступності ЛЗ для населення України [2].

Результати та їх обговорення

У дослідженні були розглянуті ЛП, які найчастіше призначаються лікарями як нейропротекторні ЛЗ при лікуванні ПМК [3]. Були проаналізовані препарати трьох фармакотерапевтичних підгруп: «N06BX» – Інші психостимулятори і ноотропи (всі міжнародні непатентовані назви (МНН) підгрупи); «A16AX» – Різні речовини, які впливають на травну систему та метаболізм (тіоктова кислота та гемодериват з телячої крові – актовегін) та підгрупа – «N07» – Інші засоби, які діють на нервову систему, а саме такі МНН, як бетастигин, гліцин, іпідакрин, мексидол, холіну альфосцерат. Загалом, асортимент ЛЗ нейропротекторної дії, які найчастіше зустрічаються у призначеннях українських лікарів, становить на фармацевтичному ринку України 26 МНН, які представлені 85 торговими назвами (ТН) у вигляді 242 лікарських форм (ЛФ) (табл. 1).

Ціни на препарати у досліджуваному періоді варіювали в широкому діапазоні: 0,68 грн –

Таблиця 1

Фармакотерапевтичні групи лікарських засобів, які застосовуються для нейропротекторної терапії

Групи ЛЗ за АТХ-класифікацією	Кількість		Кількість лікарських форм			Інтервал цін, грн
	МНН	ТН	2009	2010	2011	
A16AX – Різні речовини, які впливають на травну систему та метаболізм	2	9	24	25	26	6,47-358,64
N06BX – Інші психостимулюючі та ноотропні засоби	4	54	122	137	143	0,68-4286,65
N07 – Інші засоби, які діють на нервову систему	5	22	41	44	47	2,21-235,77
Всього:	11	85	187	206	216	

4286,65 грн, що надає можливість вибору ЛЗ з урахуванням їх ефективності та вартості.

Найбільшу питому частку в аналізованій групі ЛЗ нейропротекторної дії становлять такі МНН: бетагістин (16,5%); вінпоцетин (12,9%); пірацетам у комбінації з цинаризином і тіотриазоліном (12,9%); ГАМК та її похідні (12,9%); тіоктова кислота (9,4%); пірацетам (5,9%); цитиколін (4,7%) і гідролізати та деривати з тканин тварин (4,7%). Питомі частки інших 8 МНН: актовегіну, піритінолу, прамірацетаму, гліцину, іпідакрину, мексидолу, холіну альдосцерату та інших становить 20%.

Динаміка співвідношення кількості вітчизняних і іноземних ЛП протягом проаналізованих років наведена на рисунку.

Загалом на фармацевтичному ринку України в 2011 р. фактично було представлено 89,3% від усіх можливих (242 ЛФ) ЛЗ нейропротекторної дії, відповідно на 12% та 4,1% більше у порівнянні з 2009 (77,3%) і 2010 роками (85,2%). Відмічено збільшення кількості ЛЗ вітчизняного виробництва. Протягом досліджуваного періоду співвідношення кількості вітчизняних та імпортованих препаратів варіювало і мало такий вигляд: іноземних – 56-60,6%, вітчизняних – 39,3-43,8%.

Постачальниками ЛЗ нейропротекторної дії на фармацевтичному ринку України є 73 виробники фармацевтичної продукції. Більша частина ЛП, які

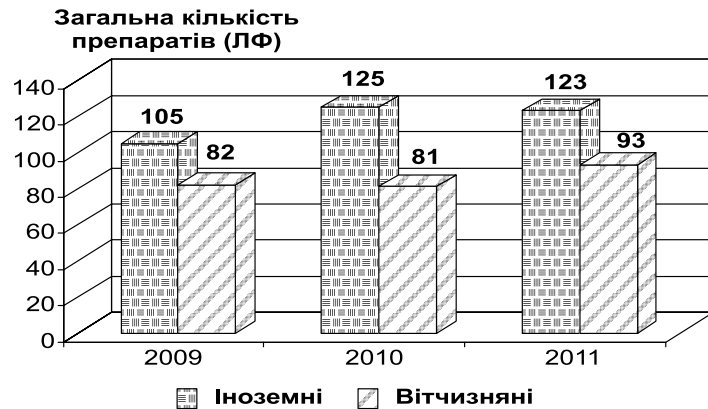


Рис. Співвідношення вітчизняних та іноземних ЛЗ нейропротекторної дії на фармацевтичному ринку України протягом 2009-2011 років

представлені на ринку, іноземного виробництва. Лідируючі позиції серед іноземних країн-виробників за кількістю ЛФ на фармацевтичному ринку України займають Росія – 23 ЛФ і Німеччина – 20 ЛФ.

За результатами аналізу динаміки коефіцієнта платоспроможності $C_{a.s.}$ встановлене наступне: відсутність значного підвищення цін на досліджувані препарати. На тлі зростання середньої зарплатної плати в Україні у 2010 р. на 333 грн (на 17,47% у порівнянні з 2009 р.), а в 2011 р. – на 394 грн (17,60%) відмічалось суттєве зниження показника $C_{a.s.}$, тобто підвищення доступності всієї сукупності препаратів, що досліджувались (табл. 2).

Але поряд з цим треба відзначити три МНН, які мали найбільше значення коефіцієнта $C_{a.s.}$: цитиколін (13,69-10,17); гептапептид (15,18-17,65); гідролізати та деривати (25,01-36,57),

що характеризує ці ЛЗ нейропротекторної дії як найбільш недоступні для споживачів протягом досліджуваного періоду.

Загалом, лише 19% ЛЗ нейропротекторної дії, а саме 5 МНН мають значення коефіцієнта адекватності платоспроможності ($C_{a.s.} < 1$), тобто є доступними для більшості пацієнтів. Найменше значення показника доступності $C_{a.s.}$ мали такі МНН: гліцин (0,37-0,4); ГАМК (0,36-0,64); комбінації пірацетаму з цинаризином (0,59-0,64) та з ГАМК (0,65-0,95); вінпоцетин (0,7-0,97), що визначає їх як доступні для українських споживачів.

Впродовж досліджуваного періоду 73% ЛЗ нейропротекторної дії, а саме 19 МНН, які застосовуються для лікування ПМК, не досягли достатнього значення досліджуваного показника доступності D, що має гарантуватися державою для забезпечення належної доступності терапії ПМК. Слід відмітити

Таблиця 2

Показники економічної доступності нейропротекторів

№ п/п	АТХ-код	МНН	C _{а.с.}			D
			2009	2010	2011	
A16AX – Різні речовини, які впливають на травну систему та метаболізм						
1	A16A X01	Тіоктова кислота	7,37	5,98	5,19	0,72
2	A16A X10	Гемодериват з телячої крові	9,95	7,7	6,91	0,73
N06BX – Інші психостимулюючі та ноотропні засоби						
3	N06B X02	Піритінол	5,82	4,85	4,25	0,71
4	N06B X03	Пірацетам	1,32	1,08	1	0,76
5	N06B X06	Цитиколін	13,69	12,02	10,17	1,21
6	N06B X16	Прамірацетам	4,03	3,31	3,13	0,64
7	N06B X18	Вінпоцетин	0,97	0,8	0,7	0,96
8	N06B X20	Амінобутирова кислота	2,59	2,17	1,74	1,47
9	N06B X20	N-карбамоїлметил-4-феніл-2-піролідон	4,89	4,15	4,22	0,77
10	N06B X20	Гептапептид	17,65	15,18	16,04	0,64
11	N06B X20	Кортексин	12,55	9,09	8,37	0,92
12	N06B X20	Фенотропіл	6,22	6,09	5,59	0,59
13	N06B X20	Фенілацетат	1,3	1,1	0	1,42
14	N06B X22	Гідролізати та деривати	36,57	36,26	25,01	1,19
15	N06B X23	N-нікотинол-гамма-аміномасляна кислота	1,84	1,26	1,41	1,76
16	N06B X23	Гамма-аміномасляна кислота	0,36	0,64	0,62	0,88
17	N06B X23	Гопантенова кислота	3,55	3,4	3,11	0,65
18	N06B X23	Фенібут	3,73	3,57	3,22	1,05
19	N06B X53	Гамма-аміномасляна кислота + Пірацетам	0,95	0,78	0,65	0,74
20	N06B X53	Пірацетам + Тіотриазолін	1,35	1,2	1,23	0,64
21	N06B X53	Пірацетам + Цинаризин	0,64	0,62	0,59	0,87
N07 – Інші засоби, які діють на нервову систему						
22	N07A A07	Іпідакрин	6,35	5,54	4,78	0,70
23	N07A X02	Холіну альфосцерат	10,71	9,07	7,55	0,73
24	N07C A01	Бетагістин	2,07	1,96	1,72	0,75
25	N07X X10	Гліцин	0,37	0,4	0,38	1,2
26	N07X X10	Мексидол	6,58	5,25	4,47	0,96

порівняно низький показник доступності таких ТН як фенотропіл (0,59); прамірацетам, гептапептид та комбінації пірацетаму з тіотриазоліном (0,64) у порівнянні з узагальненим показником по групі, який становив 0,92. Це свідчить про те, що темпи росту ціни на ці препарати були більшими, ніж динаміка підвищення заробітної плати споживачів.

ВИСНОВКИ

1. На сучасному фармацевтичному ринку України ЛЗ нейропротекторної дії, що засто-

вуються для лікування ПМК, широко представлені: 26 МНН та 85 ТН виробництва різних країн світу. Співвідношення кількості вітчизняних та іноземних препаратів становить 1:1,4. Ціни на препарати варіюють у широкому діапазоні: 0,68 грн – 4286,65 грн за упаковку.

2. Протягом досліджуваного періоду серед усіх МНН нейропротекторної дії лише 5 МНН (19%), а саме: гліцин, ГАМК, комбінації пірацетаму з цинаризином та з ГАМК, вінпоцетин були найбільш доступними для спо-

живачів. Темпи росту цін для більшості проаналізованих нейропротекторів вищі, ніж темпи росту заробітної плати впродовж досліджуваного періоду.

3. Результати проведеного аналізу свідчать про низьку доступність нейропротекторів для населення України та про необхідність запровадження соціально-економічних державних механізмів забезпечення доступності лікарських препаратів, а саме реімбурсації їх ціни в умовах введення обов'язкового медичного страхування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. // Поликлиника. – 2010. – №2. – С. 28-31.
2. Немченко А.С., Жаркова С.О., Подгайна М.В. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – №4 (24). – С. 60-64.
3. Яковлева Л.В., Міщенко О.Я., Адонкіна В.Ю. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2012. – Т. 9, №2. – С. 112-115.
4. Cheng Yu D., Al-Khoury L.J.A. // NeuroRx. – 2004. – Vol. 1 (1). – P. 36-45.
5. Ginsberg M.D. // Neuropharmacol. (Special issue on cerebral ischemia). – 2008. – Vol. 55, Issue 3. – P. 363-389.
6. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – Vol. 25. – P. 457-507.
7. Mracek J. // Cas Lek. Česk. – 2010. – Vol. 149 (12). – P. 586-590.
8. Rogalewski A., Schneider A., Ringelstein E.R. et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37, №5. – P. 1129-1136.
9. Sahota P., Savitz S.I. // Neurotherapeutics. – 2011. – Vol. 8 (3). – P. 434-451.
10. Tuttolomondo A., Di Sciacca R. // Curr. Top Med. Chem. – 2009. – Vol. 9 (14). – P. 1317-1334.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ**І.Е.Кузнєцов****Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: аналіз фармацевтичного ринку; ЛЗ нейропротекторної дії; економічна доступність; ішемічний інсульт

Наведені результати аналізу фармацевтичного ринку та економічної доступності лікарських засобів нейропротекторної дії. Нейропротекція є одним з важливих напрямків диференційованої фармакотерапії в гострий період порушень мозкового кровообігу (ПМК). На максимально досяжний терапевтичний ефект нейропротекторів можна розраховувати тільки при дотриманні трьох основоположних принципів доказової медицини: призначення нейропротекторів, ефективність яких доведена у великих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) або мета-аналізах, при максимально ранньому їх призначенні (протягом перших годин з моменту розвитку ішемічного інсульту), їх ефективність може бути досягнута тільки в умовах оптимального рівня церебрального кровотоку. Обсяги споживання нейропротекторів в Україні значні, що призводить до значних витрат на фармакотерапію. На сучасному фармацевтичному ринку України ЛЗ нейропротекторної дії, що застосовуються для лікування ПМК, широко представлені 26 міжнародними непатентованими назвами (МНН) у вигляді 85 торгових назв (ТН) виробництва різних країн світу. Співвідношення вітчизняних та іноземних препаратів становить 1:1,4. Ціни на препарати варіюють у широкому діапазоні: 0,68 грн – 4286,65 грн, що надає можливість вибору ЛЗ з урахуванням їх ефективності та вартості. Серед усіх МНН нейропротекторної дії лише 5 МНН (19%), а саме: гліцин, ГАМК, комбінації пірацетаму з цинаризином та ГАМК, вінпоцетин були найбільш доступними для споживачів. Темпи росту цін для більшості проаналізованих нейропротекторів вищі, ніж темпи росту заробітної плати протягом досліджуваного періоду, що актуалізує питання вибору оптимального препарату на основі результатів фармакоекономічної оцінки.

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ**И.Э.Кузнєцов****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: анализ фармацевтического рынка; ЛС нейропротекторного действия; экономическая доступность; ишемический инсульт

Приведены результаты анализа фармацевтического рынка и экономической доступности лекарственных средств нейропротекторного действия. Нейропротекция является одним из важных направлений дифференцированной фармакотерапии в острый период нарушений мозгового кровообращения (НМК). На максимально достижимый терапевтический эффект нейропротекторов можно рассчитывать только при соблюдении трех основных принципов доказательной медицины: назначение препаратов, эффективность которых доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах, при максимально раннем их назначении (в первые часы с момента развития ишемического инсульта), их эффективность может быть достигнута только в условиях оптимального уровня церебрального кровотока. Объемы потребления нейропротекторов в Украи-

не значительны, что приводит к высоким затратам на фармакотерапию. На современном фармацевтическом рынке Украины ЛС нейропротекторного действия, применяемые для лечения НМК, широко представлены 26 международными непатентованными названиями (МНН) в виде 85 торговых названий (ТН) производства разных стран мира. Соотношение отечественных и иностранных препаратов составляет 1:1,4. Цены на препараты варьируют в широком диапазоне: 0,68 грн – 4286,65 грн, что предоставляет возможность выбора ЛС с учетом их эффективности и стоимости. Среди всех МНН нейропротекторного действия лишь 5 МНН (19%), а именно: глицин, ГАМК, комбинации пирацетама с циннаризином и ГАМК, винпоцетин были наиболее доступны для потребителей. Темпы роста цен для большинства анализируемых нейропротекторов выше, чем темпы роста заработной платы в течение исследуемого периода, что актуализирует вопрос выбора оптимального препарата на основе результатов фармакоэкономической оценки.

Адреса для листування:

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

Тел. (57) 706-23-46. E-mail: feknfau@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 339.13.017:615.22:616.831

КЛОПІДОГРЕЛЬ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ І СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ

О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсаліцилова кислота; вторинна профілактика; інсульт

CLOPIDOGREL VERSUS ASPIRIN FOR THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE: PHARMACOECONOMIC ASPECT

O.Ya.Mishchenko, V.Yu.Adonkina, Yu.K.Terentyeva

National University of Pharmacy

Key words: pharmacoeconomic analysis; clopidogrel; acetylsalicylic acid; secondary prevention; stroke

Aspirin, dipyridamole and clopidogrel are three widely used antithrombotic drugs for the purpose of the secondary prevention of stroke. Based on the results of many clinical studies it has been shown that aspirin and clopidogrel are effective, but both have potentially serious side effects, however, clopidogrel is more expensive than aspirin. The article presents the results of the evaluation of cost-effectiveness of using antiplatelet agents of clopidogrel compared to aspirin in patients with atherosclerosis with ischemic stroke (IS), myocardial infarction (MI) and peripheral artery disease for prevention of acute ischemic stroke and cardiovascular mortality according to the results of CAPRIE randomized clinical research. For pharmacoeconomic analysis such methods as mathematical modeling and decision tree analysis «cost – effectiveness» have been used. The results of CAPRIE randomized clinical trial have shown that the long-term use of clopidogrel in patients with atherosclerotic vascular disease is more effective than aspirin in reducing the combined risk of IS, MI, or cardiovascular death. The common safety profile of clopidogrel is the same as for aspirin. The results of pharmacoeconomic analysis indicate that the use of clopidogrel as an antiplatelet agent in patients with cardiovascular disease for prevention of stroke compared to acetylsalicylic acid is more expensive for the payer, but provides additional effectiveness – two surviving lives when treating 1 000 patients.

Інсульт – одна з основних причин смертності, а також захворювання, яке призводить до тривалої втрати працездатності. Близько 15 млн людей на рік страждають від інсульту в усьому світі. Більше 5 млн з них вмирають і 5 млн залишаються непрацездатними, стаючи важкою ношею для сім'ї і для суспільства в цілому [5, 6, 7, 8]. За попередніми розрахунками до 2020 р. втрата працездатності населення планети з причини інсульту складе приблизно 61 млн років. Саме тому профілактика інсульту є найважливішим завданням клінічної медицини.

Сучасні рекомендації з терапії пацієнтів, які перенесли транзиторні ішемічні атаки (ТІА) або ішемічний інсульт (ІІ), включають різні підходи, об'єднані

спільною метою, яка полягає в зниженні ризику повторного інсульту та інших серйозних судинних подій [5, 6, 7, 8]. Ці заходи спрямовані на зміну способу життя, а саме: припинення паління, регулярні фізичні навантаження, дієта з низьким вмістом солі і жиру, а також зниження і контроль артеріального тиску, гіполіпідемічна і антитромботична терапія. Антитромботична терапія відіграє важливу роль у профілактиці вторинних інсультів. У зв'язку з цим у всіх клінічних рекомендаціях прописується використання антитромботичних препаратів для пацієнтів, які перенесли ТІА або ІІ артеріального генезу [5-8].

З метою вторинної профілактики інсульту найбільш часто використовуються три антитром-

ботичних препарати: аспірин, дипіридабол і клопідогрель. За результатами багатьох клінічних досліджень встановлено, що аспірин і клопідогрель є ефективними препаратами, але обидва мають потенційно серйозні побічні ефекти, проте клопідогрель дорожчий, ніж аспірин.

У зв'язку з вищенаведеним актуальною є фармакоеконічна оцінка клопідогрелю у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК).

Метою даного дослідження була оцінка ефективності витрат використання антиагреганта клопідогрелю у порівнянні з АСК у хворих з атеросклерозом судин з перенесеним ІІ, інфарктом міокарда (ІМ) та ураженням периферичних артерій для профілактики гострого ішемічного інсульту (ГІІ) та серцево-судинної смертності за результатами клінічного дослідження

Таблиця 1

Результати дослідження CAPRIE (зниження абсолютного ризику)

Показники	Групи хворих, яких лікували		Зниження абсолютного ризику клопідогрелем
	клопідогрелем	аспірином	
Усі випадки смерті	5,83%	5,96%	- 1,2‰
Нефатальний інфаркт міокарда (ІМ)	2,35%	2,82%	- 4,6‰
Серцево-судинні події	9,78%	10,65%	- 8,7‰ (p=0,043)
Серцево-судинна смерть	3,65%	3,94%	- 3,0‰
Нефатальний інсульт	4,22%	4,49%	- 2,7‰

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [4].

Матеріали та методи

У дослідженні були використані такі методи фармакоеконічного аналізу, як дерево рішень та аналіз «витрати – ефективність». Дерево рішень – метод математичного моделювання клінічних ситуацій, коли співставляються наслідки для хворого та економічні витрати, які можуть виникнути внаслідок вибору однієї з альтернативних медичних технологій [2]. Горизонт моделювання – 1,91 рік.

Ймовірності розвитку подій (нефатального інсульту та смерті) визначали за результатами дослідження CAPRIE (табл. 1).

Вартість фармакотерапії антиагрегантними препаратами розраховували з урахуванням середньої ціни за упаковку станом на березень 2013 року за даними інформаційно-пошукової системи «Моріон». Вартість витрат на лікування нефатального інсульту використали за даними літератури [1], де врахована вартість фармакотерапії лікування ІІ в гострий період, лікування ускладнень та непрямі витрати, пов'язані з доглядом за хворими, які цього потребують.

Результати та їх обговорення

Дослідження CAPRIE – рандомізоване, сліпе, міжнародне клінічне випробування було призначене для порівняльної оцінки ефективності клопідогрелю

(75 мг один раз на день) і аспірину (325 мг один раз на день) для вторинної профілактики ризику ІІ, ІМ або серцево-судинної смерті та для оцінки їх безпечності. Дослідження було проведене у групах пацієнтів з атеросклеротичними судинними захворюваннями, що проявляються у вигляді ІІ, нещодавно перенесеного ІМ або симптоматичного ураження периферичних артерій. У дослідженні брали участь 19185 пацієнтів, з більш ніж 6300 осіб у кожній клінічній групі. Пацієнти були набрані протягом 3 років, а середня тривалість спостереження складала 1,91 року [4].

Результати дослідження показали, що пацієнти, які отримували клопідогрель, мали ризик смерті 5,83% у порівнянні з 5,96% у групі пацієнтів, які приймали аспірин (табл. 1). Було показано, що прийом клопідогрелю приводив до зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (інсульту, ІМ або судинної смерті) на 8,7% (95% ДІ від 0,3 до 16%) ефективніше порівняно з аспірином (p=0,043). На тлі клопідогрелю абсолютний ризик серцево-судинної смертності, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту був вірогідно нижчим відповідно на 3,0%, 4,6% та 2,7%, ніж на тлі аспірину [4].

Аналіз результатів у підгрупі пацієнтів (n = 6431) з попереднім ІІ показав, що прийом клопідогрелю знижував відносний ризик серйозних судинних подій на 7,3%; 95% ДІ від -5,7 до 18,7% (дані не наведені в табл. 1)

значніше у порівнянні з аспірином (p=0,26) [4].

При порівнянні показників безпечності клопідогрелю і аспірину відзначено, що прийом клопідогрелю викликав значно меншу кількість гастроінтестинальних кровотеч (BP=0,71; 95% ДІ від 0,6 до 0,9) і симптомів з боку верхніх відділів ШКТ (BP=0,84; 95% ДІ від 0,8 до 0,9) порівняно з аспірином. Однак, клопідогрель більш часто асоціювався з виникненням шкірної висипки (BP=1,32; 95% ДІ від 1,2 до 1,5) та діареї (BP=1,34; 95% ДІ від 1,2 до 1,6) порівняно з аспірином. Отже, немає істотних відмінностей у препаратів за показником безпеки.

Таким чином, тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж аспірину у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або серцево-судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є, як мінімум, не гіршим, ніж у аспірину в середній дозі 325 мг.

Для обґрунтування економічної доцільності профілактики нефатального інсульту клопідогрелем використовували метод «витрати – ефективність» та математичне моделювання «дерево рішень» (рис.).

При розрахунку вартості антитромботичної терапії використовували середньозважені ціни на препарати (табл. 2).

Вартість витрат на лікування нефатального інсульту складала 7021,09 грн на одного хворого за один курс [1].

Таблиця 2

Вартість антиагрегантної терапії

Назва препарату	Форма випуску	Ціна за упаковку, грн	Денна доза, мг	Термін лікування, роки	Вартість лікування, грн
Клопідогрель	табл. 75 мг №28	638,84	75	1,91	15902,55
Аспірин	табл. 100 мг № 6	59,73	325	1,91	2416,13

Таблиця 3

Результати аналізу «витрати – ефективність» за результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE

Показник	1 схема: АСК, 325 мг	2 схема: клопідогрель, 75 мг
Вартість фармакотерапії (грн на 1000 хворих)	2 732 070	16 197 440
Кількість збережених життів на 1000 хворих, (Ef)	940	942
Додаткова одиниця ефективності (кількість додатково збережених життів)		2
Витрати-ефективність (CER), грн на 1 збережене життя	2906,46	17 194,73
Вартість додаткової одиниці ефективності (ICER), грн на 1 додатково збережене життя		6 732 685

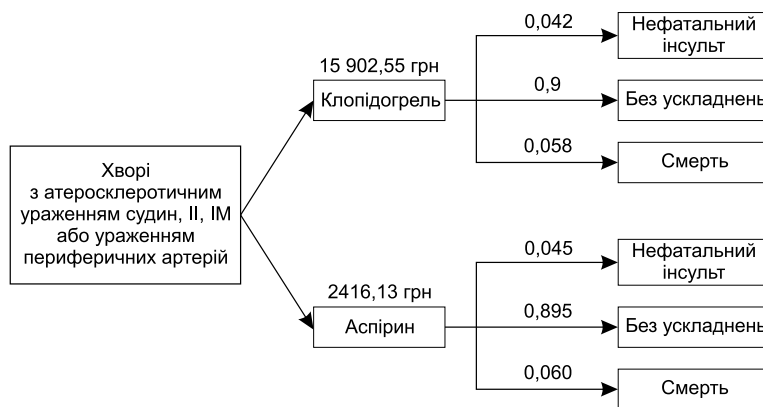


Рис. Модель «дерево рішень» терапії хворих із серцево-судинними захворюваннями з використанням клопідогрелю або аспірину на основі клінічного дослідження CAPRIE [4]

З використанням механізму розрахунку витрат за моделлю «дерево рішень» витрати на схему лікування одного хворого клопідогрелем: $7021,09 \times 0,042 + 15902,55 = 16197,44$ грн; витрати на схему лікування одного хворого аспірином: $7021,09 \times 0,045 + 2416,13 = 2732,070$ грн (табл. 3).

Отже, використання клопідогрелю потребує значно більших витрат.

Аналіз кількості пацієнтів, які вижили, згідно з деревом рішень становить відповідно 942 для клопідогрелю та 940 для ас-

пірину на кожному 1000 пролікованих хворих протягом 1,91 року. При більших витратах результатом використання клопідогрелю у 1000 хворих є два додатково збережених життя у порівнянні з АСК.

Співвідношення витрати – ефективність для клопідогрелю становить 17194,73 грн / 1 збережене життя. Співвідношення витрати – ефективність для АСК становить 2906,45 грн / 1 збережене життя.

Інкрементальний показник витрати – ефективність для клопідогрелю по відношенню до ас-

пірину становить 6 732 685 грн / 1 додатково збережене життя.

Отже, використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих із серцево-судинними захворюваннями з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, проте забезпечує додаткову ефективність.

ВИСНОВКИ

1. За результатами клінічного дослідження CAPRIE встановлено, що тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж аспірину у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є таким, як і аспірину.

2. Використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево-судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з аспірином є більш витратним для платника, але забезпечує додаткову ефективність – два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адонкіна В.Ю., Міщенко О.Я. // *Укр. журн. клін. та лабораторної медицини.* – 2012. – Т. 7, №3. – С. 195-199.
2. Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. и др. *Фармакоэкономика: Учеб. пособ. для студ. вузов.* – Х.: НФаУ, 2007. – 176 с.
3. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
4. *CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet.* – 1996. – Vol. 348, №9038. – P. 1329-1339.
5. *European Stroke Organization. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke, 2008.*
6. *Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 457-507.
7. *Rudd A.D., Hofman A., Irwin P. et al. // Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 103-106.
8. *Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z. et al. // Stroke.* – 2000. – Vol. 31, №7. – P. 1588-1601.

КЛОПІДОГРЕЛЬ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ І СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ**О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва****Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсалицилова кислота; вторинна профілактика; інсульт

З метою вторинної профілактики інсульту найбільш часто використовуються три антитромботичних препарати: аспірин, дипіридабол і клопідогрель. За результатами багатьох клінічних досліджень встановлено, що аспірин і клопідогрель є ефективними, але обидва мають потенційно серйозні побічні ефекти, проте клопідогрель дорожчий, ніж аспірин. Наведені результати оцінки ефективності витрат використання антиагреганта клопідогрелю у порівнянні з ацетилсалициловою кислотою у хворих з атеросклерозом судин з перенесеним ішемічним інсультом (ІІ), інфарктом міокарда (ІМ) та ураженням периферичних артерій для профілактики гострого ішемічного інсульту (ГІІ) та серцево-судинної смертності за результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE. Для фармакоеконічного аналізу були використані такі методи, як математичне моделювання дерева рішень та аналіз «витрати – ефективність». За результатами рандомізованого клінічного дослідження CAPRIE встановлено, що тривале застосування клопідогрелю у хворих з атеросклеротичними судинними захворюваннями є більш ефективним, ніж ацетилсалицилової кислоти у зниженні комбінованого ризику ІІ, ІМ або судинної смерті. Загальний профіль безпеки клопідогрелю є таким, як і аспірин. Результати фармакоеконічного аналізу свідчать, що використання клопідогрелю як антиагрегантного засобу у хворих на серцево-судинні захворювання з метою профілактики інсульту в порівнянні з ацетилсалициловою кислотою є більш витратним для платника, проте гарантує додаткову ефективність – два додатково збережених життя при лікуванні 1000 хворих.

КЛОПІДОГРЕЛЬ В СРАВНЕНИИ С АСПИРИНОМ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ**О.Я.Міщенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьєва****Національний фармацевтичний університет**

Ключевые слова: фармакоеконічний аналіз; клопідогрель; ацетилсалициловая кислота; вторичная профилактика; инсульт

С целью вторичной профилактики инсульта наиболее часто используются три антитромботических препарата: аспирин, дипиридабол и клопидогрель. По результатам многих клинических исследований установлено, что аспирин и клопидогрель эффективны, но оба имеют потенциально серьезные побочные эффекты, однако клопидогрель дороже, чем аспирин. Приведены результаты оценки эффективности затрат использования антиагрегантов клопидогреля по сравнению с ацетилсалициловой кислотой у больных с атеросклерозом сосудов с перенесенным ишемическим инсультом (ИИ), инфарктом миокарда (ИМ) и поражением периферических артерий для профилактики острого ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смертности по результатам рандомизированного клинического исследования CAPRIE. Для фармакоеконіческого анализа были использованы следующие методы: математическое моделирование дерева решений и анализ «затраты – эффективность». По результатам рандомизированного клинического исследования CAPRIE установлено, что длительное применение клопидогреля у больных с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями является более эффективным, чем ацетилсалициловой кислоты в снижении комбинированного риска ИИ, ИМ или сердечно-сосудистой смерти. Общий профиль безопасности клопидогреля является таким, как и аспирин. Результаты фармакоеконіческого анализа свидетельствуют, что использование клопидогреля как антиагрегантного средства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики инсульта по сравнению с ацетилсалициловой кислотой является более затратным для плательщика, однако гарантирует дополнительную эффективность – две дополнительно сохраненные жизни при лечении 1000 больных.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: mischoksana@yandex.ru.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 615.014+616.441-008.64

ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ МЕТОДАМИ ЧАСТОТНОГО, АВС-, VEN-АНАЛІЗІВ

І.О.Федяк, Д.В.Семенів, А.Ю.Пустовіт

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: гіпотиреоз; йододефіцит; ретроспективні методи клініко-економічного аналізу; частотний аналіз, АВС/VEN-аналізи; L-тироксин

EVALUATION OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM BY THE METHODS OF FREQUENCY, ABC-, VEN-ANALYSES

I.O.Fedyak, D.V.Semenov, A.Yu.Pustovit

Ivano-Frankivsk National Medical University

Key words: hypothyroidism; iodine deficiency; retrospective methods of clinical economic analysis: frequency, ABC-, VEN-analysis; L-thyroxine

The article presents the results of a comprehensive clinical economic analysis of patients with the iodine deficiency syndrome and hypothyroidism. The study was conducted at the Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk. As it is evidenced by the results of frequency analysis, in total 244 prescriptions of 73 drugs – an average of five prescriptions per a medical history sheet were made for 47 patients. In most cases for the treatment of patients L-thyroxine (Berlin-Chemie AG, Germany), which 85% of patients received, was used. However, taken into account the great number of prescriptions for various drugs, L-thyroxine was prescribed only in 16.4% of cases in general. Besides the replacement therapy with L-thyroxine, patients mostly received treatment of concomitant diseases. The list of drugs, which cost was about 80% of the total cost of therapy (group A cost) was determined by the ABC-distribution method; the part of them was 18% in the total names of drugs. Group B was comprised of 31% of all medicines, which cost was 2034.19 UAH – 15% of the total cost of pharmacotherapy. The part of group C by cost was 6%, it contained the largest number of drugs – 37, which was 51%. The results of the combined ABC/VEN-analyses determined that the highest proportion of costs for the pharmacotherapy conducted fell to the drugs of group N being secondary by importance. Group E was represented by 12 drugs. And the necessary group V was represented only by three drugs (6.4%). The ABC/VEN-analyses conducted confirmed the conclusion of frequency analysis since expenditures were distributed irrationally concerning the importance of the drugs according to the clinical protocol. After the introduction of compulsory health insurance in Ukraine this state of distribution of expenses would be unacceptable.

Проблема йододефіциту, яка носить глобальний характер в усьому світі, завдяки впровадженню заходів масової та групової профілактики майже вирішена в 130 країнах світу. Серед країн Європи лише в Україні та Росії проблема профілактики йододефіциту залишається на низькому рівні. І це в той час, як в Україні нараховується майже 1,5 млн хворих на зоб та іншу тиреоїдну патологію (серед них 500 тис. дітей). Тому використання фармакоеконічного підходу до вивчення проблем профілактики та лікування йододефіциту є актуальним завданням [1, 6-15]. Серед вітчизняних джерел літератури розгляд проблеми терапії гіпотиреозу з позицій фар-

макоеконіки був висвітлений у роботі вчених О.В.Посилкіної та Ю.С.Братішко (кафедра управління та економіки підприємства Національного фармацевтичного університету). Метою роботи стало проведення комплексного клініко-економічного аналізу терапії хворих на синдром йодної недостатності (СЙН) та гіпотиреоз (ГТ) (Е.00. – Е.03). Об'єкт дослідження – 47 медичних карток стаціонарних хворих.

Матеріали та методи

Методами наукового аналізу та синтезу було встановлено, що найбільш доцільний з економічної точки зору для лікування гіпотиреозу є препарат L-тироксин («Фармак») [3].

Результати та їх обговорення

Для характеристики кількісно-якісних показників фармакотерапії пацієнтів у роботі були використані частотний, АВС- і VEN-аналізи [2, 4, 5]. Дослідження було проведено на базі ОКЛ Івано-Франківської області. На першому етапі був здійснений аналіз особливостей пацієнтів із СЙН та ГТ. Для цього з архіву зазначеного ЛПЗ було відібрано 47 медичних карток стаціонарних хворих з діапазоном діагнозів Е01 – Е.03.

Розподіл пацієнтів за статтю виявив домінування жінок (60%) над чоловіками (40%) (рис. 1).

Дані літератури свідчать, що співвідношення осіб чоловічої і жіночої статі при різних формах гіпотиреозу, в тому числі і набутого, становить 1:2-4, що

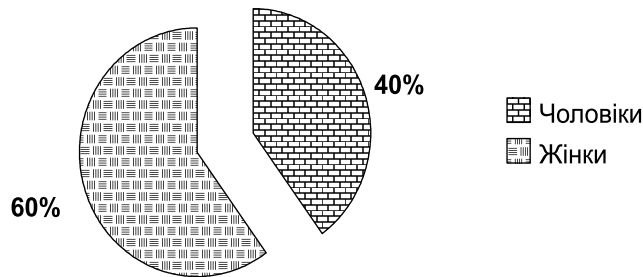


Рис. 1. Гендерний розподіл пацієнтів з гіпотиреозом

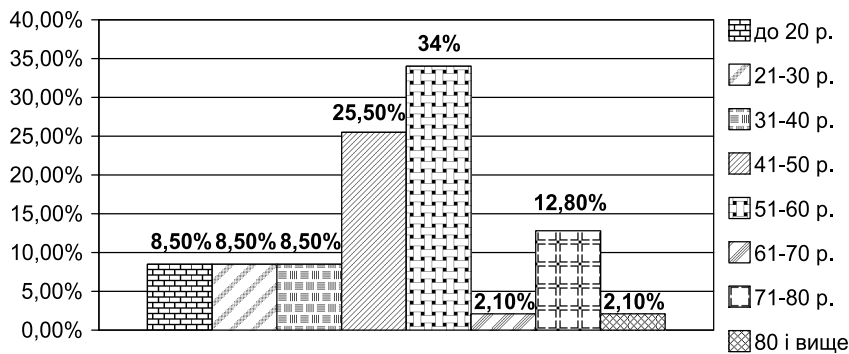


Рис. 2. Віковий розподіл пацієнтів з гіпотиреозом

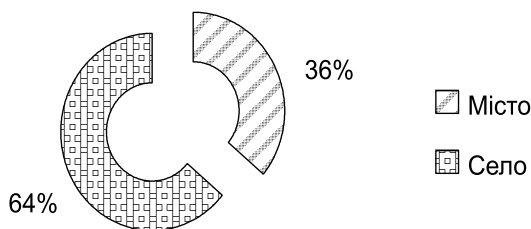


Рис. 3. Розподіл пацієнтів з гіпотиреозом за місцевістю їх проживання

і підтвердив результат дослідження. Однак за вродженого гіпотиреозу ензиматичного генезу співвідношення статей приблизно однакове [1, 6, 7].

У подальшому був зроблений віковий розподіл пацієнтів, результати якого представлені на рис. 2.

Як свідчать результати аналізу (рис. 2), найбільша кількість пацієнтів (34%) була віком від 51 до 60 років, 25,5% – становили пацієнти у вікових межах 41-50 років. Отже, гіпотиреоз більш характерний для людей середнього віку.

Розподіл пацієнтів за місцевістю їх проживання зображено на рис. 3.

Результати проведеного дослідження свідчать, що неповноцінний раціон харчування щодо йоду більш характерний для жителів сільської місцевості.

Також був проведений аналіз соціального статусу пацієнтів із СЙН та ГТ, який засвідчив, що найбільші частки серед соціальних прошарків займали інваліди (42,5%), службовці (23,4%) та пенсіонери (14,9%). Частка студентів становила 8,5%.

Наступним завданням дослідження стало проведення комплексного клініко-економічного аналізу спожитої пацієнтами фармакотерапії за листками призначень. Найперше був проведений ретроспективний частотний аналіз: були визначені сумарне і середнє число призначень, загальна та відносна кількість прописаних лікарських засобів (ЛЗ), розподіл їх за АТС-класифікаційними групами. Як свідчать результати аналізу, сумарно 47 пацієнтам було зроблено 244 призначення 73 ЛЗ – в середньому 5 при-

значень на одну медичну картку. В табл. 1. представлено TOP-10 ЛЗ за частотою використання та їх внеском у загальну сукупність призначень.

Аналіз табл. 1. показує, що найчастіше для лікування пацієнтів із СЙН та ГТ був використаний L-тироксин (Берлін-Хемі, Німеччина), який отримали 85% (40 із 47) хворих, що відповідає вимогам Клінічного протоколу (наказ МОЗ №507 від 28.12.2002 р.). Однак, враховуючи велику кількість призначень різних препаратів, L-тироксин займав у загальній сукупності призначень лише 16,4%. Інший препарат замісної терапії Еутірокс (Мерк КГаА, Німеччина) був призначений трьом пацієнтам. До схем лікування гіпотиреозу, крім препарату вибору синтетичного L-тироксину, входять ноотропи, актовегін, комплекс вітамінів. За нашими розрахунками ці препарати сумарно становили в сукупності призначень всього 15%. Отже, можна зробити висновок про те, що пацієнти, крім замісної терапії L-тироксином, переважно отримали лікування супутніх захворювань.

Відповідно до Постанови КМУ №955 від 17.10.2008 р. «Про заходи, щодо стабілізації цін на лікарські засоби та вироби медичного призначення» для визначення загальної вартості госпітального лікування оптово-відпускну ціну кожного препарату (дані www.pharmbase.com.ua) необхідно перемножити на коефіцієнт 1,1 та на спожиту кількість одиниць лікарської форми. Аналіз виявив, що загальна вартість спожитих хворими на СЙН та ГТ лікарських засобів становила 13 598,99 грн. Методом ABC-розподілу було визначено перелік препаратів, вартість яких становила близько 80% від загальної вартості терапії. Таких препаратів виявилося 13, частка яких у сукупності найменувань ЛЗ становила 18% і вони були віднесені до гру-

Таблиця 1

ТОР-10 препаратів, які найчастіше отримували хворі на синдром йодної недостатності та гіпотиреоз

Назва препарату	Частка призначень	Абсолютна кількість призначень
L-тироксин 100 мкг №10 (Берлін-Хемі, Німеччина)	40	16,4%
Тіотриазолін р-н д/ін. 20% амп. 10 мл №10 (Галич фарм, Україна)	21	8,6%
Армадин р-н д/ін. 2 мл № 10 (Лекхім, Україна)	13	5,3%
Тризіпін 100 мг/мл 5 мл №10 (Біолік, Україна)	12	4,9%
Вітаксон 2 мл №5 (Фармак, Україна)	9	3,7%
Пірацетам р-н д/ін. 20% амп. 10 мл №20 (Дарниця, Україна)	8	3,2%
Тивортин 4,2% 100 мл (Юрія-фарм, Україна)	8	3,2%
Енап табл. 5 мг №20 (KRKA, Словенія)	7	2,8%
Мілдронат капс. 500 мг №60 (Санітас, Литва)	6	2,4%
Есенціалє 250 мг/5 мл №5 (Наттерманн, Німеччина)	6	2,5%

пи А за витратністю. Групу В склали 23 препарати (31% від найменувань ЛЗ), вартість яких становила 2034,19 грн – 15% від загальної вартості фармакотерапії. Частка групи С за витратністю становила 6% (819,85 грн), однак вона вміщувала найбільшу кількість препаратів – 37, що становило 51% (табл. 2).

Наступним етапом став розподіл препаратів за належністю до однієї із трьох груп: V – найнеобхідніші, E – необхідні, N – другорядні. До групи V нами були віднесені лише ЛЗ, які входять до Н-групи за АТС-класифікацією і рекомендовані Клінічним протоколом (Наказ МОЗ №507 від 28.12 2002 р.).

До групи E було віднесено ЛЗ, які присутні у схемах лікування пацієнтів з СИН та ГТ (ноотропи, вітаміни, мінерали та актовегін). Опрацьовані дані з VEN-аналізу представлені у табл. 2 і на рис. 4.

Отже, за даними сумісних ABC- і VEN-аналізів найвища частка витрат на проведену фармакотерапію припала на препарати другорядної групи N, у яку увійшло 58 ЛЗ, з яких 9 із 13 входять до групи А «Засоби, які впливають на систему травлення і метаболізм». 12 ЛЗ увійшло до групи E – необхідні. І найнеобхідніша група V представлена лише 3 препаратами – L-тироксин (Берлін-Хемі, Німеччи-

Таблиця 2

Результат сукупного ABC/VEN-аналізу групи А досліджуваної фармакотерапії хворих на гіпотиреоз

Назва препарату	Потреба (вартість) (грн)	VEN-аналіз
Тивортин 4,2% 100 мл	2896,64	N
Тризіпін 100 мг/мл 5 мл №10	1831,74	N
Есенціалє 250 мг/5 мл №5	1040,79	E
Актовегін р-н д/ін. 200 мг 5 мл №5	892,43	E
Пентосан полісульфат 100 мг №10	852,62	N
Вітаксон 2 мл амп. №5	841,50	E
Тіогама-турбо р-н д/ін. 1,2% фл. 50 мл №10	470,84	N
Корвітин пор. ліоф. для приг. р-ну 500 мг №5	464,32	N
Армадин р-н д/ін. 50 мг 2 мл №10	450,90	N
Тіотриазолін р-н д/ін. 10 мг/мл амп. 2 мл №10	283,48	N
Кортексин р-н 5 мл №10	271,64	N
Нейрорубін 3 мл амп. №5	234,16	E
Моваліс 1,5 мл №5	213,88	N
Лайф 900 мг №20	94,01	N

на), Еутироксин (Merck KGaA, Німеччина), Йодомарин (Берлін-Хемі, Німеччина).

Проведені ABC/VEN-аналізи підтвердили висновок частот-

ного аналізу про те, що в основному пацієнти отримали лікування супутніх захворювань, оскільки витрати розподілилися нераціонально відносно важ-

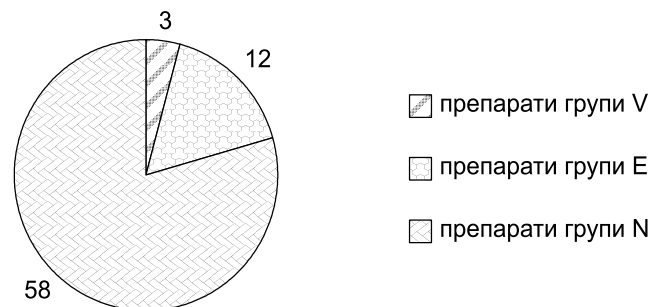


Рис. 4. Результати VEN-аналізу: співвідношення груп за часткою препаратів (кількість)

ливості препаратів відповідно до Клінічного протоколу. При запровадженні обов'язкового медичного страхування в Україні такий стан розподілу витрат буде неприйнятним.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу гендерних, вікових, соціальних характеристик хворих на синдром йодної недостатності та гіпотиреоз можна представити портрет пацієнта ОКЛ м. Івано-Франківська з гіпотиреозом: це переважно жінка передпенсійного і пенсійного віку (51-60 р.), яка проживає у селі, є інвалідом, службовцем чи пенсіонером.

2. За результатами частотного аналізу фармакотерапії хво-

рих на синдром йодної недостатності та гіпотиреоз можна зробити висновок, що пацієнти, крім замісної терапії L-тироксина, переважно отримали лікування супутніх захворювань.

3. АВС-аналіз виявив, що загальна вартість спожитого лікування хворими на синдром йодної недостатності та гіпотиреоз становила 13 598,99 грн. Якщо хворі знаходяться в стаціонарі на повному державному забезпеченні, то в середньому на 1 хворого з місцевого бюджету було витрачено 289,34 грн. Якщо ж хворі самі оплачували проведену фармакотерапію (а саме про це свідчать помітки на листках призначення медичних карток стаціонарних хворих в

ОКЛ м. Івано-Франківська), то середня вартість спожитого лікування становить 332,74 грн.

4. Методом АВС-розподілу було визначено перелік із 13 препаратів, вартість яких становила близько 80% загальної вартості лікування, частка їх у сукупності найменувань препаратів становила 18%. За результатами VEN-аналізу до найважливішої групи V увійшли L-тироксин, еутирокс та йодомарин, що склало 6,4% від призначених препаратів.

5. За результатами проведених досліджень не можна вважати, що витрати на фармакотерапію розподілялися раціонально і відповідали Клінічному протоколу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М., Щербак О.В., Комісаренко Ю.Г. // *Ендокринолог.* – 2002. – №2. – С. 91-101.
2. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. *Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи).* – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
3. Посилкіна О.В., Братішко Ю.С. *Фармакоєкономічний аналіз лікування гіпотиреозу: Матер. V наук.-практ. конф. «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку».* – Х.: Вид-во НФаУ, 2012 – С. 217-220.
4. Посилкіна О.В., Попов С.Б., Зайченко Г.В. // *Клінічна фармація.* – 2000. – №4. – С. 33-39.
5. *Фармакоєкономіка: Навч. посіб. для студ. ВНЗ / За ред. Л.В.Яковлевої.* – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 208 с.
6. Шідловський В.О., Дейкало І.М. *Йододєфіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика.* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 124 с.
7. Щербак І.О. // *Укр. мед. часопис online.* – 2012. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/33434/jododeficit-v-ukraini-formuye-vidstale-suspilstvo>.
8. Folland S., Goodman A.C., Stano M. // *Upper Saddle River, NJ.* – 2010. – №2. – P. 20-29.
9. Kenkel D. *Workshop on Strengthening Benefit-Cost Methodology for the Evaluation of Early Childhood Interventions // Valuation in Health Economics. Presented at Valuation of Outcomes and Resources.* – 2009. – №4-5. – Режим доступу: www.bocycf.org/kenkel_presentation.pdf.
10. Neumann P.J. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, №17. – P. 1803-1807.
11. Neumann P.J., Weinstein M.C. // *NEJM.* – 2010. – №363. – P. 1495-1497.
12. Nord E., Pinto J.L., Richardson J. et al. // *Health Economics.* – 1999. – №8 (1). – P. 25-39.
13. Pollack A. *Medicare Will Continue to Cover 2 Expensive Cancer Drugs // The New York Times.* – 2011. – №1. – Режим доступу: <http://www.nytimes.com/2011/07/01/business/01drug.html>.
14. *Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy.* – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10147037>.
15. *What is iodine deficiency?* – Режим доступу: <http://www.localhealth.com/article/iodine-deficiency>.

ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ МЕТОДАМИ ЧАСТОТНОГО, АВС-, VEN-АНАЛІЗІВ**І.О. Федяк, Д.В. Семенів, А.Ю. Пустовіт****Івано-Франківський національний медичний університет**

Ключові слова: гіпотиреоз; йододєфіцит; ретроспективні методи клініко-економічного аналізу: частотний аналіз, АВС/VEN-аналізи; L-тироксин

Наведені результати комплексного клініко-економічного аналізу хворих на синдром йодної недостатності та гіпотиреоз. Дослідження було проведено на базі Обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Як свідчать результати частотного аналізу, сумарно 47 пацієнтам було зроблено 244 призначення 73 лікарських засобів – в середньому 5 призначень на одну медичну картку. Найчастіше для лікування пацієнтів був використаний L-тироксин (Берлін-Хемі, Німеччина), який отримали 85% хворих. Однак, враховуючи велику кількість призначень різних препаратів, L-тироксин займав у загальній сукупності призначень лише 16,4%. Пацієнти, крім замісної терапії L-тироксином, переважно отримали лікування супутніх захворювань. Методом АВС-розподілу було визначено перелік препаратів, вартість яких становила близько 80% загальної вартості терапії (група А за витратністю), частка яких у сукупності найменувань лікарських засобів становила 18%. Групу В склали 31% всіх лікарських засобів, вартість яких становила 2034,19 грн – 15% від загальної вартості фармакотерапії. Частка групи С за витратністю становила 6%, вона вмещувала найбільшу кількість препаратів – 37, що становило 51%. Результатами сумісних АВС/VEN-аналізів визначено, що найвища частка витрат на проведену фармакотерапію припала на препарати другорядної групи N за важливістю. Групу Е склали 12 лікарських засобів. А найнеобхідніша група V виявилася представленою лише трьома препаратами (6,4%). Проведені АВС/VEN-аналізи підтвердили висновок частотного аналізу, оскільки витрати розподілилися нерационально відносно важливості препаратів відповідно до Клінічного протоколу. При запровадженні обов'язкового медичного страхування в Україні такий стан розподілу витрат буде неприйнятним.

ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ МЕТОДАМИ ЧАСТОТНОГО, АВС-, VEN-АНАЛИЗОВ**И.О. Федяк, Д.В. Семенов, А.Ю. Пустовит****Ивано-Франковский национальный медицинский университет**

Ключевые слова: гипотиреоз; йододєфицит; ретроспективные методы клинико-экономического анализа: частотный анализ, АВС/VEN-анализы; L-тироксин

Приведены результаты комплексного клинико-экономического анализа больных синдромом йодной недостаточности и гипотиреозом. Исследование было проведено на базе Областной клинической больницы г. Ивано-Франковска. Как свидетельствуют результаты частотного анализа, суммарно 47 пациентам было сделано 244 назначения 73 лекарственных средств – в среднем 5 назначений на одну медицинскую карточку. Чаще всего для лечения пациентов был использован L-тироксин (Берлин-Хеми, Германия), который получили 85% больных. Однако, учитывая большое количество назначений различных препаратов, L-тироксин занимал в общей совокупности назначений лишь 16,4%. Пациенты, кроме заместительной терапии L-тироксином, преимущественно получили лечение сопутствующих заболеваний. Методом АВС-распределения был определен перечень препаратов, стоимость которых составляла около 80% общей стоимости терапии (группа А по затратам), часть которых в совокупности наименований лекарственных средств составила 18%. Группу В составили 31% всех лекарственных средств, стоимость которых составляла 2034,19 грн – 15% от общей стоимости фармакотерапии. Часть группы С по затратам составляла 6%, она вмещала наибольшее количество препаратов – 37, что составило 51%. Результатами совместных АВС/VEN-анализов определено, что самая высокая часть расходов на проводимую фармакотерапию пришлась на препараты второстепенной группы N по важности. Группу Е составили 12 лекарственных средств. А необходимая группа V оказалась представлена лишь тремя препаратами (6,4%). Проведенные АВС/VEN-анализы подтвердили вывод частотного анализа, поскольку расходы распределились нерационально относительно важности препаратов согласно Клинического протокола. При введении обязательного медицинского страхования в Украине такое состояние распределения расходов будет неприемлемым.

Адреса для листування:

76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Тел. (67) 9513954. E-mail: irynaf@tvnet.if.ua.

Івано-Франківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

УДК 615.1/2: 33 (075.8)

РЕЗУЛЬТАТИ ABC-, VEN- ТА ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

О.О.Герасимова, І.Е.Кузнецов, А.А.Рабоча, Т.П.Кривоносок

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: позалікарняна пневмонія; пацієнти дитячого віку; фармакоекономіка; ABC-аналіз; VEN-аналіз; частотний аналіз

THE RESULTS OF THE ABC-, VEN- AND FREQUENCY ANALYSES OF PHARMACOTHERAPY OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN IN HEALTHCARE INSTITUTIONS

O.A.Gerasymova, I.Ye.Kuznetsov, A.A.Rabochaya, T.P.Krivopusk

National University of Pharmacy

Key words: community-acquired pneumonia; pediatric patients; pharmacoeconomics; ABC-analysis; VEN-analysis; frequency analysis

The comprehensive assessment of the real financial costs of pharmacotherapy of the community-acquired pneumonia in children in specific clinics of Kharkiv and Sumy has been carried out with the help of auxiliary pharmacoeconomic methods such as ABC-, VEN- and frequency analyses. In each clinic as many as 100 case histories with drug charts of patients with the community-acquired pneumonia at the age from 10 to 12 in each clinic have been analysed. The study duration was 6 months of 2012. It has been found that the main directions of pharmacotherapy in children in the clinic of Kharkiv and in the clinic of Sumy correspond to the Ukrainian clinical protocol of treating disease, but the assortment of the drugs prescribed, the number and the level of implementation of the formulary system in these clinics are different. According to the results of the "formal" VEN-analysis it has been determined that the majority of the drugs prescribed in both clinics (73.91% – Kharkov, 88.04% – Sumy) are present in the State formulary of Ukraine. With the help of the results of the integrated ABC/VEN/frequency analysis it has been found that these drugs are the most part of the doctors' prescriptions (82.78% – Kharkov, 86.55% – Sumy), the main sum of money (Kharkov – 92.37%, Sumy – 92.02%) for pharmacotherapy of the patients under study has been spent on these drugs. In general, the financial costs for pharmacotherapy of pediatric patients with the community-acquired pneumonia in the healthcare institutions studied in Kharkiv and Sumy can be considered to be rational and economically reasonable, but the approaches to pharmacotherapy require further correction in accordance with the State formulary of Ukraine.

На теперішній час питання раціональної фармако-котерапії захворювань та оптимізації витрат на неї залишаються актуальними для багатьох країн світу [6], а в умовах обмеженого бюджетного фінансування закладів охорони здоров'я, низької платоспроможності значної частини населення стають пріоритетними в охороні здоров'я. У цій ситуації доцільним є проведення фармакоекономічних досліджень, а саме оцінка лікарських засобів як з клінічних, так і з економічних позицій [5, 6, 8-11].

Мета даної роботи – порівняльна комплексна оцінка реальних фінансових витрат на фармако-котерапію позалікарняної пневмонії (ПП) у дітей у певних клініках м. Харкова та м. Су-

ми за допомогою інтегрованого ABC/VEN/частотного аналізу.

Матеріали та методи

Для ретроспективного аналізу лікарських призначень пацієнтам дитячого віку з ПП, які проходили стаціонарне лікування в терапевтичному відділенні клініки м. Харкова та пульмонологічному відділенні клініки м. Суми, проаналізовано по 100 історій хвороб з листами призначень у кожній клініці. Тривалість дослідження – 6 місяців 2012 року. Пацієнти з обох клінік, історії хвороб яких аналізувались, були віком від 10 до 12 років. Серед них було 56 дівчаток і 44 хлопчики у клініці м. Харкова та 38 дівчаток і 62 хлопчики у клініці м. Суми. Основний діагноз – односторон-

ня або двостороння пневмонія, підтверджена даними рентгенологічного обстеження. В досліджуваних історіях хвороби, окрім ПП, були зазначені також супутні захворювання: в клініці м. Харкова – хронічний тонзиліт (у 10% хворих), аденоїдит (у 10%), гострий риносинусит (у 5%), гострий середній отит (у 5%), хронічний холецистит (у 6%), ентеробіоз (у 5%), кардіоміопатія (у 2%), гіперацидний гастрит (у 1%); у клініці м. Суми – гострий риносинусит (у 17%), гострий кон'юнктивіт (у 12%), гострий ларингіт (у 7%), хронічний тонзиліт (у 4%), гострий двобічний гайморит (у 3%). Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі: м. Харків – 12 днів, м. Суми – 14 днів.

Комплексну оцінку реальних фінансових витрат на фармако-

Таблиця 1

Препарати-лідери (за торговими найменуваннями) за частотою призначень дітям з позалікарняною пневмонією в клініці м. Харкова та клініці м. Суми

МНН препарату	Торгове найменування препарату, виробник	Форма випуску	Ціна упаковки, грн	% від заг. суми витрат	Частота призначень, %
Клініка м. Харкова					
Натрію хлорид	Натрію хлорид, ЗАТ «Біофарма»	р-н д/ін. 0,9% амп. 5 мл №10	7,60	1,18	10,70
Лідокаїн	Лідокаїн-Дарниця, ЗАТ «Дарниця»	р-н д/ін. 20 мг/мл амп. 2 мл №10	5,68	0,44	10,70
Парацетамол	Парацетамол, «Луганський ХФЗ»	табл. 500 мг №10	1,99	0,12	7,49
Цефуроксим	Цефутил, «Pharma International»	табл. 250 мг №10	52,35	5,18	7,28
Лоратадин	Лоратадин-Дарниця, ЗАТ «Дарниця»	табл. 10 мг №10	6,02	0,47	5,78
Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium infantis + Enterococcus faecium	Лінекс, «Sandoz Pharmaceuticals»	капс. №16	34,10	5,81	5,56
Клініка м. Суми					
Вода	Вода для ін'єкцій-Дарниця, ЗАТ «Дарниця»	вода д/ін. 5 мл амп., №10	9,33	2,03	11,00
Левоцетиризин	Алерон, «Actavis Group»	табл. 5 мг №10	21,33	2,08	6,48
Цефтріаксон	Лораксон, «Exir Pharmaceutical»	пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., №12	299,26	30,80	5,50
Полівітаміни	Ревіт, ЗАТ «Київський вітамінний завод»	др. №80	5,23	0,29	5,21
Цефтріаксон	Емсеф, «Emcure Pharmaceuticals»	пор. д/ін. 1 г, №1	25,11	17,26	4,13

терапію пацієнтів дитячого віку з ПП у певних клініках м. Харкова та м. Суми проводили за допомогою допоміжних видів фармакоекономічного аналізу: АВС-, VEN- та частотного аналізів. АВС-аналіз передбачає ранжування лікарських препаратів (ЛП) залежно від частки витрат на кожен з них у загальній структурі витрат з виділенням трьох груп: А – ЛП, на які припадає 80% витрат, В – ті, що потребують 15% коштів, С – ті, витрати на які складають 5% від загальних витрат на всі досліджувані препарати. Частотний аналіз дозволяє оцінити частоту застосування того чи іншого ЛП при лікуванні пацієнтів з певним захворюванням у закладі охорони здоров'я. VEN-аналіз передбачає розподіл ЛП за ступенем їх значущості для лікування захворювання на три групи: V (vital) – життєво необхідні, E (essential) –

важливі, N (non-essential) – дургорядні. Висновок щодо належності ЛП до однієї з вищезазначених груп роблять на основі результатів експертного або формального VEN-аналізів [2]. У запропонованій роботі VEN-аналіз проводили за «формальною» ознакою: визначали наявність ЛП у Державному формулярі України (4-й випуск) [1]. При наявності ЛП у зазначеному документі він отримував індекс «V», при відсутності – «N» [2]. Для визначення вартості на курс лікування ЛП, які призначались пацієнтам дитячого віку з ПП, використовували середньовиважену ціну на них у досліджуваній період в аптечній мережі України [3].

Результати та їх обговорення

За результатами аналізу листів призначень пацієнтів дитя-

чого віку з ПП у клініці м. Харкова було визначено 46 торгових найменувань (ТН) ЛП (40 міжнародних непатентованих назв (МНН)) 21 фармакологічної групи, що вказує на однотипність фармакотерапії, яка призначалась даним хворим. У той же час у клініці м. Суми фармакотерапія була більш різноманітною (92 ТН ЛП (66 МНН) з 21 фармакологічної групи): використано в 2 рази більше ТН та в 1,5 рази більше МНН ЛП, ніж у клініці м. Харкова. Співвідношення імпортованих та вітчизняних препаратів в обох клініках склало – 1,4:1. Основні напрями терапії ПП у дітей в даних клініках відповідали діючому українському клінічному протоколу лікування захворювання (Наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005 р.) [4]. Для цього було застосовано 30 ТН ліків у клініці м. Харкова та в 2 рази біль-

Таблиця 2

Найбільш витратні торговельні найменування лікарських препаратів групи А (ТОП-5), що призначались дітям з позалікарняною пневмонією в клініці м. Харкова та клініці м. Суми

МНН препарату	Торгове найменування препарату, виробник	Форма випуску	Ціна упаковки, грн	Вартість курсу лікування у 1 хворого, грн	Кількість призначень	Сума витрат на ЛП, грн	% від заг. суми витрат
Клініка м. Харкова							
Цефотаксим	Цефоктам, ЗАТ «Дарниця»	пор. д/п ін. р-ну 1,5 г фл. №1	31,18	311,80	31	9665,80	14,07
Цефуросксим	Зинацеф, «GlaxoSmithKline»	пор. д/п ін. р-ну 1,5 г фл. №1	39,96	399,60	19	7592,40	11,05
Extractum herbae Deschampsiae caespitosae + extractum herbae + Calamagrostis epigeios	Протефлазид, ВАТ «Фітофарм»	кап. фл. 30 мл	238,13	238,13	25	5953,25	8,66
Цефуросксим	Біофуросксим, «БІОТОН С.А.»	пор. д/п ін. р-ну 1,5 г фл. №1	25,41	254,10	18	4573,80	6,66
Цефподоксим	Цефодокс, «Pharma International»	табл. 200 мг №10	129,07	129,07	32	4130,24	6,01
Клініка м. Суми							
Цефтріаксон	«Лораксон», «Exir Pharmaceutical»	пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл. №12	299,26	534,39	56	29926,00	30,80
Цефтріаксон	«Емсеф», «Emcure Pharmaceuticals»	пор. д/ін. 1 г, №1	25,11	45,44	42	16773,48	17,26
Спори Bacillus clausii	Ентерожерміна, «Sanofi-Aventis»	сусп. д/перор. заст. 5 мл №10	83,53	151,87	24	3644,88	3,75
Амікацин	Лорикацин, «Exir Pharmaceutical»	р-н д/ін. 250 мг/мл по 2 мл в амп. № 10	108,55	146,31	23	3365,05	3,46
Кларитроміцин	Азиклар, «Flamingo»	табл. 500 мг №10	85,71	85,71	38	3256,98	3,35

ше ТН у клініці м. Суми. Переважно в обох клініках вони були представниками одних і тих же груп ЛП: цефалоспорини, макроліди, протівірусні засоби, пробіотики, муколітичні засоби, відхаркувальні засоби, антигістамінні засоби, анагетички-антипіретички, бронхолітичні засоби, розчини електролітів, препарати для місцевої анестезії. Крім них, у клініці м. Харкова для лікування ПП використовували ще нестероїдні протизапальні засоби, а в клініці м. Суми – аміноглікозиди та комплексні вітамінні препарати.

За результатами «формального» VEN-аналізу в обох клініках більша частина всіх ЛП, які призначались пацієнтам дитячого віку з ПП, була наявна

в Державному формулярі України: м. Харків – 73,91%, м. Суми – 88,04%. Привертає увагу той факт, що в клініці м. Суми використовувалось більше формулярних ЛП, ніж у клініці м. Харкова. Значна кількість ЛП з індексом N (особливо для лікування супутніх захворювань) вказує на необхідність корекції призначень ЛП лікарями даних клінік відповідно до Державного формуляра України.

Протягом досліджуваного періоду в клініці м. Харкова зареєстровано 935 призначень ЛП пацієнтам дитячого віку з ПП, у клініці м. Суми – 1018, що складає в середньому на 1 хворого, відповідно, 9,3 ЛП та 10,2 ЛП і вказує на наявність поліпрагмації. Більшу частину призначень

в обох клініках (82,78% – м. Харків, 86,55% – м. Суми) складали препарати, що були присутні в Державному формулярі України. Привертає увагу значна кількість призначень ЛП з індексом N у даних клініках. Серед них були пробіотики, допоміжний ЛП для парентерального введення антибіотиків «Лідокаїн-Дарниця» (ЗАТ «Дарниця»), рослинні препарати для лікування основного та супутніх захворювань. У цілому, призначення ЛП пацієнтам дитячого віку з ПП у даних клініках можна вважати раціональними та доцільними, але підходить до фармакотерапії потребують подальшої корекції відповідно до Державного формуляра України. Лідерами серед ТН ЛП за частотою при-

значень в обох клініках були препарати для лікування основного захворювання (ПП) практично одних і тих же груп, але це були абсолютно різні ТН ЛП (табл. 1). Безумовні лідери призначень в обох клініках – допоміжні ЛП для проведення антибіотикотерапії. Результати частотного аналізу також показали, що в даному відділенні лікарі віддають перевагу в рівній мірі як імпортним, так і вітчизняним ЛП. Ціна упаковки не впливала на частоту призначень, тому у найбільш призначуваних ЛП вона була в діапазоні від 1,99 грн до 52,35 грн – клініка м. Харкова; від 5,23 грн до 299,26 грн – клініка м. Суми (табл. 1). Всі з найчастіше призначуваних препаратів як у клініці м. Харкова, так і в клініці м. Суми присутні у Державному формулярі України.

За результатами АВС-аналізу до найбільш витратної групи А в клініці м. Харкова увійшло 12 ЛП (26,09% від загальної кількості ТН ЛП), на які було витрачено 79,17% від загальної суми коштів; у клініці м. Суми – 15 ЛП (16,30% від загальної кількості ТН ЛП), на які було витрачено 79,75% коштів. Лідерами за об'ємом витрат серед ТН ЛП (ТОП-5) були різні препарати в клініці м. Харкова та в клініці м. Суми, але всі вони використовувались для лікування основного захворюван-

ня (ПП) (табл. 2). Більшість з них – антибактеріальні препарати як для парентерального, так і для перорального введення. Це пов'язано з тим, що кожен пацієнт з ПП отримував мінімум 2 антибактеріальних ЛП у складі схем ступеневої терапії захворювання. Безумовними лідерами за витратами були препарати цефалоспоринов: клініка м. Харкова – препарат цефотаксиму «Цефоктам» (ЗАТ «Дарниця», пор. д/п ін. р-ну 1,5 г фл., №1) – 14,07% від загальної суми витрат; клініка м. Суми – препарат цефтріаксону «Лораксон» («Exir Pharmaceutical», Іран, пор. д/п ін. р-ну 1000 мг фл., №12) – 30,80% від загальної суми витрат. Незважаючи на те, що серед препаратів-«лідерів» за витратами були ЛП з різною вартістю упаковки (як з високою, так і з середньою), вартість застосування на курс лікування ПП у 1 хворого усіх ТН ЛП з ТОП-5 в клініці м. Харкова та більшості ТН ЛП з ТОП-5 в клініці м. Суми була високою: відповідно, від 129,07 грн до 399,60 грн та від 146,31 грн до 534,39 грн (табл. 2).

Співставлення результатів АВС/частотного аналізу показали, що основні грошові кошти в обох клініках були витрачені на часто призначувані ЛП. Так, ЛП групи А призначались майже половині (53,49%) всіх хворих у клініці м. Суми та 1/3

хворих (34,33%) – у клініці м. Харкова. За результатами АВС/VEN аналізу всі ЛП з групи А в клініці м. Харкова та більшість ЛП (крім пробіотика «Ентерожерміна») в клініці м. Суми мали індекс V. В цілому в обох клініках на препарати, які були присутні в Державному формулярі України, була витрачена більшість коштів: клініка м. Харкова – 92,37%, клініка м. Суми – 92,02%. З них на препарати групи А, відповідно, витрачено 79,17% та 76,00%. Отже, основні кошти, пов'язані з фармакотерапією пацієнтів дитячого віку з ПП в даних клініках, були витрачені доцільно.

ВИСНОВОК

Основні напрямки проведення фармакотерапії ПП у дітей в клініці м. Харкова та в клініці м. Суми відповідали клінічному протоколу лікування ПП, але відрізнялись асортиментом призначених ЛП, їх кількістю та рівнем впровадження формулярної системи в даних клініках. Співставлення результатів АВС-, VEN- та частотного аналізів показало, що в цілому фінансові витрати на фармакотерапію пацієнтів з ПП у досліджуваних клініках м. Харкова та м. Суми можна вважати раціональними та економічно доцільними, але підходи до фармакотерапії потребують подальшої корекції відповідно до Державного формуляра України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державний формуляр лікарських засобів України (четвертий випуск, 2012 р.) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.dec.gov.ua>.
2. Морозов А.М., Яковлева Л.В., Бездітко Н.В. та ін. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): Метод. рекомендації. – Х.: Стиль-Издат, 2013. – 36 с.
3. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://pharmbase.com.ua/poisk/>.
4. Протокол лікування дітей з пневмонією (Наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. №18) [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.dec.gov.ua>.
5. *Essentials of Pharmacoeconomics* / Ed. by Karen L. Rascati. – Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 250 p.
6. Kulkarni U., Dalvi K., Moghe V.V. et al. // *African J. of Pharmacy and Pharmacol.* – 2009. – Vol. 3, №8. – P. 362-367.
7. *Medicines: rational use of medicines. Fact sheet of WHO N°338. May 2010* [Електронний ресурс]. – Режим доступу до сайту: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/index.html>

8. Nellesen D., Birnbaum Howard G., Greenberg P.E. // *Pharmacoeconomics*. – 2010. – Vol. 28, №10. – P. 789-798.
9. *Pharmacoeconomics* / Ed. by T.Walley, A.Haycox and A.Boland. – Edinburgh, New York: Churchill Livingstone, 2004. – 203 p.
10. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice* / Ed. by Renee J.G.Arnold. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2009. – 264 p.
11. *Understanding Health Outcomes and Pharmacoeconomics* / Ed. by MacKinnon E. – Jones & Bartlett Publishers, 2011. – 218 p.

РЕЗУЛЬТАТИ АВС-, VEN- ТА ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

О.О.Герасимова, І.Е.Кузнецов, А.А.Рабоча, Т.П.Кривоуцук

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: позалікарняна пневмонія; пацієнти дитячого віку; фармакоеконіміка; АВС-аналіз; VEN-аналіз; частотний аналіз

Проведена порівняльна комплексна оцінка реальних фінансових витрат на фармакотерапію позалікарняної пневмонії у дітей у певних клініках м. Харкова та м. Суми за допомогою допоміжних фармакоеконімічних методів – АВС-, VEN- та частотного аналізів. У кожній клініці проаналізовано по 100 історій хвороб з листами призначень пацієнтів з позалікарняною пневмонією віком від 10 до 12 років. Тривалість дослідження – 6 місяців 2012 року. Встановлено, що основні напрямки проведення фармакотерапії позалікарняної пневмонії у дітей в клініці м. Харкова та в клініці м. Суми відповідають українському клінічному протоколу лікування захворювання, але відрізняються асортиментом призначених лікарських препаратів, їх кількістю та рівнем впровадження формулярної системи в даних клініках. За результатами «формального» VEN-аналізу визначено, що в обох клініках переважає більшість призначених лікарських препаратів (73,91% – м. Харків, 88,04% – м. Суми) наявна в Державному формулярі України. За допомогою інтегрованого АВС/VEN/частотного аналізу встановлено, що зазначені препарати складають більшу частину лікарських призначень (82,78% – м. Харків, 86,55% – м. Суми) і на них витрачена основна частина грошових коштів (м. Харків – 92,37%, м. Суми – 92,02%), пов'язаних з фармакотерапією досліджуваних пацієнтів. У цілому фінансові витрати на фармакотерапію пацієнтів дитячого віку з позалікарняною пневмонією в досліджуваних закладах охорони здоров'я м. Харкова та м. Суми можна вважати раціональними та економічно доцільними, але підходи до фармакотерапії потребують подальшої корекції відповідно до Державного формуляра України.

РЕЗУЛЬТАТЫ АВС-, VEN- И ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

О.А.Герасимова, И.Э.Кузнецов, А.А.Рабочая, Т.П.Кривоуцук

Национальный фармацевтический университет

Ключевые слова: внебольничная пневмония; пациенты детского возраста; фармакоэкономика; АВС-анализ; VEN-анализ; частотный анализ

Проведена сравнительная комплексная оценка реальных финансовых затрат на фармакотерапию внебольничной пневмонии у детей в конкретных клиниках г. Харькова и г. Сумы с помощью вспомогательных фармакоэкономических методов – АВС-, VEN- и частотного анализов. В каждой клинике проанализировано по 100 историй болезни с листами назначений пациентов с внебольничной пневмонией в возрасте от 10 до 12 лет. Продолжительность исследования – 6 месяцев 2012 года. Установлено, что основные направления проведения фармакотерапии внебольничной пневмонии у детей в клинике г. Харькова и в клинике г. Сумы соответствуют украинскому клиническому протоколу лечения заболевания, но отличаются асортиментом назначенных лекарственных препаратов, их количеством и уровнем внедрения формулярной системы в данных клиниках. По результатам «формального» VEN-анализа определено, что в обеих клиниках преимущественное большинство назначенных лекарственных препаратов (73,91% – г. Харьков, 88,04% – г. Сумы) присутствуют в Государственном формуляре Украины. С помощью интегрированного АВС/VEN/частотного анализа установлено, что указанные препараты составляют большую часть назначений врачей (82,78% – г. Харьков, 86,55% – г. Сумы) и на них потрачена основная часть денежных средств (г. Харьков – 92,37%, г. Сумы – 92,02%), связанных с фармакотерапией исследуемых пациентов. В целом финансовые затраты на фармакотерапию пациентов детского возраста с внебольничной пневмонией в исследуемых учреждениях здравоохранения г. Харькова и г. Сумы можно считать рациональными и экономически целесообразными, но подходы к фармакотерапии требуют дальнейшей коррекции в соответствии с Государственным формуляром Украины.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел. (57) 706-23-46. E-mail: feknfau@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.12.2013 р.

UDC 330.133.7:615.242: 615.28

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL MEDICINES USED IN DENTISTRY

M.M.Boyko, O.I.Zaytsev, L.V.Nefyodova, L.V.Iakovlieva

National University of Pharmacy

Key words: pharmacoeconomic analysis; synthetic and natural dental medicines

*This article presents data on pharmacoeconomic analysis of 15 antimicrobial medicines, which are used in dentistry. In order to conduct this analysis the method of estimation of drug antimicrobial properties has been suggested and applied; it is based on vector algebra that allowed calculating a complex indicator of the drug antimicrobial activity for quantitative estimation of the pharmacological effect. It has been shown that the tincture of *Sophora japonica* and the solution of chlorhexidine digluconate have the best indicators of antimicrobial properties and the lowest treatment cost among the medicines studied at the level of 5-10 UAH. The second group of medicines – “Sanguiritrin” and “Chlorophyllipt” (Galichpharm) – is as good as the first one in terms of antimicrobial properties, but the course of treatment with these medicines costs up to 30-40 UAH. The third group of medicines – “Metrogyl Denta”, the tincture of eucalyptus – exhibits antimicrobial properties of a medium potency and their cost for the treatment course is in the range of 10-20 UAH. The fourth group of medicines – “Rotokan”, “Romazulan”, the tincture of calendula and the tincture of propolis – exhibits the weak antimicrobial properties and has a relatively low cost of treatment in the range of 5-20 UAH. The fifth group of medicines – “Stomatofit”, “Orasept”, “Hexoral”, “Fitodent”, and “Kamistad” – exhibits the weakest antimicrobial properties and has the most expensive course of treatment in the range of 40-80 UAH. It has been noted that some of the medicines studied have impractical volume since up to half of the pack is left after finishing the course of treatment. Therefore, we can recommend manufacturers to reduce the drug quantity in the pack by 30-50% for consumer’s convenience.*

At present a problem of dental diseases (periodontitis, stomatitis, gingivitis, etc.) and their treatment is the issue of importance for both Ukraine and the world in general [6, 7]. One of the main causes of these diseases are microorganisms, which inhabit the oral cavity and are activated in case of unhealthy diet, immunosuppressive conditions of the organism, periodontal injuries or as a consequence of infectious diseases, etc. That is why the treatment is aimed not only at suppressing inflammation and relieving pain, but also at these microorganisms themselves [8, 9, 11, 12].

Some of commonly used medicines for treating periodontitis, stomatitis, and gingivitis are antimicrobial medicines of synthetic and natural (mostly phyto-genic) origin [10, 13, 14-16].

The aim of this paper is to conduct pharmacoeconomic analysis of antimicrobial medicines used in dentistry for treatment of periodontal diseases. In order to do this, it was necessary to examine

antimicrobial properties of medicines, to develop the method of estimation of the complex indicator of the drug antimicrobial activity and to conduct pharmacoeconomic analysis on its basis.

Materials and Methods

For the purpose of screening of antimicrobial properties the following medicines were taken – the tincture of *Sophora japonica*, the tincture of eucalyptus, the tincture of propolis, the tincture of calendula, “Fitodent”, “Stomatofit”, “Rotokan”, “Romazulan”, “Sanguiritrin”, “Chlorophyllipt” (“Galichpharm” JSC), “Kamistad”, “Chlorhexidine digluconate”, “Orasept”, “Hexoral” and “Metrogyl Denta”.

The antimicrobial activity of medicines was determined by the method of “wells” easily performed [2] with determination of diameters of the microorganisms growth inhibition zones [1]. According to recommendations of the WHO and SPbU (State Pharmacopoeia of Ukraine) the following test strains of microorganisms were used to

estimate the antimicrobial activity of medicines: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653 [5]. The antimicrobial properties of medicines were examined in the Institute of Microbiology and Immunology State Institution named after I.I. Mechnikov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, under the supervision of the head of the laboratory of Biochemistry of Microorganisms and Nutrient Media, Candidate of Biology, Osolodchenko, T.P.

Statistical processing of the results was conducted in accordance with Article “Statistical analysis of chemical experiment results” of the State Pharmacopoeia of Ukraine [3] with the help of the add-on “Data analysis” of MS Excel 2013 package. The zone diameters of microorganisms growth inhibition were measured using a measuring bar with the measurement error of ± 0.1 mm. Assuming that the variation of diameters of microorganism growth inhibition zones oc-

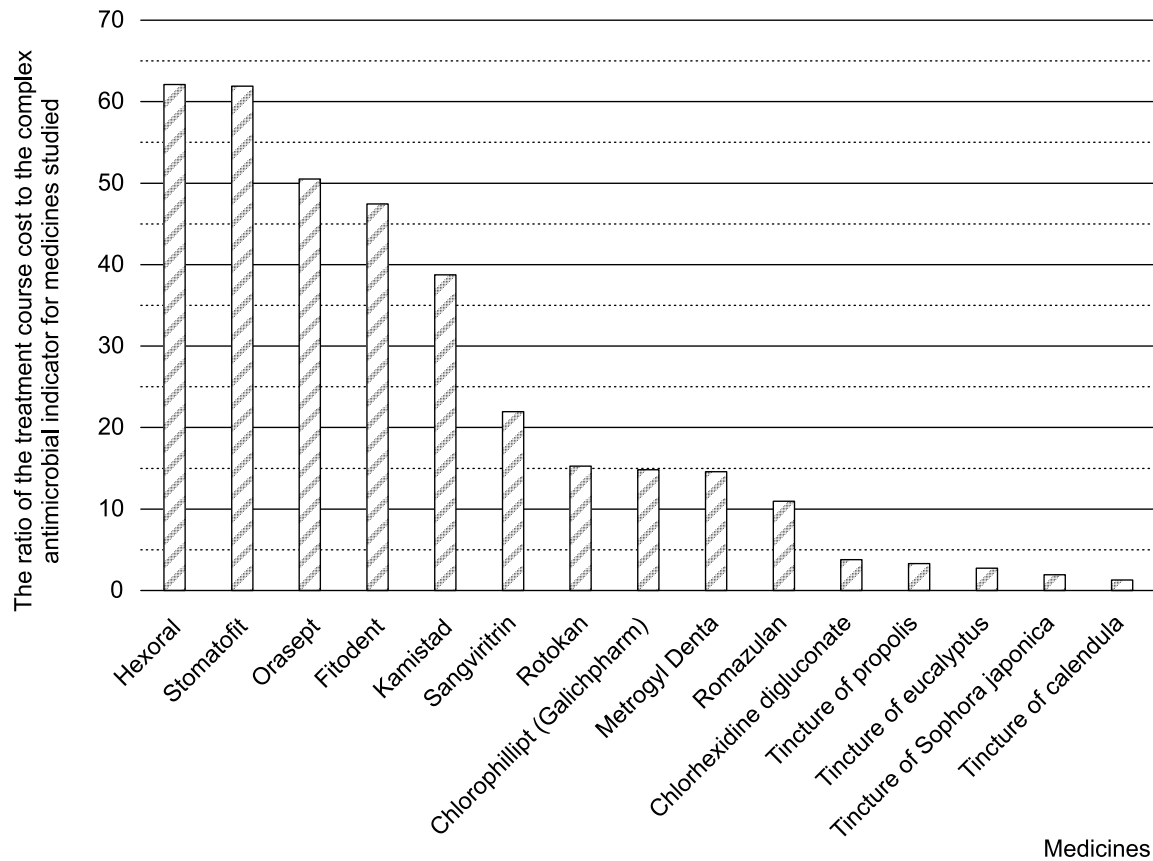


Fig. 1. The ratio of the treatment course cost to the complex antimicrobial indicator for medicines studied

cur by the normal law of distribution, calculation of an average arithmetic diameter and its measurement error were determined with the help of correction for small samples using the Student criterion with the confidence level of 0.95 and the number of degrees of freedom of 5.

In order to calculate the complex indicator of the drug antimicrobial activity the method of vector algebra was used.

Calculation of the complex indicator of the drug antimicrobial activity and its measurement error was performed using the following formulas:

$$A = \left[\left(a_1 \cdot \frac{D_1}{25} \right)^2 + \left(a_2 \cdot \frac{D_2}{25} \right)^2 + \left(a_3 \cdot \frac{D_3}{25} \right)^2 + \left(a_4 \cdot \frac{D_4}{25} \right)^2 + \left(a_5 \cdot \frac{D_5}{25} \right)^2 + \left(a_6 \cdot \frac{D_6}{25} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1)$$

and

$$\Delta A = \left[a_1 \cdot \left(\frac{\Delta D_1}{25} \right)^2 + a_2 \cdot \left(\frac{\Delta D_2}{25} \right)^2 + a_3 \cdot \left(\frac{\Delta D_3}{25} \right)^2 + a_4 \cdot \left(\frac{\Delta D_4}{25} \right)^2 + a_5 \cdot \left(\frac{\Delta D_5}{25} \right)^2 + a_6 \cdot \left(\frac{\Delta D_6}{25} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (2)$$

where: A is the complex indicator of the drug antimicrobial activity, dimensionless value, (the indicator efficiency ranges are: 1.0-1.5 – the medicine has a weak antimicrobial activity; 1.5-2.5 – the medicine has a medium antimicrobial activity; more than 2.5 – the medicine has a strong antimicrobial activity);

$a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, a_6$ are weighing coefficients of the microorganism strain in significance in the disease, in order to simplify we have taken them as a unit, however, application data from research on prevalence degree of microorganisms in affected people can be used [15];

$D_1, D_2, D_3, D_4, D_5, D_6$ are the zone diameters of the growth inhibition of the microorganism strains under research: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653, mm;

ΔA is a measurement error of the complex indicator of the drug antimicrobial activity.

The cost of the course of treatment has been calculated using data from the package inserts, assuming that the course of treatment can take an average of 10 ± 4 days [4]. The cost of medicines is given on average from data of Kharkov pharmacies as of September, 2013.

Results and Discussion

Data on numerical values of the complex indicator of the antimicrobial activity of medicines, as well as other economic indicators are summarized in Table.

Table

Pharmacoeconomic indicators of antibacterial medicines

No.	Name of the medicine	Complex indicator of the drug antimicrobial activity $A \pm \Delta A$	Price of the medicine, UAH / Net volume or weight, ml (g)	Unit price of the medicine, UAH / ml (UAH / g)	Volume of the medicine per the course of treatment, ml or (g)/ (the number of entire packs, p)	Cost of the course of treatment, UAH / (the same according to the number of entire packs, UAH)
1	Chlorhexidine digluconate	2.07±0.03	3.90/100	0.039	200±80/ (2±1 p)	7.80±3.12/ (7.80±3.90)
2	Metrogyl Denta	1.51±0.06	22.01/(20)	(1.10)	(10±4)/ (1 p)	11.00±4.40/ (22.01)
3	Hexoral	1.12±0.03	34.79/200	0.174	300±120/ (2±1 p)	52.20±20.88/ (69.58±34.79)
4	Orasept	1.09±0.03	55.07/177	0.311	111±45/ (1 p)	34.52±14.00/ (55.07)
5	Chlorophillipt (Galichpharm)	1.99±0.07	14.75/100	0.148	150±60/ (2±1 p)	22.20±8.88/ (29.50±14.75)
6	Sanguiritrin	1.91±0.06	41.95/50	0.839	50±20/ (1-2 p)	41.95±16.78/ (41.95÷83.90)
7	Romazulan	1.24±0.04	13.60/50	0.272	25±10/ (1 p)	6.80±2.72/ (13.60)
8	Kamistad	1.01±0.03	39.15/(10)	(3.92)	(2±0,8)/ (1 p)	7.84±3.14/ (39.15)
9	Rotokan	1.36±0.06	20.75/55	0.377	50±20/ (1-2 p)	18.85±7.54/ (20.75÷41.50)
10	Stomatofit	1.20±0.05	37.15/50	0.743	100±40/ (2±1 p)	74.30±29.72/ (74.30±37.15)
11	Fitodent	1.06±0.03	25.15/100	0.252	150±60/ (2±1 p)	37.80±15.12/ (50.30±25.15)
12	Tincture of Sophora japonica	2.05±0.05	3.95/50	0.079	50±20/ (1-2 p)	3.95±1.58/ (3.95÷7.90)
13	Tincture of eucalyptus	1.50±0.05	2.05/25	0.082	50±20/ (2±1 p)	4.10±1.64/ (4.10±2.05)
14	Tincture of propolis	1.20±0.05	7.00/25	0.280	50±20/ (2±1 p)	14.00±5.60/ (14.00±7.00)
15	Tincture of calendula	1.29±0.05	2.90/40	0.073	50±20/ (2 p)	3.65±1.46/ (5.80)

As it can be seen from Table, almost all medicines are within the range of weak to medium value of the complex indicator of the antimicrobial activity (between 1.0 and 2.5). It is also worth mentioning that some medicines can be left in significant amount during the course of treatment (for instance, "Metrogyl Denta", "Hexoral", "Chlorophillipt" and "Fitodent"); that is why it is possible to recommend manufacturers to reduce the pack volume.

For pharmacoeconomic analysis two main indicators characterizing a medicine have been taken from Table. They are its comp-

lex indicator of the antimicrobial activity (pharmacological constituent) and cost of the course of treatment in entire packs (economic constituent) in hryvnia (UAH). Aiming to ordering of pharmacoeconomic indicators of the medicines studied it has been suggested to take the ratio of the treatment course cost in entire packs and the complex indicator of the drug antimicrobial activity. This indicator shows the drug cost per unit of the complex indicator of the drug antimicrobial activity while using. From the consumer's viewpoint, the lower this ratio is, the more beneficial it is for him. There-

fore, in Fig. 1 below this indicator is presented in decreasing order for medicines under research.

As it can be seen from Fig. 1, all medicines under research can be divided approximately into 4 groups. For the purpose of more visual presentation of drug distribution according to their complex indicator of the antimicrobial activity (which measurement error is taken at the level of 5%) and cost of the course of treatment (which measurement error is taken at the level of 50%) the data from Table is shown in Fig. 2.

As it can be seen from Fig. 2, the medicines under research are

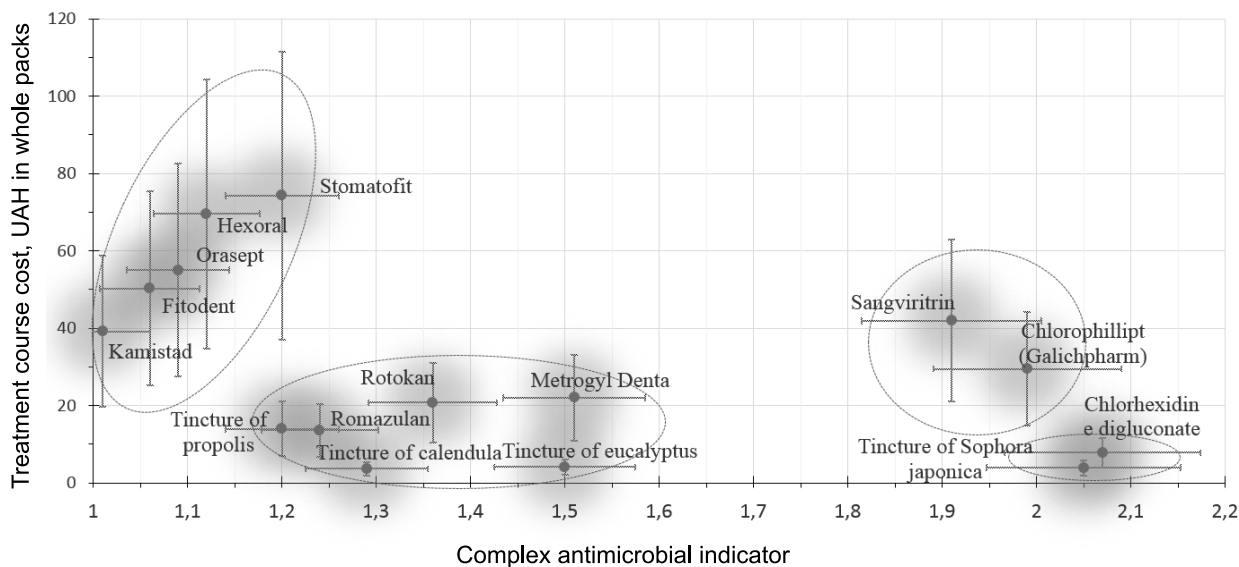


Fig. 2. Distribution of the medicines studied according to the treatment course cost and the complex antimicrobial indicator

easily categorized into 5 main groups. The following medicines fall into the group of the best indicators (the maximum value of the complex indicator of the antimicrobial activity with the minimum cost of the course of treatment among the medicines studied): the tincture of *Sophora japonica* and chlorhexidine digluconate, although their values of the complex indicator of the antimicrobial activity are in the zone of the medium activity.

Then, there is a group of new galenical medicines – “Sangviritrin” and “Chlorophillipt” (Galichpharm), which are slightly inferior in their antimicrobial activity and require increased expenditures on treatment on the part of the consumer.

They are followed by medicines from the third group – “Metrogyl Denta” and the tincture of eucalyptus, which demonstrate antimicrobial properties of the medium potency with acceptable cost for the course of treatment.

The fourth group of medicines – “Rotokan”, “Romazulan”, the tincture of propolis and the tincture of calendula – have satisfactory

antimicrobial properties with the acceptable cost for the course of treatment.

Finally, medicines of the fifth group – “Stomatofit”, “Hexoral”, “Orasept”, “Kamistad” and “Fitodent” – appeared to be the most expensive and poorly efficient.

CONCLUSIONS

In this paper the pharmacoeconomic analysis of 15 antimicrobial medicines used in dentistry has been conducted. For this purpose the valuation method of antimicrobial properties of medicines on the basis of vector algebra has been suggested and applied; it allowed calculating a complex indicator of the drug antimicrobial activity for quantitative estimation of the pharmacological effect.

It has been shown that the tincture of *Sophora japonica* and the solution of chlorhexidine digluconate have the best indicators of antimicrobial properties and the lowest treatment cost among the medicines studied at the level of 5-10 UAH. The second group of medicines – “Sangviritrin” and “Chlorophillipt” (Galichpharm) – is as good as the first one in terms of antimicrobial properties, but

the course of treatment with these medicines costs up to 30-40 UAH. The third group of medicines – “Metrogyl Denta”, the tincture of eucalyptus – exhibits antimicrobial properties of a medium potency and their cost for the treatment course is in the range of 10-20 UAH. The fourth group of medicines – “Rotokan”, “Romazulan”, the tincture of calendula and the tincture of propolis – exhibits the weak antimicrobial properties and has a relatively low cost of treatment in the range of 5-20 UAH. The fifth group of medicines – “Stomatofit”, “Orasept”, “Hexoral”, “Fitodent”, and “Kamistad” – exhibits the weakest antimicrobial properties and has the most expensive course of treatment in the range of 40-80 UAH.

It has been noted that some of the medicines studied (for instance, “Metrogyl Denta”, “Hexoral”, “Chlorophillipt” and “Fitodent”) have impractical volume since up to half of the pack is left after finishing the course of treatment. Therefore, we can recommend manufacturers to reduce the drug quantity in the pack by 30-50% for consumer’s convenience.

REFERENCES

1. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Широкобоков В.П. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 38 с.
2. Волянський Ю.Л., Бірюкова С.В., Гриценко І.С. та ін. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів. – Х., 2004. – 38 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РИПЕГ, 2001. – Доп. 1. – 2004. – 520 с.
4. Компендиум 2005 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2005. – 1920 с.
5. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Под ред. ВОЗ. – Женева, 1994. – 131 с.
6. Albandar J.M., Rams T.E. // *Periodontol.* 2000. – 2002. – Vol. 29. – P. 7-10.
7. Axelsson P., Albandar J.M., Rams T.E. // *Periodontol.* 2000. – 2002. – Vol. 29. – P. 235-246.
8. Bascones Martinez A., Figuero Ruiz E. // *Av. Periodontol. Implantol.* – 2005. – Vol. 17, №3. – P. 111-118.
9. Cobb Charles M. // *The J. of Dental Hygiene.* – 2008. – Vol. 83, №6. – P. 4-9.
10. John G. Meechan, Robin Seymour *Drug Dictionary for Dentistry.* 1-st ed. – Publisher: Oxford University Press, USA. 2002. – 444 p.
11. Nishihara T., T. Koseki // *Periodontol.* 2000. – 2004. – №36. – P. 14-26.
12. Position Paper Guidelines for Periodontal Therapy // *J. of Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, №11. – P. 1624-1628.
13. Quirynen M., Teughels W., De Soete M., van Steenberghe D. // *Periodontol.* 2000. – 2002. – Vol. 28. – P. 72-90.
14. Slots J. // *J. Periodontal Res.* – 2002. – Vol. 37. – P. 389-398.
15. Slots J., Jorgensen M.G. // *Periodontol.* 2000. – 2002. – Vol. 28. – P. 298-312.
16. Walker C.B., Karpinia K., Baehli P. // *Periodontol.* 2000. – 2004. – Vol. 36. – P. 146-165.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ СТОМАТОЛОГІЧНИХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ**М.М.Бойко, О.І.Зайцев, Л.В.Нефьодова, Л.В.Яковлева****Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз; синтетичні і природні стоматологічні препарати

Представлений фармакоекономічний аналіз 15 антимікробних препаратів, які застосовуються в стоматології. Для цього був запропонований і використаний метод оцінки антимікробних властивостей препаратів на основі векторної алгебри, який дозволив розрахувати комплексний показник антимікробної активності препарату для кількісної оцінки фармакологічного ефекту. Показано, що «Настойка софори японської» і розчин «Хлоргексидину біглюконат» володіють найкращими показниками антимікробної властивості і мають найменшу вартість лікування у порівнянні з іншими досліджуваними препаратами на рівні 5-10 грн. Першій групі не поступається за антимікробними властивостями друга група препаратів: «Сангвіритрин» і «Хлорофіліпт» (Галічфарм), проте вартість курсу лікування цими препаратами досягає 30-40 грн. Третя група препаратів «Метрогіл Дента», «Настойка евкалипту» проявляє середньої сили антимікробні властивості, і вартість лікування ними складає в межах 10-20 грн. Препарати четвертої групи «Ротокан», «Ромазулан», «Настойка календули», «Настойка прополісу» мають слабкі антимікробні властивості, але відносно низьку вартість курсу лікування – від 5 до 20 грн. П'ята група препаратів «Стоматофіт», «Орасепт», «Гексорал», «Фітодент», «Камістад» виявляє найслабші антимікробні властивості і відрізняється найдорожчим курсом лікування в межах 40-80 грн. Відзначено, що деякі досліджувані препарати (наприклад, «Метрогіл Дента», «Гексорал», «Хлорофіліпт», «Фітодент») мають нераціональний об'єм, оскільки залишається до половини упаковки після проходження курсу лікування. Тому можна рекомендувати виробникам зменшити кількість препарату в упаковці на 30-50% для зручності споживача.

ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**Н.Н.Бойко, А.И.Зайцев, Л.В.Нефёдова, Л.В.Яковлева****Национальный фармацевтический университет**

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ; синтетические и природные стоматологические препараты

Представлен фармакоэкономический анализ 15 антимикробных препаратов, которые применяются в стоматологии. Для этого был предложен и использован метод оценки антимикробных свойств препаратов на основе векторной алгебры, который позволил рассчитать комплексный показатель антимикробной активности препарата для количественной оценки фармакологического эффекта. Показано, что «Настойка софори японской» и раствор «Хлоргексидина биглюконата» обладают наилучшими показателями антимикробных свойств и наименьшей стоимостью лечения из всех исследуемых препаратов на уровне 5-10 грн. Первой группе не усту-

паєт по антимікробним свойствам вторая группа препаратов: «Сангвиритрин» и «Хлорофиллит» (Галич-фарм), однако стоимость курса лечения этими препаратами достигает 30-40 грн. Третья группа препаратов «Метрогил Дента», «Настойка эвкалипта» проявляет средней силы антимикробные свойства, и стоимость лечения ими составляет в пределах 10-20 грн. Препараты четвертой группы «Ротокан», «Ромазулан», «Настойка календулы», «Настойка прополиса» имеют слабые антимикробные свойства, но относительно низкую стоимость курса лечения – от 5 до 20 грн. Пятая группа препаратов «Стоматофит», «Орасепт», «Гексорал», «Фитодент», «Камистад» проявляет самые слабые антимикробные свойства и имеет самую высокую стоимость курса лечения в пределах 40-80 грн. Отмечено, что некоторые исследуемые препараты (например, «Метрогил Дента», «Гексорал», «Хлорофиллит», «Фитодент») имеют нерациональный объем, поскольку остается до половины упаковки после прохождения курса лечения. Поэтому можно рекомендовать производителям уменьшить количество препарата в упаковке на 30-50% для удобства потребителя.

Address for correspondence:

18, O. Nevsky str., Kharkiv, 61140, Ukraine.

Tel. (57) 771-81-52. E-mail: Boykoniknik@gmail.com.

National University of Pharmacy

Received in 20.12.2013

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2013 РІК

Адонкіна В.Ю. – №1. – с. 8-11.	Ліщишина О.М. – №1. – с. 12-15.	Abramov A.V. – №4. – с. 41-44,
Бахтєєва Т.Д. – №2. – с. 24-29.	Ляпунов М.О. – №2. – с. 56-61.	с. 56-58.
Баюрка С.В. – №3. – с. 58-61.	Лящук С.М. – №2. – с. 34-39;	Abramova T.V. – №4. – с. 56-58.
Бездітко Н.В. – №1. – с. 28-32.	№3. – с. 10-15.	Androschuk O.V. – №4. – с. 38-40.
Беркало Н.М. – №2. – с. 13-17.	Марків В.І. – №2. – с. 18-22.	Anisimova L.V. – №4. – с. 59-62.
Бусигін О.С. – №2. – с. 56-61.	Матвєєва О.В. – №1. – с. 33-37.	Avramenko A.O. – №4. – с. 15-17.
Бухтіярова Н.В. – №2. – с. 62-65;	Матяшова Н.О. – №1. – с. 4-7.	Bakurova O.M. – №4. – с. 12-14.
№3. – с. 52-56.	Міщенко О.Я. – №1. – с. 8-11.	Bezygla O.P. – №4. – с. 63-66.
Вашинець М.Г. – №2. – с. 13-17.	Мовчан О.Д. – №3. – с. 62-65.	Borzenko B.G. – №4. – с. 12-14.
Вишневська Л.І. – №2. – с. 18-22.	Мороз В.П. – №3. – с. 58-61.	Butko A.Yu. – №4. – с. 34-37.
Вишневський І.А. – №1. – с. 50-55.	Нальотова О.С. – №2. – с. 34-39;	Cherkasova V.V. – №4. – с. 48-51.
Георгіянц В.А. – №2. – с. 46-51.	№3. – с. 10-15.	Deliy V.Yu. – №4. – с. 25-27.
Герасимова О.О. – №1. – с. 12-15,	Настюха Ю.С. – №1. – с. 44-48.	Fedosov M.I. – №4. – с. 59-62.
с. 19-23.	Немченко А.С. – №2. – с. 9-11.	Gancheva O.V. – №4. – с. 52-55,
Гращенко С.А. – №3. – с. 48-51.	П'ятницький Ю.С. – №1. – с. 56-63.	с. 56-58.
Гризодуб О.І. – №2. – с. 46-51.	Павлов С.В. – №2. – с. 62-65;	Gerasymchuk M.R. – №4. – с. 48-51.
Гринь В.К. – №2. – с. 34-39;	№3. – с. 52-56.	Gerasymenko O.V. – №4. – с. 18-24.
№3. – с. 10-15.	Педан Г.В. – №1. – с. 19-23.	Gorbachova K.K. – №4. – с. 8-11.
Дмитренко С.В. – №2. – с. 40-44.	Подгайна М.В. – №2. – с. 9-11.	Iakovenko V.K. – №4. – с. 28-32.
Доброва В.С. – №3. – с. 16-20.	Посилкіна О.В. – №3. – с. 21-29.	Kadzharyan E.V. – №4. – с. 41-44.
Дроговоз К.В. – №2. – с. 56-61.	Ратушна К.Лі. – №3. – с. 16-20.	Kishchuk B.M. – №4. – с. 48-51.
Дроговоз С.М. – №1. – с. 33-37;	Родіонова Ю.В. – №2. – с. 30-33.	Klimenko M.O. – №4. – с. 4-6.
№2. – с. 40-44,	Сидоренко М.І. – №3. – с. 21-29.	Kolesnik Yu.M. – №4. – с. 41-44,
с. 52-55;	Слабий М.В. – №3. – с. 30-36.	с. 52-55,
№3. – с. 4-9,	Сокурєнко І.А. – №3. – с. 58-61.	с. 56-58.
с. 38-41.	Степаненко А.В. – №1. – с. 12-15.	Kubyschkin A.V. – №4. – с. 59-62.
Жаркова С.О. – №2. – с. 9-11.	Степаненко В.І. – №3. – с. 58-61.	Kucheryav-
Зайченко Г.В. – №2. – с. 56-61.	Сулейман М.М. – №2. – с. 52-55;	chenko M.A. – №4. – с. 45-47.
Здорник О.А. – №2. – с. 46-51.	№3. – с. 38-41.	Libina V.V. – №4. – с. 63-66.
Зіменковський А.Б. – №1. – с. 33-37,	Тимофєєв М.П. – №3. – с. 4-9.	Lukina L.M. – №4. – с. 8-11.
с. 44-48.	Ткачова О.В. – №2. – с. 13-17.	Lyapunov M.O. – №4. – с. 63-66.
Зімін С.М. – №2. – с. 46-51.	Ткачук О.Ю. – №2. – с. 18-22.	Melnikova O.V. – №4. – с. 41-44,
Зупанець І.А. – №2. – с. 46-51.	Федяк І.О. – №1. – с. 38-43.	с. 52-55.
Зупанець К.О. – №3. – с. 16-20.	Ходаківський О.А. – №2. – с. 62-65;	Mironova K.O. – №4. – с. 12-14.
Зупанець М.В. – №2. – с. 52-55;	№3. – с. 52-56.	Mnushko Z.M. – №4. – с. 28-32.
№3. – с. 38-41.	Шереметєєва А.В. – №3. – с. 48-51.	Morozova O.V. – №4. – с. 52-55.
Ісаєв С.Г. – №2. – с. 52-55;	Щокіна К.Г. – №3. – с. 42-47.	Orlova I.M. – №4. – с. 63-66.
№3. – с. 38-41.	Яйчєня В.П. – №1. – с. 33-37.	Pavlova O.O. – №4. – с. 4-6.
Карпушина С.А. – №3. – с. 58-61.	Яковенко В.К. – №1. – с. 50-55.	Rykalo N.A. – №4. – с. 38-40.
Кириченко О.А. – №1. – с. 28-32.	Яковлєва Л.В. – №1. – с. 4-7,	Samoylenko N.Yu. – №4. – с. 56-58.
Кириченко О.М. – №1. – с. 24-27.	с. 24-27,	Sulaieva O.M. – №4. – с. 25-27.
Котвіцька А.А. – №2. – с. 4-8.	с. 56-63;	Tymchenko O.V. – №4. – с. 63-66.
Кошова О.Ю. – №1. – с. 56-63.	№2. – с. 13-17;	Varodeeva Yu.I. – №4. – с. 52-55.
Красуля О.І. – №2. – с. 4-8.	№3. – с. 48-51.	Zayats L.M. – №4. – с. 48-51.
Кузнєцов І.Е. – №1. – с. 19-23.	Яковлєва О.С. – №1. – с. 16-18.	Zharikov S.O. – №4. – с. 25-27.

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 щодо 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 для розміщення матеріалів з клінічної токсикології, побічної дії ліків та фармакотерапії. Експериментальні роботи з фармакології можуть бути надруковані у випадку висвітлення даної проблеми сумісно з клінічними аспектами.

4. 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 усіх авторів, назви організацій, у яких виконана робота, переліку ключових слів (понять) у кількості 4-6.

5. Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті:

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

5.2. Матеріали та методи (Пацієнти та методи).

5.3. Результати та їх обговорення. Містяться результати досліджень, зроблених автором.

5.4. Висновки.

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

6. 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 описання результатів у статті), лаконічними і чіткими, з переконливими формулюваннями.

7. Автори одночасно надають до редакції англomовний текст статті для розміщення на сайті НФаУ (відповідальність за якість викладення матеріалів англійською мовою несуть автори). Першочерговість при опублікуванні надається англomовним статтям.

8. 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 300-600 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічного матеріалу повинна становити 5,5 см, 11,5 см або 17,4 см.

9. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

10. 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 при необхідності – верх і низ.

11. 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.

12. Список літератури оформляється у відповідності до ДОСТу 7.1-84, а скорочення слів і словосполучень – у відповідності з ДОСТ 7.12-77 та 7.11-78.

13. 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 підписується всіма авторами.

14. 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 статтею;
- 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.

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

16. До статті на окремому аркуші додаються 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.

17. Редакція залишає за собою право редакційної правки статті.

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

19. Статті, відіслані авторам на виправлення, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 10 днів після одержання.

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

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

- АНАЛІЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РИЗИКІВ ВТРАТИ ЯКОСТІ ДАНИХ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ /
В.Є.Доброва, К.О.Зупанець, К.Л.Ратушна 4-10
Analysis and study of the data quality loss risk in clinical trials / V.Ye.Dobrova, K.O.Zupanets, K.L.Ratushna
Анализ и изучение рисков потери качества данных в клиническом исследовании / В.Е.Доброва, Е.А.Зупанец,
К.Л.Ратушная
- ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ І КЛІНІЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ БІОСИМІЛЯРІВ В УКРАЇНІ /
О.В.Посилкіна, О.В.Літвінова 11-17
Prospects for development and clinical use of biosimilars in Ukraine / O.V. Posylkina, O.V. Litvinova
Перспективы разработки и клинического использования биосимиляров в Украине / О.В.Посылкина,
Е.В.Литвинова

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF RALEUKIN ON DEVELOPMENT OF DITHIZONE DIABETES
IN RABBITS / I.P.Bukhtiyarova, S.M.Drogovoz, Eu.M.Kovalenko..... 18-22
Експериментальне вивчення впливу ралейкіну на перебіг дитизонового діабету в кролів / І.П.Бухтіярова,
С.М.Дроговоз, Є.М.Коваленко
Экспериментальное изучение влияния ралейкина на протекание дитизонового диабета
у кролей / И.П.Бухтиярова, С.М.Дроговоз, Е.Н.Коваленко

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

- CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: EPIDEMIOLOGIC ASPECTS / L.V.Iakovlieva, A.A.Vasylieva,
I.E.Kuznetsov, N.O.Matyashova 24-28
Хронічна обструктивна хвороба легень: епідеміологічні аспекти / Л.В.Яковлева, А.А.Васильєва,
І.Е.Кузнецов, Н.О.Матяшова
Хроническая обструктивная болезнь легких: эпидемиологические аспекты / Л.В.Яковлева, А.А.Васильева,
И.Э.Кузнецов, Н.А.Матяшова
- РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІТЕЙ
З КАШЛЮКОМ, СКАРЛАТИНОЮ, МЕНІНГОКОКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ / І.О.Федяк, І.П.Білик..... 29-34
The results of clinical and economic analysis of treating children with pertussis, scarlet fever
and meningococcal disease / I.O.Fedyak, I.P.Bilyk
Результаты клинико-экономического анализа лечения детей с коклюшем, скарлатиной,
менингококковой инфекцией / И.О.Федяк, И.П.Билик
- ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІІ ТИПУ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ /
О.М.Кириченко, О.А.Кириченко, О.М.Матіяш 35-38
Assessment of pharmacotherapy of patients with diabetes mellitus type II in hospital environment /
О.М.Курюченко, О.А.Курюченко, О.М.Матияш
Оценка фармакотерапии больных сахарным диабетом II типа в условиях стационара / О.Н.Кириченко,
А.А.Кириченко, О.Н.Матияш
- АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ЕКОНОМІЧНОЇ ДОСТУПНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ
РИНКУ УКРАЇНИ / І.Е.Кузнецов 39-44
Analysis of the assortment and economic availability of neuroprotectors at the pharmaceutical market
of Ukraine / I.E.Kuznetsov
Анализ ассортимента и экономической доступности нейропротекторов на фармацевтическом
рынке Украины / И.Э.Кузнецов
- КЛОПІДОГРЕЛЬ У ПОРІВНЯННІ З АСПІРИНОМ ДЛЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЧНОГО
ІНСУЛЬТУ І СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ:
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АСПЕКТ / О.Я.Мищенко, В.Ю.Адонкіна, Ю.К.Терентьева 45-48
Clopidogrel versus aspirin for the secondary prevention of ischemic stroke and mortality in patients
with cardiovascular disease: pharmacoeconomic aspect / O.Ya.Mishchenko, V.Yu.Adonkina, Yu.K.Terentyeva
Клопидогрель в сравнении с аспирином для вторичной профилактики ишемического инсульта
и смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: фармакоэкономический аспект /
О.Я.Мищенко, В.Ю.Адонкина, Ю.К.Терентьева
- ОЦІНКА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ МЕТОДАМИ ЧАСТОТНОГО, АВС-, VEN-АНАЛІЗІВ /
І.О.Федяк, Д.В.Семенов, А.Ю.Пустовіт 49-53
Evaluation of pharmacotherapy of patients with hypothyroidism by the methods of frequency,
ABC-, VEN-analyses / I.O.Fedyak, D.V.Semenov, A.Yu.Pustovit
Оценка фармакотерапии больных гипотиреозом методами частотного, АВС-, VEN-анализов /
И.О.Федяк, Д.В.Семенов, А.Ю.Пустовит

РЕЗУЛЬТАТИ ABC-, VEN- ТА ЧАСТОТНОГО АНАЛІЗІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ
У ДІТЕЙ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я / О.О.Герасимова, І.Е.Кузнецов, А.А.Рабоча, Т.П.Кривописк 54-58
The results of the ABC-, VEN- and frequency analyses of pharmacotherapy of the community-acquired pneumonia
in children in healthcare institutions / O.A.Gerasymova, I.Ye.Kuznetsov, A.A.Rabochaya, T.P.Krivopusk
Результаты ABC-, VEN- и частотного анализов фармакоterapiи внебольничной пневмонии у детей
в учреждениях здравоохранения / О.А.Герасимова, И.Э.Кузнецов, А.А.Рабочая, Т.П.Кривописк

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF ANTIBACTERIAL MEDICINES USED IN DENTISTRY /
М.М.Boyko, О.І.Zaytsev, L.V.Nefyodova, L.V.lakovlieva..... 59-64
Фармакоєкономічний аналіз стоматологічних антибактеріальних препаратів / М.М.Бойко, О.І.Зайцев,
Л.В.Нефьодова, Л.В.Яковлева
Фармакоэкономический анализ стоматологических антибактериальных препаратов / Н.Н.Бойко,
А.И.Зайцев, Л.В.Нефёдова, Л.В.Яковлева

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ
“КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” ЗА 2013 РІК 65

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ
В ЖУРНАЛІ “КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ” 66

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@ukrfa.kharkov.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 03.03.2014 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умовн. друк. арк. 7,91. Обліков.-вид. арк. 9,15
Тираж 100 прим.